



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 18 693 T2 2004.07.08**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 014 998 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 18 693.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/14128**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 933 260.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/002168**

(86) PCT-Anmeldetag: **08.07.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **21.01.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **05.07.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **01.10.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.07.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 31/765**
A61L 31/06

(30) Unionspriorität:

890802	11.07.1997	US
6664	13.01.1998	US

(73) Patentinhaber:

Life Medical Sciences, Inc., Edison, N.J., US

(74) Vertreter:

**Stenger, Watzke & Ring Patentanwälte, 40547
Düsseldorf**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**COHN, Daniel, 96261 Jerusalem, IL; STERN,
Theodor, 92623 Jerusalem, IL; LEVI, Avraham,
73142 Shoham, IL**

(54) Bezeichnung: **NEUE POLYMERZUSAMMENSETZUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue bioabsorbierbare Polymerzusammensetzungen basierend auf AB Polyester Polyether oder betreffende Diblockpolymere. Erfindungsgemäße Zusammensetzungen können in medizinischen Anwendungen wie z. B. zur Reduzierung oder Verhinderung von Adhäsionsbildungen infolge von chirurgischen medizinischen Eingriffen, zur Herstellung chirurgischer Artikel wie auch Stents und Pfropfen, als Beschichtung, Versiegelung, Schmiermittel, kurzlebige Absperrungen im Körper, für Materialien zur kontrollierten Freisetzung von bioaktiven Reagenzien im Körper, zur Wund- und Verbrennungsabdeckung und zur Herstellung von biologisch abbaubaren Artikeln, neben vielen anderen Bereichen eingesetzt werden.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Der Wunsch verbesserte Polymerzusammensetzungen zu finden, welche in spezifischen medizinischen oder umwelttechnischen Anwendungen eingesetzt werden können, ist immer präsent. Es gibt eine anhaltende Suche nach neuen, verbesserten bioabbaubaren Polymeren zur Bereitstellung von verbesserten biokompatiblen Materialien mit guten bioabsorbiven/bioabbaubaren Eigenschaften, geeigneten mechanischen und physikalischen Eigenschaften und betreffenden charakteristischen Strukturelementen, welche in den zuvor beschriebenen Anwendungen zum Einsatz gelangen. Materialien, welche hervorragende Charakteristika und Flexibilität in der Formulierung und der Herstellung aufweisen sind besonders wünschenswert.

[0003] Die früheren bioabbaubaren, bioabsorbierbaren Polymere waren ausgerichtet auf Polymilchsäure und/oder Polyglycolsäure Homopolymeren oder Copolymeren zur Verwendung als bioabsorbierbare Nähte. Diese ersten Polymere waren mit dem Problem belegt, daß diese Polymere dazu tendierten, hart oder steif und oftmals auch brüchig mit geringer Flexibilität zu sein. Darüber hinaus war die Kinetik ihres biologischen Abbaus zu langsam für bestimmte Anwendungen, so daß eine Suche nach Polymeren mit schnelleren Abbauprofilen notwendig wurde.

[0004] Eine Reihe anderer Copolymere unter Verwendung von Milchsäure, Glycolsäure, ϵ -Caprolactonen, Poly(orthoestern) und Poly(orthocarbonaten), Poly(esteramiden) und entsprechenden Polymeren wurden synthetisiert und mit einem gewissen meßbaren Erfolg für medizinische Anwendungen eingesetzt. Die Polymere waren durch die Nachteile, welche in einem oder mehreren der folgenden Charakteristika auftraten begrenzt: Flexibilität, Zugfestigkeit, Ausdehnungsfähigkeit, Härte/Weichheit, Biokompatibilität, Sterilität, Anwendbarkeit der Formulierung über einen großen Anwendungsbereich und Gewebereaktivität.

[0005] Einige Forschungsschwerpunkte lagen auf der Produktion von ACA Triblockpolymerzusammensetzungen, welche aus Blöcken von Poly(oxy)alkylenen und Polyhydroxycarbonsäuren derivatisiert wurden. Diese Formulierungen haben neben anderen sehr gute Eigenschaften zur Reduzierung und/oder Verhinderung von Verklebungsbildungen infolge von chirurgischen oder anderen medizinischen Eingriffen gezeigt.

[0006] EP-A-0737703 offenbart Hydrogel bildende, selbstlösliche absorbierbare Polyester copolymere, welche in der Lage sind, sich selektiv, segmentiell in gefällige Hydrogele durch Kontaktierung mit einer wässrigen Umgebung zu verwandeln. Diese Copolymere werden in pharmazeutischen Formulierungen angewendet, welche eine Schutzbegrenzung zur Verhinderung von postchirurgischen Verklebungen ermöglicht und in anderen medizinischen Bereichen eingesetzt.

Gegenstand der Erfindung

[0007] Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer Polymermaterialien, welche in unterschiedlichen medizinischen, umwelttechnologischen und anderen Anwendungen, bei welchen eine biologische Abbaubarkeit/Bioerodierbarkeit eine wichtige Eigenschaft ist, eingesetzt werden.

[0008] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung von Polymermaterialien, welche in Filmform oder anderen festen Strukturen wie Rohre, Zylinder, Porenstrukturen wie Schäume, Dispersionen, Viskoselösungen, flüssige Polymere, Pasten, Sprays oder Gels hergestellt werden können, welche leicht für einen großen Einsatzbereich anwendbar gemacht werden können.

[0009] Darüber hinaus ist es ein weiterer Gegenstand der Erfindung, Polymermaterialien bereitzustellen, welche im wesentlichen die Bildung von Verklebungen verhindern und zur effektiven freisetzung von bioaktiven Reagenzien in der Lage sind.

[0010] Darüber hinaus ist es ein Gegenstand der Erfindung, bioabsorbierbare Polymermaterialien bereitzustellen, welche in unterschiedlichen Formulierungen mit einer hinreichenden Zugfestigkeit, ggf. in Abhängigkeit von der gewünschten Anwendung reaktiv oder nicht reaktiv mit dem Patientengewebe reagierend und bioabsorbierbar hergestellt werden können.

[0011] Es ist darüber hinaus ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung, polymere Absperrungen bereitzustellen, welche in unterschiedlichen Formen wie z. B. Filmen, anderen Strukturen wie z. B. Röhren und Zylindern, Schäumen, Gels, Dispersionen, flüssigen Polymeren, Pasten, Sprays oder viskosen Lösungen ein-

gesetzt werden können, um eine Flexibilität in der Handhabung und eine Reihe unterschiedlicher Verwendungen, einschließlich medizinischer und umwelttechnologischer wie auch anderer Anwendungen zu ermöglichen.

[0012] Diese und andere Gegenstände der Erfindung können in der nachfolgenden detaillierten Beschreibung der vorliegenden Erfindung nachgelesen werden.

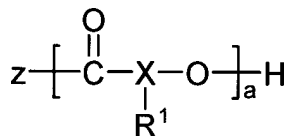
Zusammenfassung der Erfindung

[0013] Die vorliegende Erfindung betrifft Multiblockpolymermaterialien wie sie mit den anhängenden Ansprüchen unter Schutz gestellt werden.

[0014] Die vorliegende Erfindung betrifft vorzugsweise Polymerzusammensetzungen, welche gekoppelte oder kreuzvernetzte Poly(ester)/Polyether AB oder entsprechende AB Diblockcopolymere aufweisen, worin A eine Polyestereinheit ist, welche aus der Polymerisation von Monomeren gewonnen wird und B ein monofunktionales Hydroxyl, Amin oder Carboxyl beinhaltendes Molekül ist (welches entweder monomer oder polymer sein kann), welches an den Enden nicht reaktive Gruppen aufweist, so daß die Hydroxyl, Amin oder Carboxyl aufweisenden Moleküle die Polymerisation der Monomere zu Polyestereinheiten (A Blöcken) initiieren. In bevorzugten Ausführungsbeispielen der vorliegenden Erfindung ist die Polyestereinheit A hergestellt durch die Polymerisation von Monomeren ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Milchsäure, Lactid, Glycolsäure, Glycolid, β -Propiolacton, ϵ -Caprolacton, δ -Glutarolacton, δ -Valeronlacton, β -Butyrolacton, Pivalolacton, α,α -Diethylpropiolacton, Ethylencarbonat, Trimethylencarbonat, γ -Butyrolacton, p-Dioxanon, 1,4-Dioxepan-2-one, 3-Methyl-1,4-Dioxan-2,5-dion, 3,3-Dimethyl-1-4-dioxan-2,5-dion, zyklische Ester der α -Hydroxybuttersäure, α -Hydroxivaleriansäure, α -Hydroxüsovaleriansäure, α -Hydroxycaprinsäure, α -Hydroxi- α -Ethylbuttersäure, α -Hydroxüsocaprinsäure, α -Hydroxi- α -Methyl-Valeriansäure, α -Hydroxiheptanonsäure, α -Hydroxistearinsäure, α -Hydroxilignocerinsäure, Salicylsäure und Mischungen dieser ist. B kann aus jedem monofunktionalen Hydroxyl, Amin oder Carboxyl beinhaltenden Molekül, welches in der Lage ist, die Polymerisation der den Block A beinhaltenden Monomere zu initialisieren, hergestellt werden. In einem bevorzugten Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung ist das monofunktionale Molekül (welches im folgenden auch „monofunktionales Initiatormolekül“ genannt wird) ein C₁ bis C₁₂ Amin, Alkohol oder eine Carbonsäure. Der Alkohol, das Amin oder die Carbonsäure können ein Alkylamin, Alkohol oder Carbonsäure, ein Arylamin, Alkohol oder Carbonsäure, ein Aralkylamin, Alkohol oder Carbonsäure oder ein substituiertes Alkylamin, Alkohol oder Carbonsäure, ein substituiertes Arylamin, Alkohol oder Carbonsäure oder ein substituiertes Aralkylamin, Alkohol oder Carbonsäure sein. In alternativen Ausführungsformen ist das monofunktionale Initiatormolekül ein Poly(oxyalkylen)molekül oder ein Poly(oxyalkylen)-enthaltendes Molekül, vorzugsweise Poly(ethylenglycol), variierend im Molekulargewicht von ca. 100 (Diethylenglycol) bis einige Hunderttausend oder mehr, mit einem bevorzugten Bereich des Molekulargewichts von ungefähr 550 bis ungefähr 5000 oder mehr.

[0015] Die zuvor beschriebenen AB Diblockcopolymere können unverändert eingesetzt werden oder vorzugsweise mit Kettenverlängerern oder Kupplungsagenzien, wie sie hierin im näheren beschrieben werden, versehen werden, um gekoppelte Diblock- oder Multiblockcopolymere gemäß der vorliegenden Erfindung herzustellen. Polymerzusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung sind vorteilhafterweise mit inerten Gruppen an den Endstellen versehen bzw. sie weisen bevorzugt keine reaktiven Gruppen, die an Reaktionen teilnehmen können, an ihren Enden auf. Bei der Verwendung von inerten Gruppen an den Endstellen erlangten die gezeigten Zusammensetzungen unerwartet Lagerstabilität sowohl in fester Form als auch in Lösung, welche signifikant verbessert war im Vergleich zu Verbindungen, welche mit reaktiven Gruppen wie Hydroxyl, Amin oder Carbonsäuregruppen an den Endstellen versehen waren.

[0016] Die vorliegende Erfindung betrifft Polymere der chemischen Struktur:

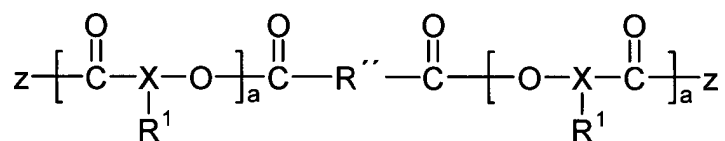


worin a eine positive ganze Zahl ist, X ist eine C₁ bis C₈-Alkylengruppe, bevorzugt eine C₁ (CH)-Alkylengruppe, R₁ ist H oder CH₃, bevorzugt H, wenn X eine C₂ bis C₈-Alkylengruppe ist und Z abgeleitet ist von einer Amin- oder Hydroxyl beinhaltenden monofunktionalen monomeren oder polymeren Verbindung, welche an den Endstellen mit Amin- oder Hydroxylgruppen versehen ist, die Amin oder Alkohol beinhaltenden Verbindungen sind vorzugsweise ausgewählt aus Alkyl (bevorzugt C₁ bis C₁₂) Amin oder Alkohol, ein Arylamin oder Alkohol, ein Aralkylamin oder Alkohol oder ein substituiertes Alkyl (vorzugsweise C₁ bis C₁₂) Amin oder Alkohol, ein substituiertes Arylamin oder Alkohol, ein substituiertes Aralkylamin oder Alkohol einem Blocker oder ein C=C beinhaltende Gruppe.

[0017] Z wird vorzugsweise durch die Struktur M-(O-R-)_m-Y repräsentiert, wobei m eine positive ganze Zahl ist, Y gleich O oder NH ist, R eine C₂ bis C₁₀-Alkylengruppe, vorzugsweise Ethylengruppe und/oder Propylen-

gruppe, ist und M eine nicht reaktive Gruppe oder eine Gruppe mit einem Blocker oder einer C=C-Gruppe, vorzugsweise eine Gruppe ausgewählt aus einer C₁ bis C₁₂-Alkylgruppe, einer Arylgruppe, einer Aralkylgruppe oder einer substituierten C₁ bis C₁₂-Alkylgruppe, Arylgruppe, Aralkylgruppe, ein Blocker oder eine C=C beinhaltende Gruppe, ist.

[0018] Die vorliegende Erfindung betrifft darüber hinaus Polymerzusammensetzungen der chemischen Struktur:



worin a eine positive ganze Zahl ist, Z abgeleitet ist von einer Amin- oder Hydroxyl beinhaltenden monofunktionalen monomeren oder polymeren Verbindung, welche an den Endstellen mit Amin- oder Hydroxylgruppen versehen ist, die Amin oder Alkohol beinhaltenden Verbindungen vorzugsweise ausgewählt sind aus Alkyl (bevorzugt C₁ bis C₁₂) Amin oder Alkohol, ein Arylamin oder Alkohol, ein Aralkylamin oder Alkohol oder ein substituiertes Alkyl (vorzugsweise C₁ bis C₁₂) Amin oder Alkohol, ein substituiertes Arylamin oder Alkohol, ein substituiertes Aralkylamin oder Alkohol einem Blocker oder ein C=C beinhaltende Gruppe,

X ist eine C₁ bis C₈-Alkylengruppe, bevorzugt eine C₁ (CH)-Alkylengruppe,

R'' ist eine C₁ bis C₁₂-Alkylengruppe oder eine hydroxyl- oder carbonsäuresubstituierte Alkylgruppe, ein Cycloalkyl, ein Hydroxyl beinhaltendes Cycloalkyl oder eine Cycloalkyl beinhaltende Gruppe, ein Aryl oder eine Aryl beinhaltende Gruppe, eine Oligoester oder Polyester oder eine Polyoxyalkylenkette enthaltene Gruppe, vorzugsweise bestehend aus poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-Co-poly(propylenoxid) oder eine poly(ethylenoxid)-reiche Kette, und R₁ ist H oder CH₃, bevorzugt H, wenn X eine C₂ bis C₈-Alkylengruppe ist.

[0019] Z wird vorzugsweise durch die Struktur M-(O-R)_m-Y dargestellt,

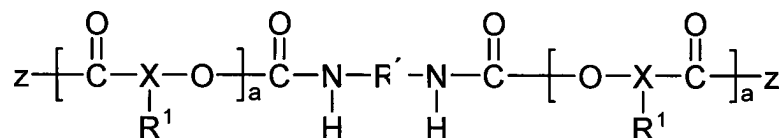
wobei m eine positive ganze Zahl ist,

Y gleich O oder NH ist,

R eine C₂ bis C₁₀-Alkylengruppe, vorzugsweise eine Ethylengruppe (C₂) und/oder Propylengruppe (C₃), ist, M eine nicht reaktive Gruppe oder eine Gruppe mit einem Blocker oder einer C=C-Gruppe ist, vorzugsweise, einer C₁ bis C₁₂-Alkylgruppe, einer Arylgruppe, einer Aralkylgruppe, oder einer substituierten C₁ bis C₁₂-Alkylgruppe, einer Arylgruppe, einer Aralkylgruppe, einem Blocker oder eine C=C beinhaltende Gruppe ist.

[0020] Noch bevorzugter ist M = Methyl oder Ethyl.

[0021] Die vorliegende Erfindung bezieht sich gleichfalls auch auf Polymerzusammensetzungen gemäß der nachfolgenden chemischen Struktur:



worin a eine positive ganze Zahl ist,

Z ist hergeleitet von einer Amin oder Hydroxyl beinhaltenden monofunktionalen monomeren oder polymeren Verbindung, welche an den Endstellen mit Amin- oder Hydroxylgruppen versehen ist, die Amin- oder Alkohol beinhaltende Verbindung vorzugsweise ausgewählt ist aus Alkyl (bevorzugt C₁ bis C₁₂) Amin oder Alkohol, einem Arylamin oder Alkohol, einem Aralkylamin oder Alkohol, einem substituierten Alkyl (bevorzugt C₁ bis C₁₂) Amin oder Alkohol, einem substituierten Arylamin oder Alkohol, oder einem substituierten Aralkylamin oder Alkohol, einem Blocker oder einer C=C beinhaltenden Gruppe,

X ist eine C₁ bis C₈-Alkylgruppe, bevorzugt eine C₁(CH) Alkylengruppe

R' ist eine C₂ bis C₁₂ Alkylengruppe, eine Cycloalkyl oder Cycloalkyl beinhaltende Gruppe, ein Aryl oder eine Aryl beinhaltende Gruppe, 4,4'-Diphenylmethan, Toluol, Naphtalin, 4,4'-Dicyclohexylmethan, Cyclohexyl, 3,3'-Dimethylphenyl, 3,3'-Dimethyldiphenylmethan, 4,6'-Xylylen, 3,5,5-Trimethylcyclohexyl, 2,2,4-Trimethylhexamethylen oder p-Phenylen oder eine Poly(ethylenoxid) beinhaltende oder Poly(ethylenoxid)reiche Kette und R₁ ist H oder CH₃, vorzugsweise H wenn X eine C₂ bis C₈-Alkylgruppe ist.

[0022] Z wird vorzugsweise durch die Struktur M-(O-R)_m-Y dargestellt,

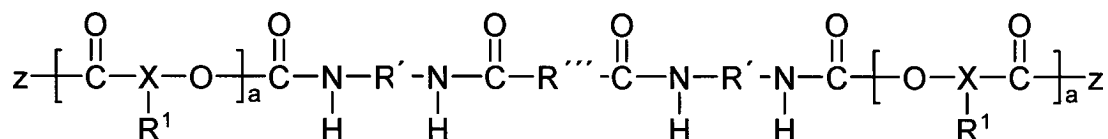
wobei m eine positive ganze Zahl ist,

Y gleich O oder NH ist,

R eine C₂ bis C₁₀-Alkylengruppe, vorzugsweise eine Ethylengruppe (C₂) und/oder Propylengruppe (C₃), ist, M eine nicht reaktive Gruppe oder eine Gruppe mit einem Blocker oder einer C=C-Gruppe ist, vorzugsweise, einer C₁ bis C₁₂-Alkylgruppe, einer Arylgruppe, einer Aralkylgruppe, oder einer substituierten C₁ bis C₁₂-Alkylgruppe, einer Arylgruppe, einer Aralkylgruppe, einem Blocker oder eine C=C beinhaltende Gruppe ist.

[0023] Noch bevorzugter ist M = Methyl oder Ethyl.

[0024] Die vorliegende Erfindung betrifft darüber hinaus Polymerzusammensetzungen der chemischen Struktur:



worin a eine positive ganze Zahl ist, Z abgeleitet ist von einer Amin- oder Hydroxyl beinhaltenen monofunktionalen monomeren oder polymeren Verbindung, welche an den Endstellen mit Amin- oder Hydroxylgruppen versehen ist, die Amin oder Alkohol beinhaltenen Verbindungen vorzugsweise ausgewählt sind aus Alkyl (bevorzugt C₁ bis C₁₂) Amin oder Alkohol, ein Arylamin oder Alkohol, ein Aralkylamin oder Alkohol oder ein substituiertes Alkyl (vorzugsweise C₁ bis C₁₂) Amin oder Alkohol, ein substituiertes Arylamin oder Alkohol, ein substituiertes Aralkylamin oder Alkohol einem Blocker oder ein C=C beinhaltenen Gruppe,

X ist eine C₁ bis C₈-Alkylengruppe, bevorzugt eine C₁ (CH)-Alkylengruppe,

R¹ ist eine C₂ bis C₁₂ Alkylengruppe, eine Cycloalkyl oder Cycloalkyl beinhaltenen Gruppe, ein Aryl oder eine Aryl beinhaltenen Gruppe, 4,4'-Diphenylmethan, Toluol, Naphtalin, 4,4'-Dicyclohexylmethan, Cyclohexyl, 3,3'-Dimethylphenyl, 3,3'-Dimethyldiphenylmethan, 4,6'-Xylylen, 3,5,5-Trimethylcyclohexyl, 2,2,4-Trimethylhexamethylen oder p-Phenylen oder eine Poly(ethylenoxid) beinhaltenen oder Poly(ethylenoxid)reiche Kette, R''' ist ausgewählt oder abgeleitet von der Gruppe bestehend aus einem Diol, welches in Reaktion mit Diisocyanatgruppen freisetzt, ein Diamin, welches in Reaktion mit Diisocyanatgruppen freisetzt oder eine Dicarbonsäure, welche in Reaktion mit Diisocyanat Amidgruppen freisetzt, wobei das Diol vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C₂ bis C₂₄ (vorzugsweise C₂ bis C₁₂) Diolen wie z. B. Ethylenglycol oder Butandiol, eine Poly(oxyalkylen)diolverbindung der Struktur -(O-R)_m-O-, wobei R eine C₂ bis C₁₀ Alkylengruppe (bevorzugt eine Ethylengruppe und/oder Propylengruppe) und m eine positive ganze Zahl ist, Poly(oxyalkylen)-reiche Diolen insbesondere beinhaltenen Poly(ethylenoxid)-reiche Diolen, ein OH-terminiertes Polycaprolacton oder andere OH-terminierte Polyester, Oligoester oder ein ACA-Triblockpolymer, worin im ACA-Triblockpolymer A eine Polyestereinheit und C ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-co-poly(propylenoxid), eine Poly(ethylenoxid)reiche Kette, ein Diol und ein Diamin wie vorstehend beschrieben ist, das Diamin vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C₂ bis C₂₄ (vorzugsweise C₂ bis C₁₂) Diaminen, bevorzugter Etylendiamin und Hexamethyldiamin, Aminosäuren, und Oligopeptiden,

die Dicarbonsäure vorzugsweise ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus C₂ bis C₂₄ (vorzugsweise C₂ bis C₁₂) Dicarbonsäuren, Bernsteinsäure, Sebacinsäure, Adipinsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, COOH-terminierte Polycaprolactone, und COOH-terminierte Polyester oder Oligoester, und R₁ H oder CH₃ ist, bevorzugt H wenn X eine C₂-C₈-Alkylengruppe ist.

[0025] Z wird vorzugsweise durch die Struktur M-(O-R)-m-Y dargestellt,

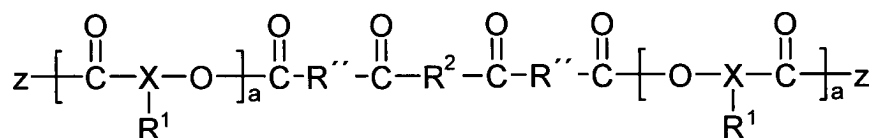
wobei m eine positive ganze Zahl ist,

Y gleich O oder NH ist,

R eine C₂ bis C₁₀-Alkylengruppe, vorzugsweise eine Ethylengruppe (C₂) und/oder Propylengruppe (C₃), ist, M eine nicht reaktive Gruppe oder eine Gruppe mit einem Blocker oder einer C=C-Gruppe ist, vorzugsweise, einer C₁ bis C₁₂-Alkylgruppe, einer Arylgruppe, einer Aralkylgruppe, oder einer substituierten C₁ bis C₁₂-Alkylgruppe, einer Arylgruppe, einer Aralkylgruppe, einem Blocker oder eine C=C beinhaltenen Gruppe ist.

[0026] Noch bevorzugter ist M = Methyl oder Ethyl.

[0027] Die vorliegende Erfindung bezieht sich gleichfalls auf Verbindungen, welche ein Polymer der chemischen Struktur aufweisen:



worin a eine positive ganze Zahl ist, Z abgeleitet ist von einer Amin- oder Hydroxyl beinhaltenen monofunktionalen monomeren oder polymeren Verbindung, welche an den Endstellen mit Amin- oder Hydroxylgruppen versehen ist, die Amin oder Alkohol beinhaltenen Verbindungen vorzugsweise ausgewählt sind aus Alkyl (bevorzugt C₁ bis C₁₂) Amin oder Alkohol, ein Arylamin oder Alkohol, ein Aralkylamin oder Alkohol oder ein substituiertes Alkyl (vorzugsweise C₁ bis C₁₂) Amin oder Alkohol, ein substituiertes Arylamin oder Alkohol, ein substituiertes Aralkylamin oder Alkohol einem Blocker oder ein C=C beinhaltenen Gruppe,

X ist eine C₁ bis C₈-Alkylengruppe, bevorzugt eine C₁ (CH)-Alkylengruppe,

R₁ ein Wasserstoff oder eine Methylgruppe ist, bevorzugt H wenn X eine C₂ bis C₈ Alkylengruppe ist,

R'' ist eine C₁ bis C₁₂-Alkylengruppe oder eine hydroxyl- oder carboxylsubstituierten Alkylgruppe, ein Cyclo-

alkyl, ein Hydroxyl beinhaltendes Cycloalkyl oder eine Cycloalkyl beinhaltende Gruppe, ein Aryl oder eine Aryl beinhaltende Gruppe, eine Oligoester oder Polyester oder eine Polyoxyalkylenkette enthaltene Gruppe, vorzugsweise bestehend aus poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-Co-poly(propylenoxid) oder eine poly(ethylenoxid)-reiche Kette, und

R₂ ausgewählt oder hergeleitet ist aus einer Gruppe bestehend aus einem Diol, welches in Reaktion mit Diisocyanat eine Urethangruppe freisetzt, ein Diamin, welches in Reaktion mit Diisocyanat eine Harnstoffgruppe freisetzt oder eine Dicarbonsäure, welche in Reaktion mit Diisocyanat eine Amidgruppe freisetzt, wobei das Diol bevorzugt ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C₂ bis C₂₄ (bevorzugt C₂ bis C₁₂) Diolen wie z. B. Ethylenglycol oder Butandiol, Poly(oxyalkylen)diolverbindungen der Struktur -(O-R)_m-O-, worin R eine C₂ bis C₁₀ Alkylengruppe (bevorzugt eine Ethylen- und/oder Propylengruppe) ist und m eine positive ganze Zahl ist, Poly(oxyalkylen)reiche Diole, insbesondere beinhaltend Poly(ethylenoxid)reiche Diole, OH-terminierte Polycaprolactone oder andere OH-terminierte Polyester, Oligoester oder ACA-Triblockcopolymer, wobei im ACA-Triblockcopolymer A eine Polyestereinheit und C ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid), eine Poly(ethylenoxid)reiche Kette ein Diol und ein Diamin wie nachfolgend beschrieben ist, das Diamin bevorzugt ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C₂ bis C₂₄ (bevorzugt C₂ bis C₁₂) Diaminen, bevorzugter Ethylendiamin und Hexamethyldiamin, Aminosäuren, und Oligopeptiden, die Dicarbonsäure bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₂ bis C₂₄ (bevorzugt C₂ bis C₁₂) Dicarbonsäuren, Bernsteinsäure, Sebacinsäure, Adipinsäure, Äpfelsäure,

[0028] Text fehlt

[0029] einsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, COOH-terminierte

[0030] Text fehlt

[0031] caprolactone, und COOH-terminierte Polyester oder Oligoester.

[0032] Z wird vorzugsweise durch die Struktur M-(O-R)-m-Y dargestellt,

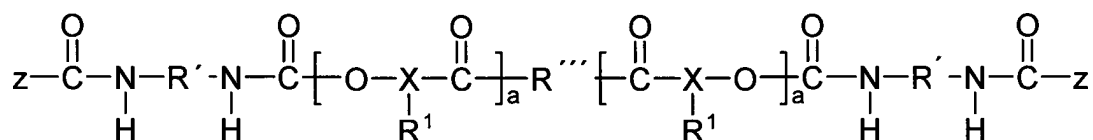
wobei m eine positive ganze Zahl ist,

Y gleich O oder NH ist,

R eine C₂ bis C₁₀-Alkylengruppe, vorzugsweise eine Ethylengruppe (C₂) und/oder Propylengruppe (C₃), ist, M eine nicht reaktive Gruppe oder eine Gruppe mit einem Blocker oder einer C=C-Gruppe ist, vorzugsweise, einer C₁ bis C₁₂-Alkylgruppe, einer Arylgruppe, einer Aralkylgruppe, oder einer substituierten C₁ bis C₁₂-Alkylgruppe, einer Arylgruppe, einer Aralkylgruppe, einem Blocker oder eine C=C beinhaltende Gruppe ist.

[0033] Noch bevorzugter ist M = Methyl oder Ethyl.

[0034] Andere Beispiele der vorliegenden Erfindung sind gerichtet auf Verbindungen, die Polymere der chemischen Struktur aufweisen:



worin a eine positive ganze Zahl ist, Z abgeleitet ist von einer Amin- oder Hydroxyl beinhaltenden monofunktionalen monomeren oder polymeren Verbindung, welche an den Endstellen mit Amin- oder Hydroxylgruppen versehen ist, die Amin oder Alkohol beinhaltenden Verbindungen vorzugsweise ausgewählt sind aus Alkyl (bevorzugt C₁ bis C₁₂) Amin oder Alkohol, ein Arylamin oder Alkohol, ein Aralkylamin oder Alkohol oder ein substituiertes Alkyl (vorzugsweise C₁ bis C₁₂) Amin oder Alkohol, ein substituiertes Arylamin oder Alkohol, ein substituiertes Aralkylamin oder Alkohol einem Blocker oder ein C=C beinhaltende Gruppe,

X ist eine C₁ bis C₈-Alkylengruppe, bevorzugt eine C₁ (CH)-Alkylengruppe,

R' eine C₂ bis C₁₂ Alkylengruppe, ein Cycloalkyl oder eine Cycloalkyl beinhaltende Gruppe, ein Aryl oder eine Aryl beinhaltende Gruppe, 4,4'-Diphenylmethan, Toluol, Naphtalin, 4,4'-Dicyclohexylmethan, Cyclohexan, 3,3'-Dimethylphenyl, 3,3'-Dimethyldiphenylmethan, 4,6'-Xylylen, 3,5,5-Trimethylcyclohexyl, 2,2,4-Trimethylhexamethylen, p-Phenylen, oder eine Poly(oxyalkylen) Kette einschließlich einer Poly(ethylenoxid) beinhaltenden oder Poly(ethylenoxid) reichen Kette ist, R'' ausgewählt oder abgeleitet ist von der Gruppe bestehend aus einem Diol, welches in Reaktion mit Diisocyanat eine Urethangruppe freisetzt, einem Diamin, welches in Reaktion mit Diisocyanat eine Harnstoffgruppe freisetzt oder einer Dicarbonsäure, welche in Reaktion mit Diisocyanat eine Amidgruppe freisetzt, das Diol bevorzugt ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C₂ bis C₂₄ (bevorzugt C₂ bis C₁₂) Diolen wie Ethylenglycol oder Butandiol, einer Poly(oxyalkylen)diolverbindung der Struktur -(O-R)_m-O-, worin R eine C₂ bis C₁₀ Alkylengruppe (bevorzugt eine Ethylen- und/oder Propylengruppe) und m eine positive ganze Zahl ist, Poly(oxyalkylen)reiche Diole, insbesondere einschließend Poly(ethylenoxid)reiche Diole, OH-terminierte Polycaprolactone oder andere OH-terminierte Polyester, Oligoester oder ein ACA-Triblockcopolymer, worin im ACA-Triblockcopolymer A eine Polyestereinheit und C ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid), eine Poly(ethylenoxid)reiche Kette, ein Diol und ein Diamin wie nachfolgend beschrieben ist, das Diamin bevorzugt ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C₂ bis C₂₄ (bevorzugt C₂ bis C₁₂) Diaminen, bevorzugter Ethylendiamin und Hexa-

methyldiamin, Aminosäuren, und Oligopeptiden,

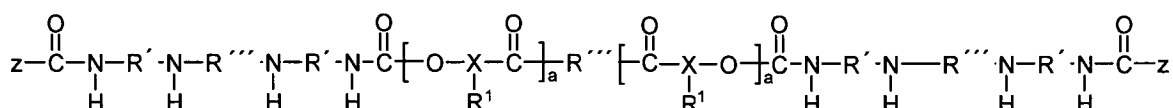
die Dicarbonsäure bevorzugt ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C_2 bis C_{24} (bevorzugt C_2 bis C_{12}) Dicarbonsäuren, Bernsteinsäure, Sebacinsäure, Adipinsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, COOH-terminierte Polycaprolactone, und COOH-terminierte Polyester oder Oligoester, und R_1 gleich H oder CH_3 ist, bevorzugt H wenn X eine C_2 bis C_8 Alkylengruppe und bevorzugt CH_3 wenn X gleich C_1 ist.

[0035] Z wird vorzugsweise durch die Struktur $M-(O-R)_m-Y$ dargestellt, wobei m eine positive ganze Zahl ist, Y gleich O oder NH ist,

R eine C_2 bis C_{10} -Alkylengruppe, vorzugsweise eine Ethylengruppe (C_2) und/oder Propylengruppe (C_3), ist, M eine nicht reaktive Gruppe oder eine Gruppe mit einem Blocker oder einer C=C-Gruppe ist, vorzugsweise, einer C_1 bis C_{12} -Alkylgruppe, einer Arylgruppe, einer Aralkylgruppe, oder einer substituierten C_1 bis C_{12} -Alkylgruppe, einer Arylgruppe, einer Aralkylgruppe, einem Blocker oder eine C=C beinhaltende Gruppe ist.

[0036] Noch bevorzugter ist M = Methyl oder Ethyl.

[0037] Weitere Beispiele der vorliegenden Erfindung sind gerichtet auf Verbindungen, die Polymere der chemischen Struktur aufweisen:



worin a eine positive ganze Zahl ist, Z abgeleitet ist von einer Amin- oder Hydroxyl beinhaltenden monofunktionalen monomeren oder polymeren Verbindung, welche an den Endstellen mit Amin- oder Hydroxylgruppen versehen ist, die Amin oder Alkohol beinhaltenden Verbindungen vorzugsweise ausgewählt sind aus Alkyl (bevorzugt C_1 bis C_{12}) Amin oder Alkohol, ein Arylamin oder Alkohol, ein Aralkylamin oder Alkohol oder ein substituiertes Alkyl (vorzugsweise C_1 bis C_{12}) Amin oder Alkohol, ein substituiertes Arylamin oder Alkohol, ein substituiertes Aralkylamin oder Alkohol einem Blocker oder ein C=C beinhaltende Gruppe,

X ist eine C_1 bis C_8 -Alkylengruppe, bevorzugt eine C_1 (CH)-Alkylengruppe,

R' ist eine C_2 bis C_{12} Alkylengruppe, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkyl beinhaltende Gruppe eine Aryl- oder Aryl beinhaltende Gruppe, 4,4'-Diphenylmethan, Toluol, Naphtalin, 4,4'-Dicyclohexylmethan, Cyclohexan, 3,3'-Dimethylphenyl, 3,3'-Dimethyldiphenylmethan, 4,6'-Xylylene, 3,5,5-Trimethylcyclohexyl, 2,2,4-Trimethylhexamethylen, p-Phenylen, oder eine Poly(oxyalkylen) Kette einschließlich einer Poly(ethylenoxid) beinhaltenden oder eine Poly(ethylenoxid)reiche Kette,

R'' ist ausgewählt oder abgeleitet von der Gruppe bestehend aus einem Diol, welches in Reaktion mit Diisocyanat eine Urethangruppe freisetzt, einem Diamin, welches in Reaktion mit Diisocyanat eine Harnstoffgruppe freisetzt oder einem Dicarbonsäure, welche in Reaktion mit Diisocyanat eine Amidgruppe freisetzt, das Diol ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C_2 bis C_{24} (bevorzugt C_2 bis C_{12}) Diolen wie z. B. Ethylenglycol oder Butandiol, einer Poly(oxyalkylen)diolverbindung der Struktur $-(O-R)_m-O-$, worin R eine C_2 bis C_{10} Alkylengruppe (bevorzugt eine Ethylengruppe und/oder Propylengruppe) und m eine positive ganze Zahl ist, Poly(oxyalkylen)reiche Diole, insbesondere einschließlich Poly(ethylenoxid)reichen Diolen, OH-terminierte Polycaprolactone oder andere OH-terminierte Polyester, Oligoester oder ein ACA-Triblockcopolymer, worin im ACA-Triblockcopolymer A eine Polyestereinheit und C ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid), einer Poly(ethylenoxid)reichen Kette, einem Diol und einem Diamin wie nachfolgend beschrieben ist, das Diamin bevorzugt ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C_2 bis C_{24} (bevorzugt C_2 bis C_{12}) Diaminen, bevorzugter Ethylendiamin und Hexamethyldiamin, Aminosäuren und Oligopeptiden, die Dicarbonsäure bevorzugt ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C_2 bis C_{24} (bevorzugt C_2 bis C_{12}) Dicarbonsäuren, Bernsteinsäure, Sebacinsäure, Adipinsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, COOH-terminierte Polycaprolactone, und COOH-terminierte Polyester oder Oligoester, und R_1 gleich H oder CH_3 ist, bevorzugt H wenn X eine C_2 bis C_8 Alkylengruppe oder bevorzugt CH_3 wenn X ein C_1 ist.

[0038] Z wird vorzugsweise durch die Struktur $M-(O-R)_m-Y$ dargestellt, wobei m eine positive ganze Zahl ist,

Y gleich O oder NH ist,

R eine C_2 bis C_{10} -Alkylengruppe, vorzugsweise eine Ethylengruppe (C_2) und/oder Propylengruppe (C_3), ist, M eine nicht reaktive Gruppe oder eine Gruppe mit einem Blocker oder einer C=C-Gruppe ist, vorzugsweise, einer C_1 bis C_{12} -Alkylgruppe, einer Arylgruppe, einer Aralkylgruppe, oder einer substituierten C_1 bis C_{12} -Alkylgruppe, einer Arylgruppe, einer Aralkylgruppe, einem Blocker oder eine C=C beinhaltende Gruppe ist.

[0039] Noch bevorzugter ist M = Methyl oder Ethyl.

[0040] Es wird darauf hingewiesen, daß in jeder der zuvor beschriebenen polymeren chemischen Formeln Z auch aus monofunktionalen Carbonsäuren hergeleitet werden kann. In solchen Formulierungen wird die chemische Struktur der resultierenden Polymere durch den Kettenstaat widerspiegelt. Daraus folgt, AB Diblockpolymere, welche aus einem Kettenstaat einer Polyesterkette mit einer monofunktionalen Säure resultieren,

an den Endstellen mit Carboxylgruppen ausgestattet sind und dann mit Diisocyanat gekoppelt werden (um eine Amid aufweisende Gruppe herzustellen), ein Diol (um eine Ester aufweisende Gruppe herzustellen), ein Diamin (um eine Amid aufweisende Gruppe herzustellen) oder unter gewissen Umständen, ein Hydroxylamin, welches eine Estergruppe an dem einen Ende des Hydroxylamins und eine Amidgruppe an dem anderen Ende des Hydroxylamins erzeugt. Demgemäß werden Multiblockcopolymere, die auf AB Diblockcopolymeren basieren und mit Komplexkupplern gekoppelt sind, Polymere produzieren, welche analog sind zu den hierin beschriebenen.

[0041] Die vorliegende Erfindung bezieht sich darüber hinaus auf Polymerzusammensetzungen, welche die Reaktionsprodukte eines Diols, Diamins oder einer Dicarbonsäure (wie sie an anderen Stellen hierin beschrieben ist) mit einem Kupplungsreagenz in einem molaren Verhältnis von 1 zu 2 aufweisen, wobei das resultierende Produkt mit einem monofunktionalen Hydroxyl, Amin oder einer Carbonsäure aufweisenden Verbindung zur Reaktion gebracht wird, um ein Pentamer zu erzeugen. Das Diol, Diamin oder die Dicarbonsäure kann unter diesem Aspekt in der vorliegenden Erfindung jede Verbindung sein, einschließlich monomeren oder polymeren Verbindungen, welche zwei funktionale Gruppen aufweist und mit einem oder mehreren Kettenverlängerern oder Kupplungsreagenzien reagiert. Diesbezüglich wird in der vorliegenden Erfindung der Kettenverlängerer oder das Kupplungsreagenz im molaren Überschuß vorzugsweise in einem molaren Verhältnis von 1 Mol Diol, Diamin oder Dicarbonsäure zu 2 Mol Kettenverlängerer oder Kupplungsreagenz eingesetzt. Das daraus resultierende Intermediat, welches zwei reaktive Gruppen des Kettenverlängerers oder des Kupplungsreagenzes aufweist, wird im Anschluß mit einem monofunktionalen Alkohol, Amin oder einer Carboxylverbindung (welche polymer oder monomer sein kann) zur Reaktion gebracht, um ein pentameres Produkt gemäß der vorliegenden Erfindung zu erzeugen. Es sei darauf hingewiesen, daß diesbezüglich in der vorliegenden Erfindung das eingesetzte Diol, Diamin oder die Dicarbonsäureverbindung ein ACA-Triblockcopolymer sein kann, worin A eine Polyestereinheit und C eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Diol, Diamin und Dicarbonsäureverbindungen ist. Unter diesem Aspekt der Erfindung ist das Diol vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_2 bis C_{24} (vorzugsweise C_2 bis C_{12}) Diolen einschließlich Ethylenglycol und Butandiol, Poly(oxyalkylen)diolverbindungen der Struktur $-(O-R)_m-O-$, worin R eine C_2 bis C_{10} Alkylengruppe (bevorzugt eine Ethylen- und/oder Propylengruppe) und m eine positive ganze Zahl ist, Poly(oxyalkylen)reiche Diole, insbesondere einschließlich Poly(ethylenoxid)reichen Diolen, OH-terminierte Polycaprolactone, OH-terminierte Polyester oder Oligoester, das Diamin vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C_2 bis C_{24} (bevorzugt C_2 bis C_{12}) Diaminen, einschließlich Ethylendiamin und Hexamethyldiamin, Aminosäuren, und Oligopeptiden und die Dicarbonsäure vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C_2 bis C_{24} (vorzugsweise C_2 bis C_{12}) Dicarbonsäuren, einschließlich Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Acelainsäure, Sebacinsäure, Adipinsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, COOH-terminierte Polycaprolactone und COOH-terminierte Polyester oder Oligoester. In einem bevorzugten Aspekt dieser Erfindung wird das ACA-Triblockcopolymer durch A-Blöcke, welche Oligoester oder Polyester und C-Blöcke, welche Poly(oxy)alkylen aufweisen dargestellt.

[0042] In einem besonderen Verfahrensaspekt gemäß der vorliegenden Erfindung weist die Erfindung das Einbringen oder Fixieren von Polymerzusammensetzungen, welche AB-Diblockcopolymere (insbesondere als Di-diblockcopolymere wie später genauer beschrieben) oder kettenerweiterte ACA-Triblockcopolymere, gekoppelt oder kreuzvernetzt und mit einem hinreichenden Polyethylenoxidcharakter um eine Antiadhäsionscharakteristik zu erzeugen in Bereichen eines Patientenkörpers, welche ein hohes Risiko der Adhäsionserzeugung besitzen, auf. Diesbezüglich weisen die A-Blocks in der vorliegenden Erfindung vorzugsweise aliphatische Estereinheiten, bevorzugter hergeleitet von Wasserstoffsäureeinheiten oder deren zyklischen Dimeren und dergleichen, noch bevorzugter Alphy-Hydroxysäureeinheiten. In vielen Beispielen beinhaltet das Verfahren das Einbringen der Trockenpolymerzusammensetzung an eine Stelle des Patientenkörpers, welche chirurgischen Reparaturen oder Eingriffen ausgesetzt war. In der vorliegenden Erfindung bildet das Polymermaterial eine Barriere, die eine Adhäsion verhindert. Nach dieser Zeit des Schutzes wird das Polymer abgebaut und vom Patientenkörper resorbiert und/oder ausgeschieden. Gemäß der vorliegenden Methode sind mit Nichtabsorption oder Fremdkörperreaktionen verbundene Probleme deutlich reduziert oder verhindert.

[0043] Die Polymere gemäß der vorliegenden Verbindung können in unterschiedlichsten Formen wie Filmen, anderen Strukturen einschließlich Röhren, Zylindern, Schäumen, Pasten, Dispersionen, viskose Lösungen, flüssige Polymere, Sprays oder Gels eingesetzt werden. Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung können in einem breiten Bereich von Anwendungen, einschließlich z. B. in medizinischen Anwendungen, z. B. zur Reduzierung oder Verhinderung von Adhäsionsbildungen infolge von medizinischen Eingriffen wie chirurgischen Eingriffen, zur Herstellung von chirurgischen Artikeln einschließlich Stents und Transplantaten, als Beschichtungen, Siegel, Schmiermittel, als vorübergehende Barrieren im Körper, für Materialien zur kontrollierten Freisetzung von bioaktiven Reagenzien im Körper, als Wund- und Verbrennungsabdeckungen und zur Herstellung biologisch abbaubarer Artikel neben vielen anderen Anwendungen eingesetzt werden.

[0044] Die Form des Polymers hängt in naheliegender Weise vom Einsatzbereich des Polymers ab. Im Falle der Verhinderung oder des Reduzierens der auftretenden Adhäsion bei chirurgischen Eingriffen hängt die Form

des Polymers von dem Typ des chirurgischen Eingriffes oder von den Bedingungen des Eingriffs ab. Zusätzlich bestimmt die Notwendigkeit, das Polymer an einer bestimmten Stelle des Körpers zu platzieren, die Form, in welcher es eingesetzt wird. Unter bestimmten Gesichtspunkten gemäß der vorliegenden Erfindung kann die vorliegende Methode zur Verhinderung von Gewebsadhäsionen während der initialen Phase des postchirurgischen Heilungsprozesses eingesetzt werden. Daraus folgt in allen Anwendungsbereichen, wo Gewebe repariert oder entnommen wurde, können bestimmte Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung Einsatz finden, um Adhäsionen zu verhindern. In bestimmten Anwendungen gemäß der vorliegenden Erfindung können die Polymere eingesetzt werden, um Gewebe-Gewebe Adhäsionen und Adhäsionen zwischen Geweben und Implantaten oder Vorrichtungen zu verhindern, welche sowohl nach chirurgischen Eingriffen als auch unter anderen Bedingungen wie bestimmten Krankheitsstadien auftreten.

[0045] Unter dem anti-Adhäsionsaspekt gemäß der vorliegenden Erfindung basieren die vorliegenden Polymere auf Polyester/Poly(oxyalkylen) ACA-Triblockcopolymeren oder AB Diblockcopolymeren (einschließlich AB Multiblockpolymere dieser), wobei A vorzugsweise ein Polymer ist, welches aliphatische Estereinheiten aufweist, welche vorzugsweise abgeleitet sind von Hydroxycarbonsäureeinheiten oder deren zyklischen Dimeren und dergleichen, oder bevorzugter α -Hydroxycarbonsäureeinheiten oder deren zyklischen Dimeren und dergleichen, wie diesbezügliche Ester oder Lactone. Vorzugsweise weist der A-Block α -Hydroxycarbonsäureeinheiten hergeleitet von einer aliphatischen α -Hydroxycarbonsäure oder vergleichbaren Säuren, Ester oder vergleichbare Verbindungen wie z. B. Milchsäure, Lactid, Glycolsäure, Glycolid, oder verwandte aliphatische Hydroxycarbonsäuren oder Ester (Lactone) wie z. B. β -Propiolacton, ϵ -Caprolacton, δ -Glutarolacton, δ -Valerolacton, β -Butyrolacton, Pivalolacton, α,α -Diethylpropiolacton, Ethylencarbonat, Trimethylencarbonat, γ -Butyrolacton, p-Dioxanon, 1,4-Dioxepan-2-one, 3-methyl-1,4-Dioxan-2,5-Dion, 3,3-Dimethyl-1-4-Dioxan-2,5-Dion, zyklische Ester der α -Hydroxybuttersäure, α -Hydroxyvaleriansäure, α -Hydroxyisovaleriansäure, α -Hydroxycapronsäure, α -Hydroxy- α -Ethylbuttersäure, α -Hydroxyisocapronsäure, α -Hydroxy- α -Methylvaleriansäure, α -Hydroxyheptansäure, α -Hydroxystearinsäure, α -Hydroxyignocerinsäure, Salicylsäure und Mischungen daraus auf. α -Hydroxysäuren werden in der vorliegenden Erfindung bevorzugt verwendet. Die in der vorliegenden Erfindung verwendeten A-Blocks der Tri- und Diblockcopolymeren (und Multiblocks dieser) weisen bevorzugt eine Poly(α -Hydroxycarbonsäure), z. B. Poly(Glycolsäure), Poly(L-Milchsäure) und Poly(D,L-Milchsäure) auf, weil diese Polymere abbaubar sind und monomere Einheiten produzieren, die durch den Stoffwechsel des Patienten abgebaut werden können. In diesem Antiadhäsionsverfahrensapekt der vorliegenden Erfindung sind die verwendeten B-Blöcke der Triblockcopolymeren in der vorliegenden Erfindung bevorzugt ein Hydroxyl, Carbonsäure oder ein Amin terminierter Poly(oxyalkylen)block (bevorzugt hydroxylterminiert) und ist bevorzugt entweder ein Poly(ethylenoxid)homopolymer oder ein Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid)blockcopolymer.

[0046] Die Triblock oder Diblockcopolymeren (einschließlich Multiblocks dieser) wie sie zuvor beschrieben sind, sind vorzugsweise an den Endstellen mit Hydroxyl- oder Aminogruppen versehen und sind kettenverlängert oder gekoppelt, wobei die difunktionale Kettenverlängerer wie Diisocyanate, Dicarboxylate, Diester oder Diacylhalidgruppen zur Kupplung der Triblock- oder Diblockcopolymeren zu höher molekularen Ketten verwendet. Im Fall der Diblockcopolymeren werden diese mit difunktionalen Kettenverlängererem gekoppelt genau so wie die Triblockcopolymeren mit den gleichen Kettenverlängerern in ihrer Kette verlängert werden. Alternativ können die Triblocks an ihren Endstellen mit Gruppen wie Carbonsäureteilen oder Estergruppen (welche direkt als Estergruppen, aktiviert als „aktive“ Estergruppen oder umgewandelt in aktive Acylgruppen wie Acylhalogenide) oder Isocyanatgruppen versehen sein und dann mit difunktionalen Kettenverlängererem wie Diolen, Diaminen, Hydroxylaminen oder Polyoxyethylen (Polyethylenglycol) oder Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid)blockcopolymerkettenverlängerern (insbesondere im Fall der wasserlöslichen oder wasserdispergierbaren Gele, Dispersionen oder viskosen Lösungen, neben anderen zur Reaktion gebracht, um kettenverlängerte Polymere vorzugsweise mit hohen Molekulargewichten zu erzeugen. Gekoppelte Diblocks und lösliche Multiblocks gemäß der vorliegenden Erfindung sind insbesondere hilfreich, um Polymere für reduzierte Viskositätsanwendungen gemäß der vorliegenden Erfindung zur Herstellung von Stern- oder Kammpolymeren gemäß der vorliegenden Erfindung bereitzustellen.

[0047] Unter dem Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung der Reduzierung oder Verhinderung von Adhäsionen nach chirurgischen Eingriffen weisen die bevorzugten Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung die folgenden Charakteristika auf: Sie sind vorpolymerisiert, kettenverlängert (im Fall der Triblocks), gekoppelt (im Fall der Diblocks und anderer Polymere), einige Polymere können im wesentlichen nicht kreuzvernetzt und bioabbaubar und/oder bioabsorbierbar sein. In anderen Aspekten können die Polymere kreuzvernetzt sein, insbesondere wenn Diblockcopolymeren zur Herstellung von Sternpolymeren genutzt werden. Bevorzugte Polymere können reaktiv oder nicht reaktiv mit tierischem Gewebe, einschließlich menschlichem Gewebe sein. Grundsätzlich führen die bevorzugten Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung nicht zu unerwünschten oder ungünstigen Gewebsreaktionen. Die vorliegenden Polymere können neben einer Vielzahl von anderen Anwendungen als Absperrmaterial zur Reduzierung oder Verhinderung von Adhäsionen oder als Beschichtungen, Versiegelungen, Schmiermittel und in einer Vielzahl von nicht medizinischen Anwendungen eingesetzt werden. Polymere unterschiedlichster Strukturen wie Filme weisen gemäß der vorliegenden Erfindung eine

hinreichende Flexibilität auf, um sich im wesentlichen der Oberfläche des zu behandelnden Gewebes anzupassen, wobei sie gleichzeitig eine hinreichende Stärke aufweisen, um als Stabilisierung zu dienen und eine effektive mit dem Gewebe vernähbare Barriere bilden. Polymere, die in einer anderen Form als wie Gels, Dispersionen, Pasten und viskosen Lösungen gemäß der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden, haben gleichfalls eine hinreichende strukturelle Integrität, um an der eingesetzten Stelle im Körper Adhäsionen zu verhindern, wobei sie gleichzeitig löslich und/oder dispergierbar sind, um an die einzusetzenden Stellen gebracht zu werden.

[0048] In der vorliegenden Erfindung ist PELA ein gattungsgemäßer Name, um bestimmte bevorzugte Polymere zu bezeichnen, welche im Antiadhäsionsverfahren gemäß der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden, welche Poly(ethylenoxid) und Poly(milchsäure)blocks aufweisen, welche mit Diisocyanat, bevorzugt Hexamethyldiisocyanat, kettenverlängert wurden. PELA-Polymere sind grundsätzlich unter Berücksichtigung ihrer Zusammensetzung durch das vorteilhafte Molekulargewicht der Poly(ethylenoxid)ketten und durch ihr (EO/LA) Verhältnis gekennzeichnet, wobei EO die Anzahl der Ethylenoxideinheiten und LA die gesamte Anzahl der Lactoneinheiten (Estereinheiten) wiedergibt. Die grundsätzliche Definition des EO/LA-Verhältnisses ist nachfolgend beschrieben.

[0049] In einem Antiadhäsionsaspekt der vorliegenden Erfindung ist das ACA-Triblockcopolymer vorzugsweise eine im wesentlichen nicht wasserlösliche Einheit, welche Poly(hydroxycarbonsäure)blöcke und Poly(oxyalkylenblöcke), vorzugsweise Poly(α -Hydroxycarbonsäure)blöcke und Ethylenglycol, Diethylenglycol und Poly(ethylenoxid)ketten oder Poly(ethylenoxid)-co-poly(propylenoxid)blockcopolymere aufweisen. Der A-Block der ACA-Triblocke der vorliegenden Polymere ist biologisch abbaubar und reicht von der Größe einer monomeren Einheit (eine monomere Einheit im A-Block besteht aus Milchsäure, Glycolsäure oder eine verwandte Hydroxycarbonsäure(ester)einheit, insbesondere wenn Lactid und/oder Glycolid oder verwandte Reaktanten mit mehr als einer Hydroxycarbonsäureeinheit zur Herstellung von A-Blöcken verwendet werden) bis zu ungefähr 400 oder mehr monomeren Einheiten, mit einem bevorzugten Bereich von ungefähr 4 bis ungefähr 50 Einheiten, bevorzugter ungefähr 6 bis ungefähr 30 Einheiten, insbesondere bevorzugt ungefähr 8 bis ungefähr 16 monomeren Einheiten, deren Länge abhängig ist von der Länge oder dem Molekulargewicht der C-Blöcke in Verbindung mit den A-Blöcken in den Triblocken gemäß der vorliegenden Erfindung. Es sei darauf hingewiesen, daß die Größe des A-Blocks gelegentlich aus dem oben beschriebenen Rahmen in Abhängigkeit der generellen physikalischen Charakteristik der geformten ACA-Triblocke und der Größe der C-Blöcke herausfallen kann.

[0050] Der A-Block der AB-Diblocke und Multiblocke gemäß der vorliegenden Erfindung reicht von einem Bereich der monomeren (Ester) Einheiten bis zu ungefähr 500 Einheiten oder mehr, abhängig von der Anwendung, für welche das Endprodukt eingesetzt werden soll. Für Anwendungen, bei welchen ein niedriges Molekulargewicht wünschenswert ist (niedrige Viskosität) ist der A-Block vorzugsweise von niedrigerem Molekulargewicht z. B. in der Größe von einer monomeren Einheit bis zu ungefähr 20 monomeren Einheiten.

[0051] In ACA-Triblocken und AB-Diblocken, die gemäß der vorliegenden Erfindung in Antiadhäsionsmethoden eingesetzt werden sollen, wird der A-Block vorzugsweise hergeleitet aus einer α -Hydroxycarbonsäure wie zuvor beschrieben, noch bevorzugter aus Einheiten der Glycolsäure, Milchsäure, (vorzugsweise L oder D,L-Mischungen, um eine Bioabsorbierbarkeit zu fördern) oder Mischungen daraus, in Form von Glycosid- oder Lactidreaktanten (wie nachfolgend genauer beschrieben). In den letztendlich zur Reduzierung oder Verhinderung von postoperativen Adhäsionen eingesetzten Polymeren tendieren die A-Blöcke dazu, harte Bereiche in der Matrix zu erzeugen und erzeugen grundsätzlich Stärke und strukturelle Integrität der Polymere. Der A-Block ist wasserunlöslich und ist von der Größe so gestaltet, daß er in Kombination mit den vorzugsweise wasserlöslicheren bzw. wasserdispergierbaren B- oder C-Blöcken vorzugsweise eine Phasentrennung zwischen den A- und C-Blöcken in den ACA-Triblocken der letztlich zur Verhinderung oder Reduzierung der Adhäsion eingesetzten Polymere erzeugt. Demgemäß fördert der A-Block in den letztendlichen Polymeren die wesentlichen strukturellen Charakteristika, was in Kombination mit den B- und C-Blöcken in Polymeren resultiert, die eine exzellenten Antiadhäsionscharakteristik (von der ausgegangen wird, daß sie von den B- und C-Blöcken hervorgerufen wird) in Kombination mit Stärke, struktureller Integrität und Bioabbaubarkeit hervorgerufen durch den A-Block aufweisen. Zusätzlich wird in einigen Beispielen gemäß der vorliegenden Erfindung davon ausgegangen, daß die Länge des A-Blocks wichtig ist, um ein Material zur Verfügung zu stellen, welches eine phasentrennende Mikrostruktur besitzt.

[0052] In den Fällen der vorliegenden Erfindung, die auf die Behandlung von Adhäsionen ausgerichtet sind, weist der B-Block (in den Fällen von AB-Diblocken) und der C-Block (in den Fällen von ACA-Triblocken) vorzugsweise Poly(ethylenoxid) oder Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid)blockcopolymere und andere PEO-reiche Ketten auf, die in den nachfolgend beschriebenen Molekulargewichtsbereich (M_w) fallen. Der B- oder C-Block kann vorzugsweise variieren in einem Bereich von 100 Da (Daltonen) bis zu ungefähr 200 000 Da oder höher, mit einem bevorzugteren Bereich von ungefähr 400 Da bis zu ungefähr 20 000 Da. Noch bevorzugter ist der B- oder C-Block ein Poly(ethylenoxid) im Bereich von ungefähr 400 bis ungefähr 10 000 Da. Gemäß der Lehre der vorliegenden Erfindung ist es nun dem Fachmann möglich, die Länge des B- oder

C-Blocks und den A-Block so zu variieren, daß Polymere mit hervorragenden Antiadhäsionseigenschaften in Abhängigkeit der letztendlich gewünschten Formulierung und der bereitgestellten Charakteristika herzustellen. [0053] Nach dem Adhäsionsaspekt der vorliegenden Erfindung sind die ACA-Triblöcke und AB-Diblöcke (einschließlich einiger Multiblöcke) gemäß der vorliegenden Erfindung gemäß der Länge (Anzahl der monomeren Wiederholungseinheiten) des B- oder C-Blocks (vorzugsweise Poly(ethylenoxid)) beschrieben, die Wiederholungseinheiten sind in diesem Fall Ethylenoxideinheiten, welche durch die gesamte Anzahl der monomeren Einheiten in beiden A-Blöcken (bevorzugt eine α -Hydroxycarbonsäure wie Milchsäure) des ACA-Triblocks oder des A-Blocks des AB-Diblocks getrennt sind. Dieses Verhältnis wird als EO/LA Verhältnis beschrieben. Polymere, die kettenverlängerte ACA-Triblöcke oder AB-Diblöcke aufweisen, gekuppelt oder kreuzvernetzt sind gemäß der vorliegenden Erfindung, können gleichfalls mit dem EO/LA Verhältnis für Polymere beschrieben werden, wobei das EO/LA Verhältnis in solchen Fällen einfach das Verhältnis von Oxyalkylenen zu monomeren Einheiten im ganzen Polymer repräsentiert. Das EO/LA Verhältnis des kompletten Polymers kann durch NMR-Analytik bestimmt werden. Diese Polymere können unter Berücksichtigung ihrer Zusammensetzung auch durch das ungefähre Molekulargewicht der Poly(ethylenoxid) (PEG) Kette oder Ketten oder durch die Gewichtsprozent der PEG-Kette oder -Ketten im Triblock, Diblock oder ganzen Polymer gekennzeichnet sein. Es sei darauf hingewiesen, daß in den Fällen, in denen Kettenverlängerer, Kuppler oder Vernetzungsreagenzien eine Poly(ethylenoxid)kette beinhalten das EO/LA Verhältnis des Polymers von dem im ACA-Triblock, AB-Diblock oder Multiblock variieren kann (der Gesamtanteil an EO kann größer werden durch den Beitrag an EO des Kettenverlängertes und daraus folgend wird das EO/LA Verhältnis des Polymers größer als im ACA-Triblock, AB-Diblock oder Multiblock). Gelegentlich können die Gewichtsprozent an PEG in solchen Polymeren deutlich unterschiedlich sein zu denen im ACA-Triblock oder AB-Diblock.

[0054] Nicht beschränkend kann das Konzept des EO/LA Verhältnisses durch ein Poly(ethylenoxid)-Milchsäureblockcopolymer (PELA) 6 000/3,8 beschrieben werden, welches ein Hexamethylendiisocyanat kettenverlängertes ACA-Triblockcopolymer mit PEG-Ketten mit einem ungefähren Molekulargewicht von 6 000 und einem EO/LA Verhältnis von 3,8 ist. Ein Triblock in diesem Polymer weist für den B-Block ein PEG-Segment mit einem Molekulargewicht von 6 000 bestehend aus ungefähr 136 Ethylenoxideinheiten auf und zwei A-Blöcke, welche jeweils durchschnittlich ungefähr 16 LA-Einheiten aufweisen. Alternativ kann das gleiche Polymer als 6 000/69,8% beschrieben werden, wobei 6 000 das durchschnittliche Molekulargewicht der PEG-Ketten ist und 69,8% die Gewichtsprozent an PEG im ACA-Triblock. Für das PELA 6 000/3,8 Polymer ist das Molekulargewicht des Triblocks ungefähr 8 592 (6 000 für die PEG-Kette und 2 Poly(Milchsäure)A-Blöcke mit jeweils einem ungefähren Molekulargewicht von 1 296, was zusammen für die A-Blöcke 2 592 ergibt. Die Gewichtsprozent des PEG-Blocks in diesem Triblock sind demgemäß 69,8% (6 000/8 592).

[0055] Alternativ kann beispielsweise der zuvor beschriebene ACA-Triblock kettenverlängert mit zum Beispiel dem folgenden Kettenverlängerer sein: HDI-PEG4000-HDI, welches durch die Reaktion einer Poly(ethylenoxid)Kette mit einem Molekulargewicht von 4 000 mit 2 mol Hexamethylendiisocyanat erhalten werden kann. Die Wiederholungseinheit nach der Reaktion dieses Kettenverlängerers mit dem im vorherigen Absatz beschriebenen ACA-Triblock ist $[(LA)_{18}\text{-PEG6000-(LA)}_{18}\text{-HDI-PEG4000HD1-}]$. Das Molekulargewicht des Triblocks ist 8592 (6 000 plus $2 \times 18 \times 72 = 2592$) und das des Makrodiisocyanatkettenverlängerers ist 2×168 (für die beiden HDI-Moleküle) + 4000 für die PEG-Kette. Das Molekulargewicht der Wiederholungseinheit ist demgemäß $8592 + 4336 = 12928$. Die Gewichtsprozent an PEG in der Wiederholungseinheit sind $77,4\%$ ($6000 + 4000 = 10000$; $10000/12928$). In der Schreibweise des EO/LA Verhältnisses der Wiederholungseinheiten liegt ein gesamt PEG-Molekulargewicht von 10000 vor, welches $10000/44$ EO-Einheiten = 227,3 EO-Einheiten beinhaltet. Diese Einheiten geteilt durch die 36 anwesenden LA-Einheiten ergibt ein Verhältnis von 6,3. Da es unter Umständen schwierig ist, das mittlere PEG-Molekulargewicht zu bestimmen, wird für das oben angegebene Beispiel ein mittleres Molekulargewicht von ungefähr 6000 angenommen, welches aus PEG 10000 in den Triblocken und 2000 in den Kettenverlängerern resultiert, oder welches einfach aus PEG-Ketten von 6000 in jedem Triblock und Kettenverlängerer resultiert. Das exemplarisch beschriebene Polymer ist ein PELA 6000/4000/77,4% Polymer.

[0056] Das bevorzugte EO/LA Verhältnis für die Polymere in der Antiadhäsionsanwendung gemäß der vorliegenden Erfindung reicht von ungefähr 0,1 bis ungefähr 100 oder mehr, bevorzugt ungefähr 0,5 bis ungefähr 30, noch bevorzugter von ungefähr 0,5 bis ungefähr 10, noch bevorzugter von ungefähr 1,0 bis ungefähr 5,0, noch bevorzugter von ungefähr 1,5 bis ungefähr 4,5, am bevorzugtesten von ungefähr 2,5 bis ungefähr 3,5 und am aller bevorzugtesten ungefähr 3,0. In einigen Fällen kann das EO/LA Verhältnis in Abhängigkeit der letztendlichen Charakteristik der gewünschten Polymere außerhalb dieses Verhältnisses liegen. Die bevorzugten EO/LA Verhältnisse der individuellen Polymere können ebenfalls in Abhängigkeit des B-Blocks und des Typs an eingesetztem Kettenverlängerer variieren. In einigen Beispielen, in denen die Größe (das Molekulargewicht) des B-Blocks in den Triblocken sich vergrößert, tendiert das bevorzugte EO/LA Verhältnis dazu, kleiner zu sein als in Triblocken und Polymeren mit einem kleineren B-Block.

[0057] Das Maßschneidern der generellen Eigenschaften der Polymerzusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung ist abhängig von der Wahl der einzelnen Komponenten in der Zusammensetzung unter

Berücksichtigung der Anwendung, in welcher solche Zusammensetzungen eingesetzt werden sollen und den gewünschten Charakteristika der letztendlichen Zusammensetzungen, zum Beispiel das Molekulargewicht der Zusammensetzung, die Form, die die letztendliche Zusammensetzung haben soll, andere physikalische Eigenschaften der Zusammensetzung, die biologische Abbaubarkeit oder Bioerodierbarkeit der Zusammensetzung, die chemischen oder Lösungscharakteristika der Zusammensetzung wie zum Beispiel die chemischen Voraussetzungen, die es der Zusammensetzung ermöglichen, zur kontrollierten Freisetzung von bioaktiven Reagenzien kompatibel zu sein und so weiter. In der vorliegenden Erfindung ermöglicht die Verwendung der vorliegenden Polymere verbesserte physikalische Eigenschaften verglichen mit Polymeren, die nicht den gleichen Typ von Chemie aufweisen.

[0058] Polymerzusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung können verändert oder maßgeschneidert sein, um die Widerstandszeit zu fördern und den biologischen Abbau zu fördern oder zu verlangsamen, die physikalisch/mechanischen Eigenschaften von festen oder flüssigen Polymeren in bestimmten Anwendungen, in welchen die Polymerzusammensetzungen in Lösung eingesetzt werden, zu verbessern, und die rheologischen Charakteristika der Polymere zu verbessern. Da die Chemie der vorliegenden Polymere eine Anzahl von Gruppen, die Wasserstoffbrückenbindungen unterstützen, aufweist, können die vorliegenden Polymere gleichfalls größere Wechselwirkungen zum Beispiel mit Gewebeoberflächen, Proteinen oder entsprechenden Molekülen, Zellen und/oder Oberflächen haben, eine Eigenschaft, die vorteilhafterweise in den Bereichen der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden können, die sich auf die Verwendung des vorliegenden Polymers in biologischen und/oder medizinischen Anwendungen bezieht. Zusätzlich können verstärkt Wasserstoffbrückenbindungen bestimmte physikalische oder mechanische Eigenschaften in Filmen gemäß der vorliegenden Erfindung hervorrufen, oder alternativ die physikalischen Eigenschaften von flüssigen Polymeren oder Polymeren in Lösung verbessern.

[0059] In den Fällen der Antiadhäsionsanwendung gemäß der vorliegenden Erfindung ist das Anpassen der Eigenschaften der durch die vorliegenden Polymere erstellten Antiadhäsionsbarrieren durch das Kombinieren (a) der verbesserten Antiadhäsionseigenschaften, im Wege der Theorie, der PEG (B-Block) Segmente begründet; (b) die biologische Abbaubarkeit auf den Polyestern, bevorzugt Poly(hydroxycarbonsäure) A-Blöcke; (c) die physikalischen und/oder mechanischen Eigenschaften werden hergeleitet durch die partiell phasentrennenden Mikrostrukturen der Polymermatrix; und in einigen Fällen, in denen es relevant ist (d) die Theologische Charakteristik durch unterschiedliche Materialien.

[0060] In bestimmten Gesichtspunkten ist der Anteil an PEG (B-Block) abhängig von der Effizienz des Polymers als Antiadhäsionsbarriere. Ein höheren Anteil an PEG kann eine größere Antiadhäsionswirkung jedoch mit schnellerem Polymerabbau erzeugen. Da es die Notwendigkeit für solche Barrieren gibt am Einsatzort die relevanten Gewebsteile für eine bestimmte Zeitspanne zu trennen, gibt es ein optimales EO/LA Verhältnis, welches ein Maximum an PEG-Anteil mit einer biologisch notwendigen Verweilzeit kombiniert. In Übereinstimmung mit diesen grundsätzlichen Überlegungen lassen ermittelte Tierdaten darauf schließen, daß für Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung PEG-Ketten mit einem Molekulargewicht von 6000 und einem EO/LA Verhältnis von ungefähr 1,0 bis 3,0 bevorzugt ungefähr 1,5 optimale Eigenschaften als Antiadhäsionsbarriere zeigen.

[0061] Die Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung sind vorpolymerisiert, kettenverlängert gekoppelt und vorzugsweise von hohem Molekulargewicht. Die Polymere können nicht kreuzvernetzt oder kreuzvernetzt sein. Um das Molekulargewicht der erzeugten Polymere zu erhöhen, ist der AB-Diblock (welcher mit Hydroxyl, Amin oder Carbonsäuregruppen an den Endstellen versehen sein kann) kettenverlängert oder unter Verwendung von difunktionalen Verbindungen wie Diisocyanaten, Dicarbonsäureverbindungen oder Derivaten von Dicarbonsäureverbindungen wie Diacylhalogeniden gekoppelt. Das Produkt, das durch die Reaktion des Kettenverlängerers, Kupplungsreagenzes oder Kreuzvernetzungsreagenzes mit dem ACA-Triblock oder AB-Diblock gemäß der vorliegenden Erfindung entsteht ist abhängig von der chemischen Natur der nukleophilen (oder elektrophilen) Teile des ACA-Triblocks oder AB-Diblocks (oder entsprechenden Multiblocks) und den elektrophilen (oder nukleophilen) Teilen des Kettenverlängerers, Kupplungsreagenzes oder Kreuzvernetzungsreagenzes. Die Reaktionen können in weiten Bereichen zur Erzeugung unterschiedlicher Einheiten wie Urethangruppen, Estergruppen, Harnstoffgruppen und Amidgruppen neben einer Vielzahl anderer variieren. So erzeugt zum Beispiel im Fall eines ACA-Triblocks oder eines hydroxylterminierten AB-Diblocks die Reaktion mit Diisocyanatkettenverlängerern Produkte, die eine Urethangruppe beinhalten. Im Fall, daß Amingruppen die ACA-Triblocke oder AB-Diblocke terminieren, führt eine Reaktion mit Diisocyanatkettenverlängerern zu Produkten, die Harnstoffgruppen beinhalten. In dem Fall, daß Carbonsäuregruppen die ACA-Triblocke oder AB-Diblocke (welche zu den Anhydriden oder Acylhalogeniden konvertiert werden können) terminieren, führt die Reaktion mit aminterminierten Kettenverlängerern oder Kreuzvernetzungsreagenzien zu Produkten, die Amidgruppen beinhalten. Alternativ führt die Reaktion von carboxylterminierten Triblocken oder Diblocken mit Isocyanaten gleichfalls zu Produkten, die Amidgruppen beinhalten. Bevorzugt werden die nukleophil endenden Triblocke oder Diblocke mit Diisocyanatverbindungen kettenverlängert, um kettenverlängerte Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung zu produzieren, obwohl die chemischen Ansätze wie zuvor beschrieben stark va-

riieren. In Fällen von Strukturen wie Filmen werden die Kettenverlängerer eingesetzt, um größere Molekulargewichte der Triblöcke zu erhalten, welche die strukturelle Integrität fördern. Im Fall von Gelen, flüssigen Polymeren und/oder viskosen Lösungen liefern die Kettenverlängerer, Kupplungsreagenzien oder Kreuzvernetzungsreagenzien nicht nur höhere Molekulargewichte, Viskositätskontrolle und strukturelle Integrität, sondern gleichfalls eine Steigerung an Wasserlöslichkeit/Dispergierbarkeit einhergehend mit der Löslichkeit und/oder Dispergierbarkeit dieser Polymere in Wasser und das Bereitstellen dieser Polymere an bestimmten Stellen im Körper des Patienten. Demzufolge werden Kettenverlängerer, Kupplungsreagenzien und Kreuzvernetzungsreagenzien eingesetzt, um eine Zahl von vorteilhaften Verhinderungen der vorteilhaften morphologischen, mechanischen oder Theologischen Effekte zu erzeugen.

[0062] Das letztendlich eingesetzte Polymer gemäß der vorliegenden Erfindung kann nicht wasserlöslich oder in bestimmten Flüssigkeiten, viskosen Lösungen und/oder Gelanwendungen eine signifikante Menge Wasser aufnehmen. Bestimmte Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung sind wasserlöslich, insbesondere wenn diese Polymere ein hohes EO/LA Verhältnis aufweisen.

[0063] Die Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung können zusätzlich zur Kettenverlängerung kreuzvernetzt oder gekuppelt sein. Kreuzvernetzungsreagenzien können ähnlich den Kettenverlängerungs- und Kupplungsreagenzien sein, die in der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden, mit der Ausnahme, daß Kreuzvernetzungsreagenzien im Unterschied zu den Kettenverlängerern und Kupplungsreagenzien, welche generell nur zwei reaktive funktionelle Gruppen beinhalten, mindestens drei funktionelle Gruppen beinhalten. Im Fall der Kreuzvernetzung von Diblockpolymeren resultieren sternenförmige oder kammstrukturförmige Polymere.

[0064] Zusätzlich zu den Kettenverlängerern, Kupplungsreagenzien und Kreuzvernetzungsreagenzien können in der vorliegenden Erfindung als Endkappen der Triblöcke, Diblöcke oder Multiblöcke gemäß der vorliegenden Erfindung Endkappenreagenzien eingesetzt werden, welche nur eine funktionale Gruppe (das heißt, sie sind monofunktional) aufweisen. Werden die Polymere gemäß der vorliegenden Verbindung mit Endkappen versehen, erhöht dies die Lagerstabilität und Lebensfähigkeit der Polymere signifikant im Vergleich zu Polymeren, die mit reaktiven Endgruppen wie zum Beispiel Hydroxyl- oder Amingruppen versehen sind.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0065] Die folgenden Begriffe werden in der folgenden Beschreibung zur Beschreibung der Erfindung genutzt.

[0066] Der Begriff „nicht reaktiv“ wird in der Beschreibung genutzt, um Verbindungen oder Teile von Molekülen (Teile) zu beschreiben, die nicht an Reaktionen zur Darstellung von Zwischenprodukten oder Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung teilnehmen. Beispiele für nicht reaktive Gruppen, die in der vorliegenden Erfindung Verwendung finden, sind z. B. Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppen oder substituierte Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppen. Es sei hier darauf hingewiesen, daß die meisten Reaktionen zur Herstellung von Zwischenprodukten oder Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung im Gegensatz zu radikal initiierten Polymerisationsreaktionen wärmeinitiierte nukleophile/elektrophile Polymerisationsreaktionen sind. Dementsprechend fallen die Molekülteile, die vorzugsweise nicht reaktiv sind unter diese Definition. Es sei darauf hingewiesen, daß unter bestimmten Umständen auch Hydroxyethylmethacrylate (HEMA) oder andere -C=C- enthaltene Monomere oder Gruppen, die Blockierungsgruppen enthalten (die auch zur Darstellung von reaktiven Abschnitten zur Herstellung von Zwischenprodukten oder Polymeren entfernt werden können) gleichfalls verwendet werden können, z. B. zur Initiierung der Polymerisation eines Monomers zur Darstellung eines A-Blocks, oder zum Einschluß in einem oder mehreren anderen Triblock-, Diblock, oder Multiblocksegmenten oder Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung. Solch ein -C=C- beinhaltendes Molekülteil kann auch in nachfolgenden Kupplungs- oder Kreuzvernetzungsreaktionen eingesetzt werden, um Polymerzusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung zu erzeugen. Ungeachtet der Reaktivität in „radikalen Polymerisationsreaktionen“ können solche Monomere auch in „nicht reaktiven Gruppen“ gemäß der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden. Nicht reaktive Gruppen können gleichfalls auch „inert“ sein, z. B. wenn sie Gruppen beinhalten, die unter keinen Bedingungen reaktiv sind. Beispiele für solche inerten nicht reaktiven Gruppen sind Alkylgruppen, Aralkylgruppen oder Arylgruppen unabhängig davon, ob sie substituiert oder unsubstituiert sind, welche keine Blockierungsgruppen, -C=C- – Gruppen oder andere Gruppen, die weiter reagieren können beinhalten.

[0067] Der Begriff „Diol“ wird in der Beschreibung zur Beschreibung von Molekülen oder Verbindungen (dieser Begriff schließt Monomere, Polyomere und Polymere ein) genutzt, welche zwei Alkoholgruppen beinhalten, die mit elektrophilen Gruppen (insbesondere Isocyanate, Ester, Acylhalogeniden, aktivierte Ester, usw.) reagieren können und Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung bilden. Repräsentative Diole, die vorliegend Verwendung finden können, sind z. B. C₂ bis C₂₄ (bevorzugt C₂ bis C₁₂) Diole, Alkanole, Arylalkohole, Aralkylalkohole, substituierte Alkyl, substituierte Aryl und substituierte Aralkylalkohole, einschließlich z. B. Ethylenglycol und Butandiol, OH-terminierte Polycaprolactone und andere OH-terminierte Polyester und Polygoester, Polyester wie Poly(oxyalkylene) einschließlich Poly(ethylenglycol), Poly(propylenglycol), Poly(ethylenglycol)-co-Poly(propylenglycol) und andere Hydroxyl aufweisende Verbindungen wie z. B. Proteine, Enzy-

me, Wachstumsfaktoren, bioaktive Reagenzien, Polysaccharide und ACA-Triblöcke, in denen A eine Polyesterinheit und C seinerseits ein Diol einschließlich eines Poly(oxyalkylens) ist.

[0068] Der Begriff „Diamin“ wird nachfolgend zur Beschreibung von Molekülen oder Verbindungen (dieser Begriff schließt Monomere, Oligomere und Polymere ein) genutzt, welche zwei Amingruppen (einschließlich primären und sekundären Aminen, aber bevorzugt primäre Amine) beinhalten, welche mit elektrophilen Gruppen unter Bildung von Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung reagieren können. Repräsentative Diamine zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung schließen vorzugsweise z. B. C₂ bis C₂₄ (vorzugsweise C₂ bis C₁₂) Diamine einschließlich Alkylamine, Arylamine, Aralkylamine, substituierte Alkyl-, substituierte Aryl- und substituierte Aralkylamine, Aminosäuren, Oligopeptide und Polypeptide, Proteine, Enzyme und bioaktive Reagenzien ein. Lysin, Oligolysin und Polylysin können vorzugsweise als Aminosäuren oder Oligopeptide und Polypeptide in der vorliegenden Erfindung genutzt werden.

[0069] Der Begriff „Dicarbonsäuren“ wird in der nachfolgenden Beschreibung zur Beschreibung von Molekülen oder Verbindungen (dieser Begriff schließt Monomere, Oligomere und Polymere ein) genutzt, welche zwei Carbonsäuregruppen aufweisen, die mit elektrophilen Gruppen reagieren können oder die in elektrophile Gruppen wie aktivierte Ester oder Acylhalogenide zur Reaktion mit Nukleophilen umgewandelt werden können, um Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung zu erzeugen. Repräsentative Dicarbonsäuren zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung schließen vorzugsweise z. B. C₂ bis C₂₄ (bevorzugter C₂ bis C₁₂) Dicarbonsäuren einschließlich Alkylcarbonsäuren, Arylcarbonsäuren, Aralkylcarbonsäuren, substituierte Alkyl-, substituierte Aryl- und substituierte Aralkylcarbonsäuren, einschließlich Bernsteinsäure, Sebacinsäure, Adipinsäure, Äpfelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, COOH-terminierte Polycaprolactone und COOH-terminierte Polyester oder Oligoester ein.

[0070] Der Begriff „Polymer“ wird zur Beschreibung von Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung genutzt. Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung können sich in einem Molekulargewichtsbereich (mittleres Molekulargewicht) von ungefähr 1000 bis 3000 bis einige Millionen oder mehr liegen und, wie beschrieben, Oligomere mit einem relativ kleinen Molekulargewicht einschließen.

[0071] Die Begriffe „Poly(ethylen glycol)“, „Poly(oxyethylen)“ und „Poly(ethylenoxid)“ werden austauschbar zur Beschreibung unterschiedlicher Aspekte der vorliegenden Erfindung genutzt. Diese Polymere variierenden Gewichts können sowohl im B-Block von ACA-Triblöcken und AB-Diblöcken und Multiblöcken dieser gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden, als auch in Kettenverlängerern, Kupplungsreagenzien und Kreuzvernetzungsreagenzien, welche gleichfalls in der vorliegenden Erfindung Verwendung finden. Die Begriffe „Poly(oxyalkylen) beinhaltend“ und „Poly(ethylenoxid) beinhaltend“ werden zur Beschreibung bestimmter polymerer Ketten genutzt, welche mindestens einen gewissen Anteil an Poly(oxyalkylen) oder Poly(ethylenoxid) beinhalten. Die Begriffe „Poly(oxyalkylen) reich“ und „Poly(ethylenoxid) reich“ werden zur Beschreibung von bestimmten polymeren Ketten genutzt, welche mindestens 50 Gew.-% (des Gesamtgewichts der beschriebenen Polymerkette) Poly(oxyalkylen) oder Poly(ethylenoxid) beinhalten.

[0072] Der Begriff „Polyester“ wird zur Beschreibung von Polyesterverbindungen genutzt, welche in den A-Blöcken der AB-Diblöcke, Multiblöcke oder ACA-Triblöcke auftreten können, oder auch nicht in den Diblöcken, Multiblöcken oder Triblöcken anwesend sind und dennoch in der polymeren Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung auftreten, wobei der „Polyester“ eine polymere Einheit ist, welche aus einer aliphatischen Hydroxycarbonsäure oder einem verwandten Ester, Lacton, dimeren Ester, Carbonat, Anhydrid, Dioxanon oder verwandten Monomeren hergeleitet werden kann und vorzugsweise von aliphatischen Hydroxycarbonsäuren oder verwandten Estern hergeleitet werden kann, wobei solche Einheiten von einschließlich der beispielhaft folgenden hergeleitet werden können: Milchsäure, Lactide, Caprolactone, Glycolsäure, Glycoside, oder verwandte aliphatische Hydroxycarbonsäuren, Ester (Lactone), dimere Säuren oder verwandte Verbindungen wie z. B. β-Propiolacton, ε-Caprolacton, δ-Glutarolacton, δ-Valerolacton, β-Butyrolacton, Pivalolacton, α,α-Diethylpropiolacton, Ethylencarbonat, Trimethylencarbonat, γ-Butyrolacton, p-Dioxanon, 1,4-Dioxepan-2-one, 3-methyl-1,4-Dioxan-2,5-Dion, 3,3-Dimethyl-1-4-Dioxan-2,5-Dion, zyklische Ester der α-Hydroxybuttersäure, α-Hydroxyvaleriansäure, α-Hydroxyisovaleriansäure, α-Hydroxycaprinsäure, α-Hydroxy-α-Ethylbuttersäure, α-Hydroxyisocaprinsäure, α-Hydroxy-α-Methylvaleriansäure, α-Hydroxyheptanonsäure, α-Hydroxystearinsäure, α-Hydroxylignocerinsäure, Salicylsäure und Mischungen dieser. Die Verwendung dieser α-Hydroxycarbonsäuren oder verwandter Hydroxycarbonsäuren und ihre korrespondierenden zyklischen dimeren Ester, insbesondere die Lactide, Glycoside und Caprolactone ist in der vorliegenden Erfindung bevorzugt. Es sei hier darauf hingewiesen, daß bei der Verwendung von bestimmten beschriebenen Monomeren gemäß der vorliegenden Erfindung die entstehenden monomeren Einheiten nicht spezifische Estergruppen sind, jedoch Gruppen wie Carbonatgruppen, Urethangruppen, Anhydridgruppen oder verwandte Gruppen beinhalten können, welche von den zuvor beschriebenen Monomeren hergeleitet werden können. Es soll so verstanden werden, daß der Begriff Polyester Polymere andeuten soll, die von allen der zuvor genannten Monomere hergeleitet werden können, wobei solche, die Estergruppen produzieren bevorzugt sind. Vorzugsweise sind die Polyester, die gemäß der vorliegenden Erfindung genutzt werden biologisch abbaubar und/oder bioabsorbierbar. Der Begriff „Oligoester“ wird zur Beschreibung von Verbindungen genutzt, welche mindestens zwei Es-

tergruppen (Diester) bis ungefähr 10 oder mehr Estergruppen aufweisen und die in der vorliegenden Erfindung genutzt werden. Oligoester sind allgemein kürzer (haben ein geringeres Molekulargewicht) und beinhalten weniger Estergruppen als Polyester.

[0073] Die Begriffe „Poly(hydroxycarbonsäure)“ oder „Poly(α -Hydroxycarbonsäure)“ werden zur Beschreibung von Polyester A-Blöcken der AB-Diblocke, ACA-Triblocke oder Multiblocke genutzt, welche in Polymerzusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung genutzt werden, in welchen A eine Polyestereinheit ist, die hergeleitet werden kann von aliphatischen Hydroxycarbonsäuren oder verwandten Estern, dimeren Estern oder Oligoestern und die vorzugsweise hergeleitet wird von aliphatischen α -Hydroxycarbonsäuren oder verwandten Estern, einschließlich zyklisch dimeren Estern, wie z. B. Milchsäure, Lactide, Glycolsäure, Glycoside oder verwandte aliphatische Hydroxycarbonsäuren oder Ester (Lactone) wie z. B. ϵ -Caprolacton, δ -Glutrolacton, δ -Valeronlacton, γ -Butyrolacton und Mischungen dieser, neben einer Anzahl weiterer hierin beschriebener Verbindungen. In der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung von α -Hydroxycarbonsäuren und deren korrespondierenden zyklischen dimeren Estern, insbesondere Lactide und Glycoside bevorzugt.

[0074] Der Begriff „Diblock“ wird zur Beschreibung von polymeren Einheiten genutzt, welche einen A-Block und einen B-Block aufweisen, wie sie grundsätzlich hierin beschrieben sind. AB-Diblocke gemäß der vorliegenden Erfindung weisen einen ersten Polyester A-Block [vorzugsweise ein Poly(hydroxycarbonsäure)Polyester] kovalent gebunden an einen B-Block auf, welcher ein monofunktionales Amin, Hydroxyl oder Carboxyl beinhaltende monomere oder polymere Verbindungen, in manchen Fällen bevorzugt Poly(oxyalkylen), aufweist, wie sie zuvor beschrieben sind. In der vorliegenden Erfindung können die Diblocke z. B. durch die Initialisierung der Polymerisation von Hydroxycarbonsäuren (oder äquivalenten monomeren, dimeren oder verwandten Bausteinen) mit einem Hydroxyl, Amin oder Carboxyl terminierten Verbindungsblock gebildet werden, welcher an den Endstellen (an einem Ende des Polymers) mit einer nicht reaktiven Gruppe (z. B. einer Alkyl-, einer Aryl- oder Aralkylgruppe oder substituierte Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe, vorzugsweise eine C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe oder ein Äquivalent oder eine Schutzgruppe, die zur Freisetzung eines nukleophilen Molekülteils später entfernt werden kann) versehen ist. Die hergestellten Diblocke können in einer Kupplungsreaktion mit Kupplungsreagenzien weiter reagieren (vorzugsweise in Reaktionen, in denen das Kupplungsreagenz und der Diblock in einem molekularen Verhältnis von 1 : 2 reagieren), mit Kreuzvernetzungsreagenzien und dergleichen, um Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung mit bevorzugten EO/LA-Verhältnissen zur Reduzierung und/oder Verhinderung von Adhäsion oder für eine Anzahl anderer Verwendungen zu produzieren. In der vorliegenden Erfindung können Diblocke vielfach genau so verwendet werden wie ACA-Triblocke, z. B. als aufbauende Polymereinheiten für Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung.

[0075] Der Begriff „Di-Diblock“ wird zur Beschreibung von Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung genutzt, welche durch Kupplung (unter Verwendung eines Kupplungsreagenzes) von zwei AB-Diblocken gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellt werden. Die Begriffe Di-Diblock und gekoppelter Diblock werden zur Beschreibung der vorliegenden Erfindung synonym verwendet. Di-Diblocke gemäß der vorliegenden Erfindung können durch die generelle Struktur dargestellt werden:

BA-W-AB,

wobei W von einem einfachen Diisocyanat oder einer Disäure (oder verwandten Estern, aktivierten Estern oder Acylhalogeniden) hergeleitet werden kann, wenn B unter Verwendung einer Hydroxyl- oder Amingruppe die Polymerisation zur Herstellung von A initiiert (der A-Block hat eine endstellige Hydroxylgruppe, um eine Kupplungsreaktion in diesem Fall zu ermöglichen). Alternativ kann W von einem einfachen Diisocyanat, einem Diol oder Diamin hergeleitet werden, wenn B die Polymerisation des A-Blocks durch Carboxylate (Carbonsäuren) als Initiierungsgruppe initiiert.

[0076] Der Begriff „Multi-Diblock“ wird zur Beschreibung von Verbindungen genutzt, welche AB-Diblocke gemäß der vorliegenden Erfindung aufweisen, welche unter Verwendung von Komplexkupplern vernetzt sind, um Multiblocke gemäß der Struktur:

AB-V-BA

zu erzeugen, worin V eine Variation mehrerer Komplexkuppeler ist, welche eine oder mehrere der folgenden Verbindungen sein können:

- ein isocyanat- oder säureterminierter Triblock oder andere Moleküle (welche monomer, oligomer oder polymer sein können), wenn die Polymerisation des A-Blocks durch einen hydroxyl- oder aminterminierten B-Block initialisiert wird (wobei der A-Block nach der Polymerisation mit einer Hydroxylgruppe terminiert ist, wodurch sich Kupplungsreaktionen ausführen lassen);
- ein isocyanat-, amin- oder hydroxylterminierter Triblock oder ein Molekül (welches monomer, oligomer oder polymer sein kann), wenn die Polymerisation von A durch einen COOH-terminierten B-Block initialisiert wird (wobei nach der Polymerisation der A-Block mit einer COOH-Gruppe terminiert ist, um Kupplungs-

reaktionen durchzuführen).

[0077] Der Begriff „Triblock“ wird zur Beschreibung von Polymereinheiten benutzt, welche in einigen Beispielen zur Herstellung von Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung benutzt werden, die einen ersten Polyesterblock A aufweisen, welcher kovalent an ein Diol, Diamin oder einen Dicarbonsäureverbindungsblock C gekoppelt sind (wobei dieser Block in bestimmten Anwendungen vorzugsweise Poly(oxyalkylene) einschließt, welche abwechselnd kovalent an einen zweiten Polyesterblock A gekoppelt sind). Triblocke gemäß der vorliegenden Erfindung können durch Hydroxyl, Amin oder Carboxylmolekülteile terminiert sein, jedoch werden sie in den bevorzugten Beispielen durch Hydroxylgruppen terminiert, welche sich leicht kovalent an Kettenverlängerer, Kreuzvernetzungsreagenzien oder andere Gruppen, die elektrophile Molekülteile aufweisen, koppeln lassen, um ein letztendliches Polymer, welches in der vorliegenden Erfindung genutzt wird, zu produzieren. Es wird darauf hingewiesen, daß der Begriff ACA zur Beschreibung eines Triblockes genutzt wird, im Unterschied zu dem Begriff AB für einen Diblock, was zur deutlichen Unterscheidung zwischen der Difunktionalität des C-Blocks des ACA-Triblocks und der Monofunktionalität des B-Blocks des Diblocks dient. Während der C-Block hergeleitet werden kann von difunktionalen Diolen, Diaminen oder Dicarbonsäuremolekülen wird der B-Block (unterschiedlich zu den Fällen, in denen der B-Block zum Beispiel eine Blockierungsgruppe oder eine -C=C-Gruppe enthält, welche an weiteren Reaktionen nach der Herstellung des Zwischenproduktes oder des Polymeren teilnehmen kann) monofunktional (zum Beispiel hergeleitet von einer Verbindung, die nur ein Hydroxyl, Amin oder Carbonsäuremolekülteil aufweist, welcher an Reaktionen zur Initiierung der Polymerisation oder zur Bindungsbildung zum A-Block teilnimmt) ausgelegt ist.

[0078] Der Begriff „sternenartige Moleküle“ oder „Sternpolymere“ wird in der Beschreibung zur Beschreibung von Molekültypen genutzt, welche einen sternenartigen Charakter besitzen. Dieser Typ von Verbindungen kann durch die Verwendung eines Tri- oder höherfunktionalen B-Blockes (z. B. ein Oligopeptid mit mindestens drei Amingruppen), so daß jede funktionale Gruppe die Bildung eines A-Blocks initiiert, hergestellt werden. Ohne weitere Modifikation ist das resultierende Produkt ein Sternpolymer. Alternativ ist, wenn die AB-Blöcke mit höherfunktionalen Kreuzvernetzungsreagenzien reagieren oder die Bildung eines A-Blocks durch ein Tri- oder polyfunktionales Reagenz, wie Trimethylolpropan, initiiert wird, das Resultat auch ein Sternpolymer. Wenn mit einem polyfunktionalen Reagenz wie z. B. PolyHEMA, oder anderen polyfunktionalen Molekülen wie z. B. Polyakrylsäure die Initiierung der Polymerisation des A-Blocks begonnen wird, ist das Resultat ein Sternen- oder „Kamm“-Polymer, wenn der A-Block einfach generiert wurde. Wenn die A-Blöcke gekuppelt sind, resultiert ein kreuzvernetztes Material.

[0079] Der Begriff „nicht wasserlöslich“ oder „im wesentlichen nicht wasserlöslich“ wird genutzt, um bestimmte bevorzugte ACA-Triblocke oder AB-Diblocke zu beschreiben, welche in unterschiedlichen Formen gemäß der vorliegenden Erfindung genutzt werden. In der vorliegenden Erfindung können in Formen wie viskosen Lösungen, Gels, Pasten oder Emulsionen, in welchen die Polymere im wesentlichen wasserlöslich sind, die AB-Blöcke, AB-Multiblocke oder ACA-Triblocke wasserlöslich oder nicht wasserlöslich sein. Nicht wasserlösliche Diblocke oder Triblocke gemäß der vorliegenden Erfindung sind in Wasser löslich bis zu einer Grenze von nicht mehr als ungefähr 0,5 bis 0,6 g pro 100 ml Wasser, bevorzugt weniger als ungefähr 0,2 g pro 100 ml Wasser. Zur Bestimmung der Wasserlöslichkeit werden die Diblocke oder Triblocke gemäß der vorliegenden Erfindung in Wasser bei Raumtemperatur (das heißt bei einer Temperatur von ungefähr 20 bis 23°C) für einen Zeitraum von 2 Stunden gelöst, bewegt oder gemischt. Es sei darauf hingewiesen, daß in der vorliegenden Erfindung kettenverlängerte Triblocke, welche zur Herstellung von Strukturen wie Filmen gemäß der vorliegenden Erfindung, auch vorzugsweise im wesentlichen nicht wasserlöslich sind, das heißt, sie besitzen eine Grenze der Wasserlöslichkeit von nicht mehr als ungefähr 0,2 mg/ml. Diese Begrenzung der Wasserlöslichkeit spiegelt die Tatsache wieder, daß in bestimmten Beispielen gemäß der vorliegenden Erfindung, die sich auf den Adhäsionsaspekt der vorliegenden Erfindung beziehen, im wesentlichen wasserunlösliche Triblocke oder Diblocke, welche vorzugsweise in der vorliegenden Erfindung genutzt werden, mindestens ungefähr 25 bis 30 Gew.-% an A-Blöcken enthalten.

[0080] Ein Anteil von 25 bis 30 Gew.-% der A-Blöcke in den AB-Diblocken oder ACA-Triblocken führt dazu, daß die Triblocke oder Diblocke gemäß der vorliegenden Erfindung im wesentlichen nicht wasserlöslich sind. Es sei darauf hingewiesen, daß die Wasserlöslichkeit oder die Nichtwasserlöslichkeit der Triblocke oder Diblocke vom Molekulargewicht des Materials abhängig ist. Diese Eigenschaft ist vorteilhaft in den vorliegenden Polymerzusammensetzungen, weil die Länge und/oder die Größe des A-Blocks die strukturelle Integrität und biologische Abbaubarkeit des letztendlichen Polymeren bestimmt und darüber hinaus, verursacht durch die relative Hydrophobie des Blocks, die Wasserlöslichkeit des AB-Diblocks oder ACA-Triblocks reduziert wird. Dem folgend besitzen Polymerzusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung, welche ein ausgewogenes Verhältnis von A-Block oder Blöcken zum B-Block aufweisen, eine langsame biologische Abbaurate und demzufolge einen längeren Interaktionszeitraum mit dem vor Adhäsionsbildung zu schützenden Gewebe. In den Teilen der vorliegenden Erfindung, welche einen B-Block, welcher (Poly)ethylenoxid beinhaltet, benutzt, wird dieses durch das EO/LA-Verhältnis für die Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung wiederspiegelt.

[0081] Polymere, die in viskosen Lösungen, Dispersionen und/oder Gelen gemäß der vorliegenden Erfindung genutzt werden sollen, sind bevorzugt wasserlöslich und/oder wasserdispersierbar und können viele gleiche oder ähnliche AB-Blöcke oder ACA-Triblöcke wie sie in den Polymerstrukturen wie Filmen gemäß der vorliegenden Erfindung genutzt werden nutzen. In bestimmten Anwendungen der Antiadhäsionsmethode gemäß der vorliegenden Erfindung, insbesondere bei der Herstellung von flüssigen Versionen, welche im wesentlichen nicht wasserlöslich sind, und eine akzeptable Viskosität und Fließcharakteristik zur vorteilhaften Anwendung aufweisen, sind die Polymere im wesentlichen nicht wasserlöslich. Dem folgend sind in Anwendungen wie Filmen, aber auch in bestimmten Beispielen von Gelen, Dispersionen und viskosen Lösungsanwendungen, unabhängig von der Art und Weise, wie das Polymer eingesetzt wird, die ACA-Triblöcke oder AB-Diblocke, welche bevorzugt eingesetzt werden, im wesentlichen nicht wasserlöslich. In bestimmten alternativen Beispielen der Gele, Dispersionen und viskosen Lösungen der vorliegenden Erfindung, insbesondere da, wo die Polymere leicht wasserdispersierbar sein sollen, kann Wasserlöslichkeit der AB-Diblocke oder der ACA-Triblocke eine vorteilhafte Eigenschaft sein, in welchen Fällen ein Anteil von AB-Blöcken von weniger als ungefähr 1 bis 5 Gew.-% des AB-Blocks oder des ACA-Triblocks hilfreich in der vorliegenden Erfindung sein kann.

[0082] Der Begriff „lagerstabil“ wird zur Beschreibung von festen, flüssigen, gelartigen oder vergleichbaren Arten von Polymerzusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung genutzt. Polymerzusammensetzungen, welche an den Endstellen mit nicht reaktiven Gruppen versehen sind (das heißt, daß diese nicht an weiteren Reaktionen teilnehmen können), scheinen signifikant stabiler zu sein als Polymere, welche an den Endstellen mit reaktiven Gruppen, insbesondere Hydroxyl, Amin oder Carbonsäuregruppen versehen sind. In den vorliegenden Polymeren sind nicht reaktive Gruppen, welche nicht weiter an Reaktionen wie z. B. Transesterifizierungs- oder Transamidierungs-Reaktionen, in welchen die Polymere ihre chemischen und/oder physikalischen Eigenschaften über die Zeit verändern können, teilnehmen können und welche demzufolge bevorzugt langzeit lagerstabil sind, das heißt stabil für eine Periode von mindestens einem Monat, vorzugsweise mindestens 6 Monate, 1 Jahr oder länger, bevorzugt. Lagerstabile Polymerzusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung können gleichfalls einfacher die Bedingungen der Qualitätskontrolle erfüllen.

[0083] Der Begriff „Adhäsion“ wird zur Beschreibung von abnormalen Zusammenhaftungen zwischen Geweben oder Organen oder zwischen Geweben und Implantaten (prothetische Bauteile) genutzt, welche sich nach Entzündungsreizen, gewöhnlich chirurgischen Eingriffen, bilden und in den meisten Fällen erhebliche Schmerzen und Unwohlsein hervorrufen. Wenn Adhäsionen normale Gewebefunktionen beeinflussen, ist dies eine ernsthafte Komplikation des chirurgischen Eingriffs. Die Gewebsanhaftung tritt meistens zwischen zwei Gewebsoberflächen während der initialen Phase des postoperativen Wiederherstellungsprozesses oder als Teil des Heilungsprozesses auf. Adhäsionen sind fibrose Strukturen, die Gewebe oder Organe miteinander verknüpfen, welche normalerweise nicht verbunden sind. Bekannte postoperative Adhäsionen, auf die die vorliegende Erfindung gerichtet ist, sind z. B. intraperitoneale oder intraabdominale Adhäsionen und Adhäsionen in der Beckengegend. Der Begriff Adhäsion wird gleichfalls mit Bezug auf alle anderen Arten von chirurgischen Eingriffen wie z. B. Muskelskelettchirurgie, Abdominalchirurgie, gynäkologische Chirurgie, Augen, orthopädische, zentrales Nervensystem, kardiovaskuläre und intrauterale Wiederherstellungen genutzt. Adhäsionen können infolge von Abdominaleingriffen Behinderungen der Gedärme oder Darmverschlingungen hervorrufen, Unfruchtbarkeit infolge von gynäkologischen Eingriffen als Folge von Adhäsionsbildung zwischen den Beckenstrukturen hervorrufen, eingeschränkte Beweglichkeit der Extremitäten (Sehnenadhäsion) infolge von chirurgischen Eingriffen am Bewegungsapparat, kardiovaskuläre Komplikationen einschließlich der Beeinflussung der normalen Herzbewegung infolge von kardiologischen Eingriffen hervorrufen, intrakranielle Blutungen fördern, Infektionen und Zerebrospinalflüssigkeitsaustritte infolge von chirurgischen Eingriffen hervorrufen, insbesondere bei spinatchirurgischen Eingriffen, welche tiefe Rückenschmerzen, Beinschmerzen und eine Zerstörung des Schließmuskels verursachen können.

[0084] Der Begriff „EO/LA-Verhältnis“ wird zur Beschreibung des relativen Gehaltes an Poly(ethylenoxid) oder Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid) und Estereinheiten (dieser Begriff schließt monomere Einheiten ein, welche im technischen Sinne keine Estereinheiten sind, im näheren Detail nachfolgend beschrieben werden und vorzugsweise Hydroxycarbonsäureeinheiten, noch bevorzugter α -Hydroxycarbonsäureeinheiten und am bevorzugtesten Milchsäureeinheiten sind), welche in AB-Diblock- oder ACA-Triblockcopolymeren genutzt werden und den kettenverlängerten oder gekoppelten Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung genutzt. Dieser Ausdruck bezieht sich auf die Länge (Anzahl der monomeren Einheiten) des B- oder C-Blocks [bevorzugt Poly(ethylenoxid), die monomeren Einheiten sind Ethylenoxideinheiten] dividiert durch die Gesamtanzahl der Hydroxycarbonsäure(ester)einheiten in den A-Blöcken (bevorzugt Milchsäure) der ACA-Triblocke oder im A-Block des hierin beschriebenen AB-Diblocks. Polymere, die AB-Diblocke oder ACA-Triblocke aufweisen, welche einen signifikanten Anteil an (Poly)ethylenoxid (in B- oder C-Blöcken oder in anderen Komponenten der vorliegenden Verbindung), welche kettenverlängert gemäß der vorliegenden Erfindung sind, werden gleichfalls mit dem Term des EO/LA-Verhältnisses beschrieben. Das EO/LA-Verhältnis der im Antiadhäsionsaspekt der vorliegenden Erfindung bevorzugten Polymere reicht allgemein von ungefähr 0,1 bis ungefähr 100 oder mehr, vorzugsweise von 0,5 bis ungefähr 30 oder mehr, noch bevorzugter von ungefähr 0,5 bis ungefähr

10,0, noch bevorzugter von ungefähr 1,0 bis ungefähr 5,0, noch bevorzugter von ungefähr 1,5 bis ungefähr 4,5, noch bevorzugter von ungefähr 2,5 bis ungefähr 3,5 und am bevorzugtesten ist er ungefähr 3,0. In einigen Fällen kann das EO/LA-Verhältnis in Abhängigkeit von der gewünschten letztendlichen Charakteristik der Polymere und der Anwendungen, für die die Polymere eingesetzt werden sollen, außerhalb dieses Bereiches liegen. Im Fall von polymeren Filmen, die unter dem Antiadhäsionsaspekt der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden sollen, liegt das EO/LA-Verhältnis vorzugsweise in einem Bereich von ungefähr 0,1 bis ungefähr 25 oder mehr, bevorzugter in einem Bereich von ungefähr 0,5 bis ungefähr 10, noch bevorzugter in einem Bereich von 1,0 bis ungefähr 5,0, noch bevorzugter in einem Bereich von 1,5 bis ungefähr 4,5 und noch bevorzugter in einem Bereich von 2,5 bis ungefähr 3,0, mit einer besonderen Bevorzugung in diesem Bereich von 3,0. Im Fall von viskosen Lösungen, Dispersionen und/oder Gelen, die unter dem Antiadhäsionsaspekt eingesetzt werden sollen, können die Polymere ein EO/LA-Verhältnis im Bereich bis 30 oder mehr aufweisen. Es sei darauf hingewiesen, daß in den Fällen, in denen der eingesetzte B- oder C-Block hydrophobe Einheiten aufweist (z. B. eine Propylenoxideinheit oder höhere Alkylenoxideinheiten), diese Einheiten in den Nenner (LA) des EO/LA-Verhältnisses eingehen.

[0085] Der Begriff „vorpolymerisiert“ wird zur Beschreibung von Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung genutzt, welche vor der Einbringung in eine Anwendung, z. B. in einen zu behandelnden Patienten, komplett abreagiert haben. vorpolymerisierte Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung stehen im Gegensatz zu Polymeren, welche in situ polymerisiert werden können, das heißt an der Stelle der Anwendung im Patienten. Vorpolymerisierte Polymere der vorliegenden Erfindung werden sowohl für die Herstellung vorgeformter Strukturen, wie z. B. Verbindungen, die eine dreidimensionale Struktur haben wie Filme, Zylinder, Bereiche, Stäbe, Blöcke, Röhren, Kügelchen, Schäume oder Ringe usw. und verwandten Strukturen, als auch zur Herstellung von nicht vorgeformten Verbindungen wie Sprays, Gels, flüssige Polymere, Pasten, viskose Lösungen und Dispersionen neben anderen genutzt.

[0086] Der Begriff „kreuzvernetzt“ oder „Kreuzvernetzer“ wird zur Beschreibung von Reagenzien genutzt, welche kovalent die ACA-Triblöcke oder AB-Diblöcke an andere Triblöcke oder Diblöcke oder andere Molekülteile der vorliegenden Polymere binden können. Wie hier verwendet, bezieht sich Kreuzvernetzer auf chemische Verbindungen, welche mindestens drei (3) reaktive Molekülteile wie z. B. nukleophile und/oder elektrophile Molekülteile, oder Molekülteile wie Doppelbindungen, die durch einen radikalisch initiierten Mechanismus reagieren können, aufweisen. In bevorzugten Ausführungsbeispielen haben Kreuzvernetzungsreagenzien gemäß der vorliegenden Erfindung mindestens drei gleiche Molekülteile wie z. B. nukleophile, elektrophile oder radikal initiierte Molekülteile, um die Reaktion des Kreuzvernetzers mit Triblocken und Diblocken gemäß der vorliegenden Erfindung zu ermöglichen. In vielerlei Hinsicht sind die Kreuzvernetzungsreagenzien mit den Kettenverlängerungsreagenzien in der vorliegenden Verbindung verwandt, mit der Ausnahme, daß die Kettenverlängerungsreagenzien nur zwei reaktive Molekülteile aufweisen, während die Kreuzvernetzungsreagenzien mindestens drei reaktive Molekülteile aufweisen. Exemplarische Kreuzvernetzungsreagenzien, die in der vorliegenden Erfindung genutzt werden können, schließen solche ein, die mindestens drei Isocyanatteilstücke, z. B. Isocyanoharnstoff neben einer Vielzahl anderer, oder eine Mischung von reaktiven Molekülteilen wie Carbonsäuren und Hydroxylgruppen (ein Beispiel ist Zitronensäure oder Weinsäure neben einer Vielzahl anderer) und Amingruppen aufweisen. In der vorliegenden Erfindung kann die Reaktion eines AB-Diblocks mit einem Kreuzvernetzungsreagenz zur Bildung von Sternmolekülen oder unter anderen Bedingungen zu anderen Strukturen wie z. B. Kammpolymeren, aber nicht zu kreuzvernetzten Systemen per se führen. In den Fällen, in denen der AB-Diblock allgemein nur einen reaktiven Teil pro Molekül aufweist (mit Ausnahme von den Fällen, in denen ein oder zwei Blöcke Blockierungsgruppen beinhalten, welche entfernt werden können und im Anschluß an die ursprüngliche Bildung des AB-Diblocks weiterreagieren) führt die Verwendung von Kreuzvernetzern zu vorbestimmten Strukturen wie Stern- oder Kammolekülen. Der Einschluß oder das Einbringen von weiteren Molekülteilen, mit denen ein Vernetzungsreagenz reagieren kann in den Diblock führt zu aufwendiger vernetzten Systemen ähnlich denen, die durch ACA-Triblöcke gemäß der vorliegenden Erfindung produziert werden.

[0087] Die Begriffe „nicht kreuzvernetzt“, „im wesentlichen nicht kreuzvernetzt“, „kreuzvernetzt“ oder „im wesentlichen kreuzvernetzt“ werden zur Beschreibung von Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung genutzt, welche im wesentlichen keine Kreuzvernetzungen oder in anderen Beispielen im wesentlichen Kreuzvernetzungen zeigen oder aufweisen. Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung werden vorteilhaft zur wesentlichen Verhinderung von postchirurgischen Adhäsionen oder zur Reduzierung dieser neben einer Vielzahl von anderen Anwendungen eingesetzt. In bestimmten Beispielen verhindern die gezeigten Polymere Adhäsionen. Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung, die im wesentlichen nicht kreuzvernetzt sind, weisen bevorzugt weniger als ungefähr 1,0 % Kreuzvernetzungen, noch bevorzugter weniger als ungefähr 0,5 Gew.-% Kreuzvernetzung, noch bevorzugter weniger als ungefähr 0,1 Gew.-% Kreuzvernetzung und am bevorzugtesten weniger als ungefähr 0,05 Gew.-% Kreuzvernetzung auf und werden vorteilhaft in der vorliegenden Erfindung verwendet. Wie hierin genutzt, bezieht sich 1,0%, 0,5%, 0,1% usw. Kreuzvernetzung auf den Anteil in Gew.-% eines Kreuzvernetzers, der in den Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung gefunden werden kann. In anderen Beispielen können Polymere kreuzvernetzt sein, das heißt, sie können im wesentlichen mehr

als 1,0 Gew.-% Kreuzvernetzungsreagenz aufweisen.

[0088] Auch wenn die polymeren Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung lieber kettenverlängert oder gekuppelt sind als kreuzvernetzt, können sie Kreuzvernetzungen in Ergänzung zur Kettenverlängerung oder Kupplung aufweisen. Es ist gleichfalls möglich, nicht kettenverlängerte, kreuzvernetzte Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung zu produzieren, jedoch sind diese Polymere, wenn sie gemäß des Antiadhäsionsaspekts der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden sollen, bevorzugt mit hydrophilen Kettenverlängerern kreuzvernetzt, um ein vorteilhaftes EO/LA-Verhältnis zu erzeugen. In einigen bevorzugten Beispielen können die Polymere sowohl kettenverlängert als auch kreuzvernetzt sein. In den vorliegenden Verbindungen führt die Kettenverlängerung zu der Art von struktureller Integrität und Gleichförmigkeit, die der außergewöhnlichen Eigenschaft der Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung als Antiadhäsionsbarrieren in Verbindung gebracht wird. Auch wenn es keine theoretische Grundlage dafür gibt, wird davon ausgegangen, daß Kettenverlängerungen alleine oder in Kombination mit Kreuzvernetzungen im Unterschied zur alleinigen Kreuzvernetzung mit hydrophoben Kettenverlängerern ohne Kettenverlängerung einen Grad von Mobilität und Flexibilität der hydrophilen B-Blöcke erlaubt, welcher mit der Antiadhäsionsaktivität übereinstimmt. In dem Antiadhäsionsaspekt der vorliegenden Erfindung erzeugen die Polymerzusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung eine Umgebung, in welcher die A-Blöcke (des ACA-Triblocks oder des AB-Diblocks) hydrophobe, und oft partiell kristalline harte Mikrophasen hoher struktureller Integrität bilden und die B- oder C-Blöcke hydrophile, flexible Phasen, von welchen angenommen wird, daß sie für die gute Antiadhäsionsaktivität verantwortlich sind. Die Ausbildung von Mikrostrukturen, von welchen angenommen wird, daß sie mit den polymeren Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung zusammenhängen und insbesondere die Flexibilität der PEG B- oder C-Blöcke, wenn verwendet, erzeugen exzellente Barrieren zur Reduktion oder Verhinderung von postchirurgischen Adhäsionen. Hydrophobes Kreuzvernetzen der Triblocke gemäß der vorliegenden Erfindung ohne Kettenverlängerung (im Unterschied zur vorteilhaften Verwendung von hydrophilen Kreuzvernetzungen) limitiert nicht nur die molekulare Beweglichkeit, wobei von besonderer Wichtigkeit die Auswirkung auf die PEG-Segmente ist, sondern hindert oder, in einigen Fällen wird davon ausgegangen, verhindert die Segregation von Mikrophasen. Von diesen beiden Phänomenen wird angenommen, daß sie in Zusammenhang mit der Herstellung von weniger erfolgreichen Antiadhäsionsbarrieren stehen.

[0089] In einigen Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung, welche im Antiadhäsionsbereich gemäß der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden, verhindert oder limitiert zumindest wesentlich Kreuzvernetzung, insbesondere wenn die Kreuzvernetzungsdichte hoch ist, die Phasentrennung und im größeren Umfang die Kristallisation. In der vorliegenden Erfindung hängt die Limitierung der Phasentrennung und Kristallisation von der Kreuzvernetzungsdichte ab, welche nicht nur eine Funktion der Anzahl der kreuzvernetzten Trimere zu der der kettenverlängerten ist, sondern auch vom molekularen Gewicht des Diblocks oder Triblocks und dem molekularen Gewicht der unterschiedlichen Komponenten. Darüber hinaus hängt der Grad, in welchem die Kreuzvernetzung die Phasentrennung limitiert (und auch die Kristallisation) vom molekularen Gewicht und der Flexibilität der Kreuzvernetzungsreagenzien ab. Klarer gesprochen, je kürzer das Kreuzvernetzungsreagenz, desto größer ist die Abnahme an molekularer Mobilität und demzufolge die Phasentrennung. Die Auswirkung, ob das Kreuzvernetzungsreagenz hydrophob oder hydrophil ist, auf die Phasentrennung und die molekulare oder segmentielle Beweglichkeit ist zweiteilig: a) Hydrierung führt zu einer größeren Flexibilität des Kreuzvernetzungsreagenzes und b) wenn das Kreuzvernetzungsreagenz kristallin ist, zerstört Hydrierung die Kristallinität. Man ist deshalb, aufgrund der Durchdringung der kurzen Kette, nicht auf relativ geringe Molekulargewichte des Kreuzvernetzungsreagenzes begrenzt, wo das Polymer nicht in der Lage sein soll, zu kristallisieren.

[0090] Der Begriff „Kupplungsreagenz“ wird zur Beschreibung einer difunktionalen Verbindung genutzt, welche zwei AB-Diblocke aneinanderkuppelt, um gekuppelte Di-Diblocke oder Multiblocke gemäß der vorliegenden Erfindung zu erzeugen. Kupplungsreagenzien und Kettenverlängerer sind vergleichbare Verbindungen, jedoch ist ein Kupplungsreagenz eine difunktionale Verbindung, welche zwei Diblocke aneinanderkuppelt, wogegen ein Kettenverlängerer eingesetzt wird, um ACA-Triblocke in sehr hoch molekulargewichtige Polymerketten zu verlängern.

[0091] Wie in der vorliegenden Erfindung eingesetzt, werden die AB-Diblocke und ACA-Triblocke in den vorliegenden Polymeren vorzugsweise kettenverlängert oder gekuppelt eingesetzt. Die Kettenverlängerer oder Kupplungsreagenzien, die genutzt werden, sind difunktionale Verbindungen (nukleophil oder elektrophil), welche mit den reaktiven Gruppen an den Endstellen der Diblocke oder Triblocke unter Bildung von Di-Diblocken, Multiblocken oder kettenverlängerten Triblocken gemäß der vorliegenden Erfindung reagieren. Elektrophile Kupplungsreagenzien sind z. B. neben anderen Diisocyanate, Disäuren, Diester, aktive Diester und Acylhalogenide (welche alle von Dicarbonsäuren hergeleitet werden können), und nukleophile Kupplungsreagenzien können Diole, Diamine (wie an anderen Stellen hierin beschrieben) und Hydroxylamine sein. Elektrophile Kupplungsreagenzien sind hilfreich zur Kupplung von Hydroxyl oder aminendständigen Diblocken oder Triblocken, wobei die resultierenden Produkte Urethangruppen, Harnstoffgruppen (von den Diisocyanaten) und Estergruppen oder Amidgruppen (von den Disäuren, Diestern oder verwandten Kupplungsreagenzien) aufweisen. Darüber hinaus sind Diisocyanate hilfreich zur Kupplung oder Kettenverlängerung von Diblocken oder

Triblöcken, welche an den Endstellen Carboxylgruppen aufweisen, wobei eine solche Kupplungsreaktion zur Bildung einer Amidgruppe führt. Nukleophile Kupplungsreagenzien wie Diole oder Diamine sind hilfreich zur Kupplung von Diblöcken oder Triblöcken, welche an den Endstellen mit Carboxylgruppen versehen sind, wobei das resultierende Produkt Estergruppen oder Amidgruppen beinhaltet. Kupplungsreagenzien können einfach, z. B. einfache monomere Verbindungen mit zwei funktionellen Gruppen, oder komplex, z. B. oligomere oder polymere Molekülteile wie Polyester oder Polyether aufweisend, sein oder auf der Reaktion einer Anzahl von Kupplungsreagenzien wie Diolen oder Diaminen und Diisocyanaten oder Disäuren usw. zur Bildung komplexer Kupplungsreagenzien basieren.

[0092] In der vorliegenden Erfindung kann der Gehalt an Kupplungsreagenzien oder Kettenverlängerern in den Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung variieren. Im Fall von Polymeren, die ACA-Trimere beinhalten, variiert das molekulare Verhältnis von Kettenverlängerern oder Kupplungsreagenzien zum ACA-Triblock in den vorliegenden Polymeren von ungefähr 1,25 bis ungefähr 2 : 1, bevorzugter von ungefähr 1,5 : 1 bis ungefähr 2 : 1, am bevorzugtesten bei ungefähr 2 : 1. Im Fall der AB-Diblocke wird das Kupplungsreagenz vorzugsweise in einem molekularen Verhältnis von ungefähr 2 : 1 (AB-Diblock zu Kupplungsreagenz) eingesetzt, um theoretisch alle oder fast alle funktionellen Gruppen an den Enden des Diblockes mit dem Kupplungsreagenz reagieren zu lassen.

[0093] Im Fall von Diblöcken variiert das bevorzugte molekulare Verhältnis von Kupplungsreagenz zu AB-Diblock von ungefähr 0,25 bis ungefähr 1,0, mit einem bevorzugteren Verhältnis von ungefähr 0,5 bis 1,0. Wenn die Kupplungsreagenzien mit Diblöcken eingesetzt werden, bilden sie einen Di-Diblock. Es sei darauf hingewiesen, daß bei der Synthese der vorliegenden kettenverlängerten Polymere der Gehalt an Kettenverlängerungsreagenz, welches mit dem AB-Diblock oder ACA-Triblock zur Bildung einer Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung reagiert, allgemein leicht höher ist als der Gehalt, den man in den letztendlich synthetisierten Polymeren erwarten würde.

[0094] Kettenverlängerer oder Kupplungsreagenzien, die in der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden, beinhalten bevorzugt nicht mehr als ungefähr 1 Gew.-% an Kreuznetzungsverbindungen (wobei dieser Ausdruck eine Verbindung, die mindestens drei funktionelle Gruppen, welche mit den endstelligen Gruppen des Triblock reagieren können und welche im allgemeinen bei Kettenverlängerungsproben als Nebenprodukte der Synthese oder Produktion des Kettenverlängerers auftreten, aufweist beschreibt), bevorzugter weniger als ungefähr 0,5 Gew.-% einer trifunktionalen Verbindung und noch bevorzugter weniger als 0,1 Gew.-%. In einigen Beispielen ist der Einsatz von difunktionalen Kettenverlängerern bevorzugt, welche so wenig wie praktisch möglich an trifunktionalen (oder höher funktionalen) Verbindungen aufweisen. Das Auftreten von Nebenreaktionen, die zu Kreuznetzungen der Polymere führen können, ist gleichfalls sowohl durch die Zusammensetzung als auch durch die experimentellen Parameter der Synthese der Polymere der vorliegenden Erfindung vernachlässigbar.

[0095] In den Fällen, in denen die Polymere zur Herstellung von Strukturen wie Filmen eingesetzt werden, sind die Kettenverlängerer bevorzugt wasserunlöslich. In den Fällen, in denen die Polymere in Systemen wie wasserlöslichen Gels, Dispersionen oder viskosen Lösungen eingesetzt werden, sind die Kettenverlängerungsreagenzien vorzugsweise hoch wasserlöslich. Bevorzugte wasserlösliche Kettenverlängerer sind z. B. Polyethylenglycol, Diisocyanate oder Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid)Copolymer Diisocyanate, wobei das Molekulargewicht der Polyethylenglycol oder Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid)Copolymerkette von ungefähr 200 bis ungefähr 20000 oder mehr reicht, mit einem bevorzugten Molekulargewichtsbereich von ungefähr 600 bis ungefähr 15000, noch bevorzugter von ungefähr 600 bis ungefähr 10000. In den Fällen, in denen das bevorzugte Beispiel ein nicht wasserlösliches Polymer in flüssiger Form ist, kann der Kettenverlängerer gleichfalls im wesentlichen nicht wasserlöslich sein. Die Aufgabe des Kettenverlängerers in den Gelen und/oder viskosen Lösungen gemäß der vorliegenden Erfindung ist die Wasserlöslichkeit/Dispergierbarkeit der Polymere zu fördern und die Viskosität so zu beeinflussen, daß Polymere, die leicht in Patientenkörper eingesetzt werden können, entstehen und darüber hinaus ist es ihre Aufgabe, die Kinetik des Abbaus fein einzustellen, die Verdünnung und/oder Auflösung des Polymers so zu beeinflussen, daß eine optimale Widerstandszeit erhalten wird und die Eigenschaften des Polymers als Barriere zwischen Gewebeflächen zu verbessern.

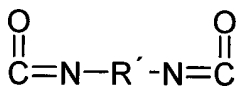
[0096] Als eine vorteilhafte Eigenschaft der vorliegenden Erfindung können bestimmte bevorzugte Polymere der vorliegenden Erfindung in der vorliegenden Erfindung zur wesentlichen Reduzierung oder Verhinderung von Adhäsionen eingesetzt werden. Wenn auch nicht durch die Theorie begrenzt, wird davon ausgegangen, daß die Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung mit einem bevorzugten EO/LA-Verhältnis größere Beweglichkeit der Polyoxyalkylenblöcke (und insbesondere der Polyethylenoxidblöcke) in den AB-Diblöcken und ACA-Triblöcken, eingesetzt in der vorliegenden Erfindung, ermöglichen, eine Eigenschaft, von der angenommen wird, daß sie zumindest teilweise die bei den vorliegenden Polymeren beobachteten günstigen Ergebnisse bei der wesentlichen Reduzierung oder Verhinderung von Adhäsionen erklären. Kettenverlängerte Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung sind besser geeignet, eine Phasentrennung der in den Triblöcken enthaltenen deutlichen A- und B-Blöcke zu fördern, eine Eigenschaft, die mit der hervorragenden Eignung der Polymere dieser Erfindung als Antiadhäsionsbarrieren in Verbindung gebracht wird. Es wird bevorzugt, daß die

Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung kettenverlängert und im wesentlichen nicht kreuzvernetzt oder kettenverlängert und kreuzvernetzt sein sollten, wobei sowohl ein günstiges EO/LA-Verhältnis als auch der Erhalt der Flexibilität und der segmentiellen Mobilität so gut wie möglich beachtet werden sollte. Einfach kreuzvernetzte Polymere (ohne Kettenverlängerung) sind in der vorliegenden Erfindung hilfreich, vorausgesetzt, daß das Kreuzvernetzungsreagenz im wesentlichen in seiner Zusammensetzung hydrophil ist und den Erhalt des benötigten Grads an Flexibilität und segmentieller Mobilität erlaubt.

[0097] Der Begriff „integral“ wird zur Beschreibung von Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung genutzt, welche im wesentlichen nicht permeabel für Mesenchymalzellen, Blutplättchen, Blutzellen und andere Zellen, die am Adhäsionsprozeß beteiligt sind, sind und ein Passieren der Polymerbarriere und das Initiieren des Adhäsionsprozesses verhindern. Integralpolymere zeigen gleichfalls günstige physikalische Charakteristika und mechanische Eigenschaften bezüglich der wesentlichen Reduzierung oder Beseitigung von Adhäsionen.

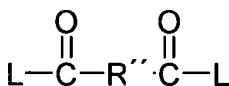
[0098] Der Begriff „gekoppelt“ oder „kettenverlängert“ wird zur Beschreibung von Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung genutzt, in welchen der Basisdiblock oder-triblock mit einem difunktionalen (bevorzugt neben anderen beinhaltend zwei elektrophile Gruppen wie Isocyanate, aktivierte Ester, Acylhalogenide, aber auch möglicherweise beinhaltend zwei nukleophile Gruppen wie Alkohole, Amine und Carboxylate) Kettenverlängerer reagiert hat, um das Molekulargewicht der vorliegenden Polymere zu erhöhen. Bevorzugte Kettenverlängerer oder Kupplungsreagenzien zur Anwendung in der vorliegenden Erfindung sind z. B. Diisocyanate, aktivierte Ester oder Acylhalogenide, können aber auch neben anderen Diole, Diamine, Dicarboxylate und Hydroxylamine sein. In bestimmten bevorzugten Beispielen, insbesondere bei der Bildung von Filmen, können die vorliegenden Polymere im wesentlichen nicht kreuzvernetzt sein und statt dessen kettenverlängert sein, um Polymerketten mit deutlich höheren Molekulargewichten zu erhalten, um die Stabilität und Integrität der letztendlichen Polymerfilmzusammensetzung zu erhöhen und die biologische Abbaurate zu beeinflussen. Es wird festgestellt, daß die Kettenverlängerung der Polymere eine angemessene Festigkeit und Integrität der letztendlichen Filme und anderen Strukturen ermöglicht und noch einen Grad von Beweglichkeit der einzelnen Polyoxyalkylen B-Blöcke in den ACA-Triblocken oder AB-Diblocken erlaubt, um den adhäsionsunterbindenden Charakter der Filme zu maximieren. Im Unterschied dazu führen hydrophob kreuzvernetzte und nicht kettenverlängerte Polymere zu rigideren Strukturen, die die Beweglichkeit der einzelnen Polymerblöcke begrenzen.

[0099] Bevorzugte Kettenverlängerer oder Kupplungsreagenzien zum Einsatz in der vorliegenden Erfindung sind Diisocyanate der folgenden Formel:



worin R' eine C₂ bis C₁₂, bevorzugt eine C₂ bis C₈ Alkylengruppe, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkyl beinhaltende Gruppe, eine Aryl- oder Aryl beinhaltende Gruppe, 4,4'-Diphenylmethan, Toluol, Naphtalin, 4,4'-Dicyclohexylmethan, Cyclohexyl, 3,3'-Dimethylphenyl, 3,3'-Dimethyldiphenylmethan, 4,6'-Xylylen, 3,5,5-Trimethylcyclohexyl, 2,2,4-Trimethylhexamethylen oder p-Phenylen sein kann. Äquivalente von Diisocyanaten können gleichfalls als Kettenverlängerer in der vorliegenden Erfindung genutzt werden. Zusätzlich können Kettenverlängerer Makrodiisocyanate aufweisen wie Isocyanat terminierte Poly(oxyalkylene) einschließlich Isocyanat terminierte Polymere, die neben anderen Poly(ethylenoxid) und Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid) aufweisen.

[0100] Zusätzlich bevorzugte Kettenverlängerer zum Einsatz in der vorliegenden Erfindung sind z. B. solche gemäß der Formel:



worin R'' eine C₂ bis C₁₂, bevorzugt C₂ bis C₈ Alkylengruppe oder eine Hydroxyl oder Carbonsäure substituierte Alkylengruppe, ein Alken, eine Cycloalkyl, Hydroxyl oder Carbonsäure aufweisende Cycloalkyl oder Cycloalkyl beinhaltende Gruppe, ein Aryl oder eine Aryl beinhaltende Gruppe oder eine Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid) oder andere Poly(ethylenoxid) reiche Ketten aufweisende Polyoxyalkylenkette ist und L eine Hydroxylgruppe, ein Halogenid wie Cl, I oder Br oder eine Estergruppe sein kann, welche aus einer Hydroxylgruppe wie Alkyl, Phenyl, Benzyl oder substituierte Alkyl, Phenyl oder Benzyl-Gruppen einschließlich aktivierter Estergruppen wie einer Tosylgruppe, Mesylgruppe oder verwandten aktivierten Gruppen hergestellt werden kann, ist.

[0101] Das Teilstück O=C-R''-C=O kann von einer Anzahl von Di- und Tricarbonsäuren wie z. B. Zitronensäure, Äpfelsäure und Weinsäure neben einer Anzahl anderer wie z. B. Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, 2,3-Dimethylbernsteinsäure, Glutarsäure, 3,3-Dimethylglutarsäure, 3-Methyladipinsäure, Adipinsäure, Pimelinsäure, Suberinsäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, 1,9-Nonandicarbonsäure, 1,10-Decandicarbonsäure, 1,11-Undecandicarbonsäure, 1,12-Dodecandicarbonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Diglycolsäure, Hy-

dromuconsäure, und andere einschließlich Äquivalente dieser Säuren hergeleitet werden. Diese Di- und Tricarbonsäuren können zur Kettenverlängerung oder Kupplung der AB-Diblöcke oder ACA-Triblöcke unter kontrollierten Bedingungen genutzt werden, so daß Kreuzvernetzungen im wesentlichen verhindert werden. Alternativ führt die Verwendung von Tricarbonsäuren im wesentlichen zu Kreuzvernetzungen in bestimmten Teilbereichen der vorliegenden Erfindung. In den Fällen, in denen die Dicarbonsäuren zusätzliche Carbonsäuregruppen und/oder andere polare Gruppen wie z. B. Hydroxylgruppen, wie im Fall der Zitronensäure oder Maleinsäure neben anderen, aufweisen, führt dies zu einer Verbesserung der Wasserlöslichkeit der letztendlichen Polymerzusammensetzung.

[0102] Der Begriff „biologische Abbaubarkeit“ bezieht sich auf die Abbaucharakteristik des Polymers. Bevorzugte Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung sind biologisch abbaubar. Bevorzugte Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung, die in vivo eingesetzt werden, sind leicht in vivo abbaubar und zerfallen leicht in monomere Einheiten wie Carbonsäuren. In den Fällen, in denen PEG-Ketten (B oder C-Blöcke) in den Polymeren eingesetzt werden, welche im Körper zum Einsatz gelangen, werden diese, auch wenn die Ketten nicht biologisch abbaubar sind, leicht durch den Abbau der A-Blöcke vom Patienten ausgeschieden. Der Abbau der vorliegenden Polymere findet hauptsächlich durch die Hydrolyse der reaktiven Bindungen im A-Block, wie aliphatische Ester, statt. Hydrolysereaktionen hängen grundsätzlich vom pH-Wert ab. Die Geschwindigkeitskonstante für die Hydrolyse scheint bei größeren pH-Werten (größer als 9,0) und kleineren (weniger als 3,0) als dem neutralen pH-Wert (6,0 bis 8,0) deutlich höher zu sein. Die Geschwindigkeitskonstante der Hydrolyse scheint unter basischen Bedingungen höher zu sein als unter sauren Bedingungen.

[0103] Die A-Blöcke der Diblöcke und Triblöcke der vorliegenden Polymere scheinen biologisch abbaubar zu sein, wohingegen die B- oder C-Blöcke der Triblöcke und Diblöcke und Kettenverlängerer anscheinend nicht biologisch abbaubar sind. In den Fällen von wasserlöslichen Kettenverlängerern und Kreuzvernetzungsreagenzien, welche bevorzugt in Gelen und viskosen Lösungen gemäß der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden, scheinen diese Kettenverlängerer und Kreuzvernetzungsreagenzien, welche allgemein hoch wasserlöslich sind, nicht biologisch abbaubar zu sein. Zusätzlich zerfallen die polymeren A-Blöcke beim Einsatz von Polymeren, die von α -Hydroxycarbonsäuren hergeleitete A-Blöcke enthalten, in einzelne α -Hydroxycarbonsäuren, die biosynthetisch hilfreich sind und an der Biochemie des Patienten teilnehmen können. Im Gegensatz dazu sind zwar Poly(oxyalkylen)Polymer B- oder C-Blöcke biokompatibel, jedoch weder biologisch abbaubar noch bioabsorbierbar. Demgemäß wird festgestellt, daß bei der Verwendung von Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung die Poly(oxyalkylen) Blöcke als polymere Einheiten in vivo verbleiben bis zu dem Zeitpunkt, an dem diese Blöcke ausgeschieden werden. Dementsprechend hängt die Wahl eines höheren Molekulargewichtsbereichs des Polyoxyalkylenblocks in den Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung, die in vivo genutzt werden sollen, stark von der Fähigkeit des Körpers ab, diese auszuscheiden oder von anderen Möglichkeiten den Körper von diesem Material zu befreien.

[0104] Die Begriffe „Festigkeit“, „mechanische Festigkeit“ oder „hinreichende Nahthaltefähigkeit“ beschreiben günstige mechanische und/oder physikalische Charakteristika der vorliegenden Polymere und spiegeln die Tatsache wider, daß die bevorzugten Polymere für den Einsatz in der vorliegenden Erfindung (im allgemeinen als Filme) eine mechanische Festigkeit aufweisen, welche ausreichend ist, um eine Naht als Anker für das Polymer an die Gewebeseite ohne ein wahrnehmbares Zerren oder Reißen des Films zu nutzen. Diese bevorzugten Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung haben eine Bruchfestigkeit mit einem bevorzugten Bereich von ungefähr 5 bis 35 MPa und eine Dehnfähigkeit bis zum Bruchwert allgemein in dem Bereich von ungefähr 400 bis 2000%.

[0105] Der Begriff „flexibel“ wird zur physikalischen Beschreibung der Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung genutzt, um die Tatsache wiederzugeben, daß die vorliegenden Polymere grundsätzlich nicht starr und nicht brüchig sind und allgemein ein elastomeres Verhalten zeigen und sich der zu behandelnden Gewebsoberfläche anpassen können. Das heißt, daß die vorliegenden Polymere eine hinreichende Flexibilität und Biegsamkeit aufweisen, um sich im wesentlichen den Konturen der zu behandelnden Gewebsoberflächen anzupassen. Die Polymerzusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung haben ein Youngs Modulus in einem bevorzugten Bereich von ungefähr 50 bis 150 MPa.

[0106] Der Begriff „homogen“ wird zur Beschreibung von bevorzugten Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung genutzt. Der Begriff homogen bezieht sich auf die Population der Diblöcke und Triblöcke in den letztendlichen Polymerzusammensetzungen, welche allgemein die gleiche Größe besitzen und bevorzugt eine Polydispersität zwischen ungefähr 1,0 und 2,0, bevorzugter zwischen ungefähr 1,1 und ungefähr 1,5 und noch bevorzugter zwischen ungefähr 1,1 und 1,2 besitzen. Homogene Triblöcke und Diblöcke werden mit reproduzierbaren mechanischen und physikalischen Charakteristika und günstiger biologischer Abbaubarkeit in Verbindung gebracht.

[0107] Der Begriff „Struktur“ wird zur Beschreibung von Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung genutzt, deren Größe und Abmessung außerhalb des Körpers sich nicht signifikant durch die Einbringung in den Körper eines zu behandelnden Patienten ändert. Der Begriff Struktur schließt nicht nur flache Strukturen (das heißt Filme) im traditionellen Sinne ein, sondern auch Zylinder, Röhren und andere dreidimensionale Struktu-

ren, die durch die Anatomie des Patienten, in welchen die Struktur eingebracht wird, im wesentlichen nicht verändert werden.

[0108] Der Begriff „Gele“ wird zur Beschreibung von Dispersionen oder Suspensionen von Polymeren genutzt, welche durch Verdünnung, Suspendieren oder Dispergieren von Polymeren in wässrigen Lösungen zur Bereitstellung im Patientenkörper mit der Absicht, Adhäsionen zu vermeiden hergestellt werden. Gele der vorliegenden Erfindung beinhalten typischerweise Polymere in einer sterilen wässrigen Lösung (solche Lösungen beinhalten Salzlösungen, steriles Wasser oder eine Wasser/Ethanolmischung) mit einem Viskositätsbereich von ungefähr 100 bis ungefähr 150000 oder mehr, bevorzugt ungefähr 500 Centipoise Einheiten bis ungefähr 50000 Centipoise Einheiten oder mehr. Bevorzugter werden diese Gele in sterilen, isotonischen Salzlösungen mit einem Viskositätsbereich in Abhängigkeit von der Anwendung von ungefähr 2000 Centipoise Einheiten bis ungefähr 30000 Centipoise Einheiten bereitgestellt. In bestimmten Bereichen gemäß der vorliegenden Erfindung können auch flüssige Polymerzusammensetzungen eingesetzt werden, die nicht wasserlösliche Polymere aufweisen.

[0109] Gele gemäß der vorliegenden Erfindung können in einer Anzahl von Anwendungen zur Reduzierung oder Verhinderung von Adhäsionen eingesetzt werden, werden jedoch bevorzugt zur Reduzierung oder Verhinderung von Adhäsionen infolge allgemeiner chirurgischer Prozeduren oder verwandten minimalinvasiven chirurgischen Eingriffen eingesetzt. Gele können mit wasserlöslichen oder hydrophilen Kettenverlängerern kettenverlängerte nicht wasserlösliche ACA-Triblocke verwenden, um die gesamte Polymerzusammensetzung wasserdispersierbar oder wasserlöslich zu gestalten. Auch AB-Diblocke können im Gelbereich gemäß der vorliegenden Erfindung ohne Begrenzung genutzt werden. Bestimmte Phasen in den Gelpolymerzusammensetzungen sind vorteilhafterweise nicht wasserlöslich, um die strukturelle Integrität zu fördern und die Gesamtrate der biologischen Abbaubarkeit der Gelzusammensetzungen im Körper zu reduzieren.

[0110] Der Begriff „viskose Lösung oder Suspension“ wird zur Beschreibung von frei fließenden Lösungen oder Suspensionen von Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung genutzt, wobei die Lösungen eine Viskosität größer ungefähr 1 Centipoise Einheit und geringer als ungefähr 60000 oder mehr Centipoise Einheiten, bevorzugt ungefähr 1000 Centipoise Einheiten bis ungefähr 40000 Centipoise Einheiten oder mehr, noch bevorzugter ungefähr 2000 Centipoise Einheiten bis ungefähr 20000 Centipoise Einheiten besitzen. Viskose Lösungen oder Suspensionen von Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung, die Viskositäten am oberen Ende des Viskositätsbereichs besitzen, sind vielleicht nicht von Gelen, die eine Viskosität am unteren Ende des Viskositätsbereichs besitzen unterscheidbar. Die vorliegende Erfindung schließt gleichfalls flüssige Polymerzusammensetzungen mit einer geeigneten Viskosität und Fließcharakteristik und deren Verwendung zur Reduzierung und/oder Verhinderung von Adhäsionen ein.

[0111] In dem Antiadhäsionsbereich der vorliegenden Erfindung ist der AB-Diblock oder ACA-Triblock eine Einheit, welche bevorzugt von einer Anzahl von Monomeren, wie sie hierin beschrieben sind und welche bevorzugt Poly(hydroxycarbonsäure) Polymere im A-Block und Poly(oxyalkylen) Polymere im B- oder C-Block aufweisen, Estereinheiten aufweist. Der A-Block ist auf jeden Fall im wesentlichen biologisch abbaubar und reicht in seiner Größe von 1 monomeren Einheit bis zu ungefähr 400 oder mehr monomeren Einheiten, mit einer bevorzugten Größe im Bereich von ungefähr 4 bis ungefähr 50 Einheiten, noch bevorzugter von ungefähr 6 bis ungefähr 30 Einheiten und am bevorzugtesten von ungefähr 8 bis 16 Einheiten. In diesem Bereich der vorliegenden Erfindung ist der A-Block bevorzugt hergeleitet von einer α -Hydroxycarbonsäure oder einem verwandten Ester oder Lacton, welches monomere Einheiten einer α -Hydroxycarbonsäure in der Polymerkette erzeugt, wie es im genaueren Detail nachfolgend beschrieben ist. Bevorzugter wird der A-Block von Glycolsäureeinheiten, Milchsäureeinheiten oder Mischungen davon in der Form von Glycosiden oder Milchsäureracematen (dimere α -Hydroxycarbonsäuren wie sie ausführlicher nachfolgend beschrieben werden) hergeleitet. In diesem Antiadhäsionsbereich der vorliegenden Erfindung weisen der B- oder C-Block vorzugsweise Poly(ethylenoxid) oder Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid) Block Copolymere auf. In bestimmten Bereichen der vorliegenden Erfindung, z. B. in denen, in denen die Polymere hinreichende Gewichtsprozentage an Poly(ethylenoxid) Einheiten in den Kettenverlängerern und/oder Kreuzvernetzungsreagenzien aufweisen, um dem gesamten Polymer ein vorteilhaftes EO/LA-Verhältnis zu geben, können der B- oder C-Block hydrophob oder hydrophil sein und neben einer Anzahl von verwandten Verbindungen z. B. von Diolen, Diaminen oder Dicarbonsäuren hergeleitet sein.

[0112] In bestimmten bevorzugten Bereichen gemäß der vorliegenden Erfindung, z. B. in denen, in denen die Polymere bei Anti-Adhäsionsanwendungen in vivo eingesetzt werden, sind Beispiele für Diol-, Diamin- und Dicarbonsäureverbindungen, die in der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden, z. B. OH-terminierte Diolmoleküle wie Ethylenglycol, Butandiol (allgemein ein C_2 bis C_{12} unsubstituiertes oder substituiertes, gesättigtes oder ungesättigtes, vorzugsweise gesättigtes lineares Diol), OH-terminierte Polycaprolactonketten mit einem Molekulargewichtsbereich von einigen Hundert bis zu einigen Tausend oder mehr (4000 +), Poly(propylenglycol) gleichfalls mit einem Molekulargewichtsbereich von einigen Hundert bis einigen Tausend oder mehr (4000 +), OH-terminierte Polyester oder Oligoester wie OH-terminierte Poly(ethylsuccinate) oder Poly(hexamethylenadipate) oder polyfunktionale Diole wie Weinsäure (welche 2 mit Isocyanaten reaktive OH-Gruppen und 2

Carbonsäuregruppen aufweist, welche, in carboxylierter Form, die Gesamthydrophilie der Zusammensetzung erhöht und dazu dienen kann, ein Material mit einer pH-abhängigen Wasserlöslichkeit zu liefern). Weitere Beispiele für solche Verbindungen sind Amin beinhaltenen Verbindungen (vorzugweise ein C₂ bis C₁₂ Diamin) wie Ethylendiamin, Hexamethylendiamin, Aminosäuren wie Lysine (worin 2 Amingruppen reagieren und eine nicht reaktive Carboxylgruppe verbleibt) und Oligopeptide (dieser Begriff schließt Verbindungen, die eine bis 100 Peptideinheiten aufweisen ein) mit zwei reaktiven Aminogruppen, und eine Vielzahl anderer. Beispiele für difunktionale Carbonsäure aufweisende Verbindungen sind neben einer Vielzahl anderer z. B. jede C₂ bis C₂₄, bevorzugt C₂ bis C₁₂ ungesättigte oder gesättigte Dicarbonsäure einschließlich Bernsteinsäure, Sebacinsäure, Adipinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, COOH-terminierte Polycaprolactone, COOH-terminierte Polyester oder Oligoester wie COOH-terminierte Poly(ethylensuccinate) oder Poly(hexamethylenadipate). Weitere Beispiele für solche Verbindungen sind neben anderen z. B. C=C beinhaltenen Gruppen wie Fumarsäure (trans), Maleinsäure (cis), die über ihre COOH-Gruppe mit Diisocyanaten reagieren können und nicht abreagierte Doppelbindungen hinterlassen, die für weitere Derivatisierungen über unterschiedliche Mechanismen zur Verfügung stehen. Tatsächlich ist eine große Anzahl von Molekülen einschließlich Polyaminosäuren, Sacchariden usw. in der Lage, den Polymerisationsschritt zu starten. Ein Beispiel kann ein Polymer sein, in welchem ein Milchsäuredimer (LD) nicht durch eine PEG-Kette, sondern durch Butandiol gestartet wird. Ein Pentamer kann durch HDI gebildet und z. B. durch PEG 6000 kettenverlängert werden. Alternativ kann man ein HDI-PEG6000-HDI Makrodiisocyanat generieren und dieses Molekül mit z. B. einem (LA)-BD-(LA) 4 Triblock zur Reaktion bringen, um ein -(HDI)-(LA)-BD-(LA)4-HDI-PEG6000-Material herzustellen. Eine große Anzahl alternativer Beispiele sind mit der vorliegenden Erfindung eingeschlossen.

[0113] Wenn solche Verbindungen zur Herstellung von AB-Diblocken genutzt werden, sind die difunktionalen Diol-, Diamin oder Dicarbonsäureverbindungen mit unreaktiven oder blockierenden Gruppen an einem Ende der Verbindung terminiert oder alternativ sind die Verbindungen einfach an den Endstellen der Moleküle mit unreaktiven Gruppen wie Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl oder verwandten Gruppen einschließlich einer substituierten Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl Gruppe versehen. In den Fällen, in denen Blockierungsgruppen benutzt werden, können die Blockierungsgruppen deblockiert werden und einen AB-Diblock produzieren, der eine reaktive Gruppe an den Endstellen des A-Blocks und den Endstellen des B-Blocks aufweist. Alternativ und bevorzugt hat der resultierende AB-Diblock, wenn der B-Block einfach an den Endstellen mit einer unreaktiven, inerten Gruppe versehen ist, eine funktionale Gruppe am Ende des A-Blocks, die kettenverlängert, gekoppelt oder kreuzvernetzt ist zu Multiblocken gemäß der vorliegenden Erfindung.

[0114] Der B- oder C-Block kann in der Größe von ungefähr 100 Da (Daltonen) bis zu ungefähr 200000 Da oder höher, mit einem bevorzugten Bereich von ungefähr 1000 Da bis ungefähr 20000 Da variieren. Am bevorzugtesten ist der B-Block ein Poly(ethylenoxid) mit einem Größenbereich von ungefähr 3000 bis ungefähr 10000 Da. Unerwarteterweise wurde festgestellt, daß der Poly(ethylenoxid) B (oder C) Block die größte Verhinderung oder Reduzierung von Adhäsionen in der vorliegenden Erfindung liefert.

[0115] Der AB-Diblock oder ACA-Triblock ist vorzugsweise an den Endstellen mit nukleophilen Molekülteilen wie Hydroxyl oder Aminogruppen versehen. Alternativ können diese Diblocke und Triblocke gleichfalls an den Endstellen mit Carboxalgruppen versehen sein. Mit den bevorzugten nukleophilen Gruppen an den Endstellen kann der AB-Diblock oder ACA-Triblock leicht unter Verwendung difunktionaler elektrophiler Verbindungen wie Diisocyanat oder Dicarbonsäureverbindungen (oder Derivate von Dicarbonsäuren wie Ester oder Diacylhalogenide) gekuppelt oder kettenverlängert werden. Bevorzugter sind die Diblocke und Triblocke an den Endstellen mit Hydroxylgruppen versehen und werden mit Diisocyanatverbindungen gekuppelt oder kettenverlängert, um bevorzugte Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung zu produzieren.

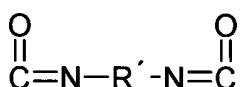
[0116] In einem Bereich betrifft die vorliegende Erfindung eine Methode zur wesentlichen Reduzierung oder Verhinderung von Gewebsadhäsionen in Patienten, aufweisend das Inkontaktbringen des verletzten Gewebes im Patienten mit einer Polymerzusammensetzung in einer Struktur wie einem Film, Gel, Dispersion, flüssigen Polymer, Spray oder viskoser Lösungsform, welche ein Multiblockpolymer gemäß der vorliegenden Erfindung aufweist. Strukturen wie Filme, die Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung aufweisen, sind vorzugsweise durch ihre günstige Flexibilität, mechanische Festigkeit und Nahthaltefähigkeit charakterisiert und dadurch, daß sie im wesentlichen nicht wasserlöslich, kettenverlängert, stabil und biologisch abbaubar sind. Andere Strukturen, die in der vorliegenden Erfindung genutzt werden, aber auch Gele, viskose Lösungen und Emulsionen können in einigen Bereichen bevorzugt wasserlöslich sein. In allen Bereichen gemäß der vorliegenden Erfindung können bestimmte Beispiele im wesentlichen nicht wasserlöslich oder wasserlöslich sein, jeweils in Abhängigkeit von einer Anzahl von Faktoren, die durch die Behandlung und/oder die Bereitstellung der vorliegenden Verbindungen am Einsatzort beeinflusst werden.

[0117] Bevorzugterweise ist das Molekulargewicht der Triblocke, Diblocke und Polymere, die in der vorliegenden Erfindung genutzt werden, relativ homogen, was zu vorteilhaften Charakteristika in Filmen und verwandten Strukturen, Gelen, Dispersionen, Sprays, flüssigen Polymeren und Lösungen/Emulsionen führt.

[0118] In einigen Materialien gemäß der vorliegenden Erfindung, die neben anderen in vorgeformten oder nicht vorgeformten Materialien wie Filmen, viskosen Lösungen, Suspensionen und Gelen beinhaltet sind, wei-

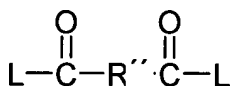
sen die Polymere hierin beschriebene ACA-Triblöcke oder AB-Diblöcke auf, die unter Verwendung von hoch wasserlöslichen/wasserdispergierbaren Kettenverlängerern oder Kreuzvernetzungsreagenzien kettenverlängert, gekuppelt und/oder kreuzvernetzt sind. Gleichfalls kann in vielen bevorzugten Beispielen der B (oder C) – Block des ACA-Triblocks oder AB-Diblocks hydrophil sein und ein hohes Maß an Wasserkompatibilität aufweisen, was bestimmten Polymerfilmen gemäß der vorliegenden Erfindung ermöglicht, große Mengen Wasser aufzunehmen oder in Wasser gelöst zu werden, wobei es die hydrophilen Kettenverlängerer oder Kreuzungsreagenzien sind, die in den unterschiedlichen Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung, die hydrophile und hydrophobe B-Blöcke aufweisen, die Bereitstellung dieser Polymerzusammensetzung in wässrigen Lösungen erlauben. Gleichfalls können in bestimmten Bereichen der vorliegenden Erfindung die ACA-Triblöcke und AB-Diblöcke vorzugsweise nicht wasserlöslich sein (insbesondere z. B. im Fall von Filmen und anderen Bereichen der vorliegenden Erfindung), in einer Anzahl anderer Bereiche der vorliegenden Erfindung einschließlich Filmen oder anderen vorgeformten Strukturen, und in viskosen Lösungen, Gelen, Dispersionen und Sprays kann die Verwendung von im wesentlichen wasserlöslichen ACA-Triblocken und AB-Diblocken vorteilhaft sein.

[0119] In der vorliegenden Erfindung finden die folgenden Kettenverlängerer und Kupplungsreagenzien Anwendung bei der Herstellung von vopolymerisierten, nicht vorgeformten Polymeren wie Gelen und viskosen Lösungen mit wünschenswerten Eigenschaften zur Reduzierung oder Verhinderung von postoperativen Adhäsionen:



worin R' eine C₂ bis C₁₂, bevorzugt eine C₂ bis C₈ Alkylengruppe, eine Cycloalkyl oder Cycloalkyl beinhaltende Gruppe, ein Aryl oder eine Aryl beinhaltende Gruppe, 4,4'-Diphenylmethan, Toluol, Naphtalin, 4,4'-Dicyclohexylmethan, Cyclohexyl, 3,3'-Dimethylphenyl, 3,3'-Dimethyldiphenylmethan, 4,6'-Xylylen, 3,5,5-Trimethylcyclohexyl, 2,2,4-Trimethylhexamethylen oder P-Phenylen ist. Äquivalente von Diisocyanaten können gleichfalls als Kettenverlängerer in der vorliegenden Erfindung genutzt werden. Bevorzugte Kettenverlängerer können unter anderem wasserlösliche Makrodiisocyanate wie Isocyanat terminierte Poly(oxyalkylen)Diisocyanate oder Isocyanat terminierte Polymere, die Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid) aufweisen und Poly(ethylenoxid) beinhalten und Poly(ethylenoxid) reiche Ketten, die wasserlöslich oder nicht wasserlöslich sein können, aufweisen.

[0120] Weitere bevorzugte Kettenverlängerer zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung sind z. B. die gemäß der Formel



worin R'' eine C₂ bis C₁₂, bevorzugt eine C₂ bis C₈ Alkylengruppe oder eine Hydroxyl oder Carbonsäure substituierte Alkylengruppe, ein Alken, eine Cycloalkyl, Hydroxyl oder Carbonsäure beinhaltende Cycloalkyl oder Cycloalkyl beinhaltende Gruppe, ein Aryl oder eine Aryl beinhaltende Gruppe oder eine Poly(oxyalkylen) Kette dargestellt aus Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid) oder andere Poly(ethylenoxid) beinhaltende oder Poly(ethylenoxid) reiche Ketten [das heißt, wenn Poly(ethylenoxid) mit einem Gehalt im Bereich von mindestens ungefähr 50 Gew.-% der Polymerkette auftritt] ist und L eine Hydroxylgruppe, ein Halogenid wie Cl, I oder Br oder eine Estergruppe ist, welche aus einer Hydroxylgruppe wie eine Alkyl-, Phenyl-, Benzyl- oder substituierte Alkyl-, Phenyl- oder Benzylgruppe einschließlich aktivierter Estergruppen wie Tosylgruppen, Mesylgruppen oder verwandten aktivierten Gruppen ist. Es wird festgestellt, daß Disäuren gemäß dieses Aspekts der vorliegenden Erfindung gleichfalls als C-Blöcke in bestimmten ACA-Triblocken und AB-Diblocken gemäß der vorliegenden Erfindung zum Einsatz gelangen können.

[0121] Es wird darauf hingewiesen, daß bei der Auswahl der ACA-Triblöcke oder AB-Diblöcke zur Formulierung von viskosen Lösungen und Gelen gemäß der vorliegenden Erfindung darauf geachtet werden muß, eine gute Balance zwischen Festigkeit/strukturelle Integrität und biologischer Abbaubarkeit durch den A-Block, Hydrophilizität/Antiadhäsionsaktivität vom C-Block und weitere Hydrophilizität in Form von Wasserlöslichkeit/Wasserdispergierbarkeit durch die Kettenverlängerer, Kupplungsreagenzien und/oder Kreuzvernetzungsreagenzien zu erhalten, wenn diese Reagenzien benutzt werden. Dem nicht widersprechend können in bestimmten zuvor diskutierten Beispielen der vorliegenden Erfindung nicht wasserlösliche Triblöcke und Diblöcke, wie sie in Filmanwendungen gemäß der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden, auch vorteilhaft in viskosen Lösungen/Gelanwendungen eingesetzt werden.

[0122] Die zuvor beschriebenen chemischen Formeln ermöglichen eine Einsicht in die kettenverlängerten und kreuzvernetzten Polymere, die in der vorliegenden Erfindung zum Einsatz gelangen. Im Fall von Polymeren, die bevorzugt in nicht vorgeformten Polymeren wie Gelen, Dispersionen, Sprays und/oder viskosen Lö-

sungen gemäß der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden, ist die eigentliche Polymerzusammensetzung bevorzugt wasserlöslich/dispergierbar und die Polymere sind bevorzugt unter Verwendung von hydrophilen Kettenverlängerern oder Kreuzvernetzungsreagenzien wie z. B. Diisocyanat terminierten Poly(alkylenglycol) Ketten, die eine zentrale Polyalkylenglycolkette wie Poly(ethylenoxid) aufweisen und an den Endstellen mit zwei Diisocyanatverbindungen versehen sind, kettenverlängert oder kreuzvernetzt. Bei Beispielen, die Poly(ethylenglycol) Ketten mit einem Molekulargewichtsbereich zwischen 200 und 20000 verwenden ist Hexamethylendiisocyanat oder verwandte zuvor beschriebene Diisocyanate das Isocyanat. Beim Einsatz von nicht wasserlöslichen oder wasserlöslichen ACA-Triblocken oder AB-Diblocken und dem bevorzugten Einsatz von wasserlöslichen/dispergierbaren Kettenverlängern und/oder Kreuzvernetzungsreagenzien liefern in viskosen Lösungen und Gelanwendungen eingesetzte Polymerzusammensetzungen günstige Festigkeit und strukturelle Integrität, biologische Abbaubarkeit (deren Rate durch die Länge und die Hydrophobizität des A-Blocks und der Gesamthydrophilizität des Polymers beeinflusst ist), Flexibilität und Antiadhäsionsaktivität durch die PEG-Segmente in den Polymeren und Wasserlöslichkeit/Dispergierbarkeit durch die gewählten Kettenverlängerer.

[0123] Ergänzend dazu, daß die vorliegenden Polymere hilfreich bei der wesentlichen Reduzierung oder Verhinderung von Adhäsionen sind, können sie auch zur Bereitstellung von bioaktiven Verbindungen am Einsatzort im Patientenkörper sein. Dieser Bereich der vorliegenden Erfindung ist zweitrangig im Vergleich zu der Antiadhäsionscharakteristik der erfindungsgemäßen Polymere. Es ist teilweise vorteilhaft, daß die vorliegenden Polymere zur Bereitstellung von bioaktiven Reagenzien genutzt werden können, die zur Beschleunigung der Abheilung von Wunden durch chirurgische Eingriffe, Krankheitsstadien oder andere Bedingungen, die mit dem zu behandelnden Gewebe zu tun haben, dienen.

[0124] Exemplarische bioaktive Reagenzien, die durch die Methode gemäß der vorliegenden Erfindung eingebracht werden können, sind z. B. Anticoagulanzen wie z. B. Heparin und Chondroitinsulfat, Fibrinolytiker wie tPA, Plasmin, Streptokinase, Urokinase und Elastase, steroidale und nicht steroidale entzündungshemmende Agenzien wie Hydrokortisone, Dexamethasone, Prednisolone, Methylprednisolone, Promethazine, Aspirin, Ibuprofen, Indomethazin, Ketoralac, Meclofenamate, Tolmetin, Calciumkanalblockierer wie Diltiazem, Nifedipine, Verapamil, Antioxidantien wie Ascorbinsäure, Carotinoide und α -Tocopherol, Allopurinol, Trimetazidine, Antibiotika, insbesondere Noxythiolin und andere Antibiotika zur Infektverhinderung, prokinetische Reagenzien zur Verbesserung der Darmtätigkeit, Reagenzien zur Verhinderung von Kollagenvernetzungen wie cis-Hydroxyproline und D-Penicillamine, und Reagenzien zur Verhinderung von Mastzellendegranulation wie Dinatriumchromoglycat.

[0125] Neben den oben genannten Reagenzien, die allgemein günstige pharmakologische Eigenschaften bezüglich der Förderung der Wundheilung, Reduzierung von Infekten oder andererseits Reduzierung der Wahrscheinlichkeit der Adhäsionsbildung zeigen, können auch andere bioaktive Reagenzien wie z. B. neben einer Vielzahl anderer Aminosäuren, Peptide, Proteine einschließlich Enzyme, Kohlehydrate, Antibiotika (zur Behandlung spezifischer mikrobieller Infektionen), Antikrebsreagenzien, Neurotransmitter, Hormone, immunologische Reagenzien einschließlich Antikörper, Nukleinsäuren einschließlich Desensibilisierungsreagenzien, Fruchtbarkeitsdrogen, psychoaktive Drogen und Lokalanästhetika durch die erfindungsgemäßen Polymere eingebracht werden.

[0126] Die Einbringung solcher Reagenzien hängt von der pharmakologischen Aktivität der Reagenzien, dem Einbringungsort im Körper und den physikochemischen Charakteristika der einzubringenden Reagenzien, dem therapeutischen Nutzen der Reagenzien und einer Anzahl anderer Faktoren ab. Ein Fachmann auf dem Gebiet wird die physikochemischen Charakteristika der vorliegenden Polymere und die Hydrophobizität/Hydrophilizität der einzubringenden Reagenzien einfach einstellen können, um einen gewünschten Effekt zu erzeugen. Unter diesem Aspekt der Erfindung werden die bioaktiven Reagenzien in solchen Konzentrationen und Mengen eingestellt, die ein gewünschtes Resultat effektiv hervorrufen. Es wird darauf hingewiesen, daß die Chemie der Polymerzusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung modifiziert werden kann, um eine Anpassung an einen breiten Bereich an hydrophilen und hydrophoben bioaktiven Reagenzien, die in den Patienten eingebracht werden sollen, zu ermöglichen.

Synthese von Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung

[0127] Grundsätzlich erfolgt die Synthese der vorliegenden Polymere durch eine erste Synthese eines AB-Diblocks. In dieser allgemeinen Reaktion wird eine ein monofunktionales Amin, einen Alkohol oder Carboxyl aufweisende Verbindung (welche bevorzugt eine Verbindung beinhaltet, die eine Polyoxyalkylengruppe aufweist) bevorzugt mit einer Hydroxycarbonsäure, deren zyklischen Dimer oder verwandten Monomeren wie zuvor beschrieben zur Reaktion gebracht, um einen AB-Diblock zu bilden. Im wesentlichen reagiert eine ein monofunktionales Amin, einen Alkohol oder Carboxyl aufweisendes Reagenz mit einer Hydroxycarbonsäure oder deren zyklischen Dimer zu einem AB-Diblock, dessen Endstellen mit Hydroxylgruppen oder anderen funktionalen Gruppen, die mit Kupplungsreagenzien oder Kreuzvernetzungsreagenzien reagieren können.

[0128] Nachdem der AB-Diblock gebildet wurde, wird die Hydroxylgruppe an den Enden des Moleküls mit einem difunktionalen Kettenverlängerer oder Kuppler zum Beispiel einem Diisocyanat zur Reaktion gebracht. Diese Reaktion erzeugt kettenverlängerte Polymere (z. B. einen Diblock oder ein Stern- oder Kammpolymer), welches sich einfach zur Herstellung von Filmen und unterschiedlichen verwandten Strukturen, Gelen, Dispersionen, Suspensionen, Pasten und viskosen Lösungen der vorliegenden Erfindung einsetzen läßt. Im Fall von bestimmten Polymeren sind diese von hinreichend kleinem Molekulargewicht, so daß sie in flüssiger Form ohne die Notwendigkeit des Zusatzes weiterer Lösungsmittel vorliegen.

[0129] Grundsätzlich wird während dieser ersten Stufe der Reaktion, in welcher der niedrig molekulargewichtige AB-Diblock geformt wird, das Gesamtmolekulargewicht und die Länge der unterschiedlichen Segmente durch das Molekulargewicht des zur Initiierung der Reaktion gewählten B-Blocks und die Anzahl an mol-Hydroxycarbonsäure, deren zyklischen Dimer oder verwandten Verbindungen, die zur Bildung des A-Blocks eingesetzt werden, der mit dem B-Block reagiert, bestimmt. Hiernach ist der AB-Diblock kettenverlängert, gekuppelt und/oder kreuzvernetzt und bildet AB-Diblocke aufweisende Polymere.

[0130] In dem Fall, daß ACA-Triblocke eingesetzt werden, werden die Triblocke zuerst durch die Verwendung eines C-Blocks, der ein difunktionales Diol, eine Diamin oder Dicarboxylverbindung, bevorzugt ein (Poly)oxyalkyldiol, am bevorzugtesten ein (Poly)ethylenoxid aufweisendes Diol ist, der bevorzugt mit einer Hydroxycarbonsäure, deren zyklischen Dimer oder verwandten Monomeren wie vorher beschrieben zur Reaktion gebracht wird und einen ACA-Triblock bildet.

[0131] Nachdem der Triblock gebildet wurde, wird er mit einem molaren Überschuß (am bevorzugtesten ein 2 : 1 molares Verhältnis) an Kettenverlängerer oder Kupplungsreagenz zur Reaktion gebracht und bildet als Zwischenprodukt einen ACA-Block, der an den Endstellen mit Kupplungsreagenzien versehen ist, die an jedem Ende reaktive Gruppen aufweisen, die mit monofunktionalen Amin, Alkohol oder Carboxyl aufweisenden Molekülen reagieren können und einen ACA-Triblock bilden, der eine pentamere Polymerzusammensetzung aufweist. In dieser Reaktion reagiert im wesentlichen ein monofunktionales Amin, eine Alkohol oder Carboxyl aufweisende Verbindung mit einem kettenverlängerten oder gekuppelten ACA-Triblock, um ein dementsprechendes Pentamer zu bilden.

[0132] Eine besonders bevorzugte Synthese gemäß der vorliegenden Erfindung basiert auf der Verwendung von zyklischen Estern oder Lactonen der Milchsäure und der Glycolsäure. Die Verwendung von Lactiden oder Glycosiden als Reaktanten fördert die Produktion von ACA-Triblocken oder AB-Diblocken mit einer relativ engen Molekulargewichtsverteilung und einer niedrigen Polydispersität.

[0133] In dieser bevorzugten Methode werden zuerst Lactide oder Glycoside (die zyklischen Dimere der Milchsäure oder der Glycolsäure) lieber als Milchsäure oder Glycolsäure eingesetzt, um einen ACA-Triblock oder AB-Diblock aus dem Poly(oxyalkylen) Startblock zu synthetisieren. Nachdem der Triblock oder Diblock erhalten wurde, wird der an den Endstellen mit Hydroxylgruppen versehene Triblock oder Diblock mit einem Diisocyanat, vorzugsweise Hexamethyldiisocyanat zur Reaktion gebracht.

[0134] Die Synthese des ACA-Triblocks oder AB-Diblocks wird vorzugsweise durch einen Ringöffnungsmechanismus vorgenommen, wobei die Ringöffnung des Lactids oder Glycosids durch die Hydroxylendgruppe des Diols, der Diamin oder Dicarboxyl (bevorzugt PEG) Kette unter dem Einfluß eines Katalysators wie Zinnoktat initiiert wird. Bei einem ACA Typ Triblock oder AB Typ Diblock, der an diesem Punkt hergestellt wird, ist das Molekulargewicht eine Funktion sowohl vom Molekulargewicht des zentralen B- oder C-Blocks, vorzugsweise einer PEG-Kette, als auch der Länge des Polyester, vorzugsweise PLA, Lateralblocks. Typischerweise reicht das Molekulargewicht eines Triblocks von ungefähr 4000 bis ungefähr 30000 (es kann jedoch auch nur 1000 oder weniger und mehr als 250000 oder mehr betragen). Im Fall des Diblocks reicht das Molekulargewicht über einen Bereich von nur wenigen Hundert bis zu 50000 oder mehr. Nach der Synthese des ACA-Triblocks oder AB-Diblocks wird das letztendliche Polymer vorzugsweise durch Kettenverlängerung der hydroxylterminierten Triblocke mit difunktionalen Reaktanten wie Isocyanaten, am bevorzugtesten Hexamethyldiisocyanat, erhalten.

[0135] Die chemischen und physikalischen Eigenschaften der unterschiedlichen Polymere variieren als Funktion der unterschiedlichen Parameter, wobei das Molekulargewicht und die Zusammensetzung der B- (oder C-) Block und A-Blocksegmente entlang des Rückgrates der AB-Diblocke oder ACA-Triblocke von besonderer Wichtigkeit ist.

[0136] Die bevorzugte Methode hat einige vorteilhafte Charakteristika einschließlich:

1. eine schnelle, nahezu quantitative Reaktion, die nach 1 bis 3 Stunden beendet ist;
2. Die Reaktion findet unter moderaten Reaktionsbedingungen (140°C) statt, was die Nebenreaktionen minimiert;
3. Der resultierende Triblock oder Diblock weist eine extrem enge Polydispersität ($T = 1,3$ bis $1,4$ oder besser) auf; und
4. Der Triblock oder Diblock beinhaltet wenig oder kein Homopolymer.

Herstellung von Adhäsionsbarrierenstrukturen

[0137] Barrierenstrukturen (wobei dieser Begriff sowohl Filme als auch Zylinder und verwandte dreidimensionale Strukturen einschließt) zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung werden durch die Herstellung von Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung und dem anschließenden Lösen des Polymers in einem Lösungsmittel wie Chloroform, Methylenchlorid und verwandten organischen Lösungsmitteln hergestellt. Filme z. B. werden bevorzugt dadurch hergestellt, daß die Polymer aufweisende Lösung in eine Gußform oder eine verwandte Aufnahme gegeben wird und anschließend das Lösungsmittel abdampfen kann. Der resultierende Film ist homogen und von einheitlicher Dicke und Dichte. Der Film kann wie hergestellt oder für die Anwendung an einer gewünschten Stelle im Patienten in Teile geschnitten werden. In Ergänzung zu der zuvor beschriebenen Lösungsgußmethode können kontinuierliche Lösungsgußverfahren, thermale Gußmethoden oder verwandte Methoden, die im Stand der Technik bekannt sind, zur Herstellung von Filmen und anderen Strukturen gemäß der vorliegenden Erfindung genutzt werden. Um andere dreidimensionale Strukturen der Polymere wie z. B. Zylinder oder verwandte Formen herzustellen, können unterschiedliche Abdruck- oder Gießtechniken ausgehend vom festen Polymer verwendet werden. Methoden zur Herstellung solcher Strukturen, die solche Techniken nutzen, sind im Stand der Technik bekannt.

Herstellung von Gelen, viskosen Lösungen und Dispersionen

[0138] Um Gele, viskose Lösungen, Pasten und Dispersionen gemäß der vorliegenden Erfindung herzustellen, wird das Polymer in Pulver, Flocken oder anderen verwandten Formen in wässrigen Lösungen, vorzugsweise sterile isotonische Salzlösungen im allgemeinen bei Raumtemperatur in Lösung gebracht oder suspendiert und dann in der Lösung gemischt, um das letztendliche Gel, die viskose Lösung oder Dispersion herzustellen. Die Viskosität des Systems läßt sich leicht durch Zusatz weiteren Polymers oder wässriger Lösung einstellen. Die Gele, viskosen Lösungen, Pasten und Dispersionen werden unter sterilen Bedingungen hergestellt, wenn sie für medizinische Anwendungen eingesetzt werden sollen.

[0139] Wenn auch nicht durch die Theorie bestätigt, wird angenommen, daß die kettenverlängerten Polymere der vorliegenden Erfindung integrale Schichten in Filmen, Gelen oder viskosen Lösungen formen, wenn diese auf Geweben bei chirurgischen Anwendungen aufgebracht werden. Das resultierende integrale Polymer bietet eine exzellente Barriere, die die Bildung von postoperativen Adhäsionen wesentlich reduziert.

Beispiele

[0140] Die Synthese der Polymere wird an den folgenden Beispielen gezeigt. Grundsätzlich, wenn Lösungsmittel verwendet werden, sind diese vor Anwendung getrocknet und destilliert. Stickstoff wird immer trocken verwendet. Alle anderen Materialien sind vor der Verwendung getrocknet und destilliert worden.

Beispiel 1

Synthese von [MPEG 750-d,ILA4]L2-HDI

[0141] Die Synthese besteht aus zwei aufeinanderfolgenden Stufen, nämlich die Synthese des Diblocks und die anschließende Di-Diblockbildung.

1. Diblocksynthese

[0142] 80 g Poly(ethylenglycol)methylether mit einem Molekulargewicht von 750 (MPEG 750) wurden unter Vakuum bei 100°C für eine Stunde unter ständigem Rühren getrocknet. 32,26 g (d, l) Lactid wurden anschließend gemäß einem molaren LA : PEG-Verhältnis von 4 : 1, einschließlich eines Überschusses von 5% zugesetzt. Ein Katalysator (Zinn 2-Ethylhexanoat) wurde in einem molekularen Verhältnis von 1/400 gegenüber dem Anteil am zugesetzten Lactid, das bedeutet 0,3 g, zugesetzt. Die Reaktion wurde in einem verschlossenen Kolben unter getrockneter Stickstoffatmosphäre für 2 Stunden bei 145° durchgeführt.

2. Di-Diblockbildung

[0143] Der im ersten Schritt erhaltene Diblock wurde mit 17,92 g Hexamethylendiisocyanat (HDI) (bei einem molaren Verhältnis von 1 : 2) in einem Dreihalskolben für 1 Stunde unter mechanischem Rühren in trockener Stickstoffatmosphäre bei 85°C zur Reaktion gebracht.

[0144] Das erhaltene Material war bei Raumtemperatur eine wasserlösliche viskose Flüssigkeit.

Beispiel 2

Synthese von [MPEG 750-d,ILA8]2-HDI

- [0145] Ausführung wie in der ersten Synthesestufe von Beispiel 1 mit der Ausnahme, daß 64,51 g (d, I) Lactid gemäß einem molekularen LA : PEG-Verhältnis von 8 : 1 und 0,43 g Katalysator eingesetzt wurden.
[0146] Das erhaltene Material war bei Raumtemperatur eine wasserlösliche viskose Flüssigkeit.

Beispiel 3

Synthese von [MPEG 750-d,ILA12]2-HDI

- [0147] Ausführung wie in der ersten Synthesestufe von Beispiel 1, mit der Ausnahme, daß 96,77 g (d, I) Lactid gemäß einem molekularen LA : PEG-Verhältnis von 8 : 1 und 0,68 g Katalysator eingesetzt wurden.
[0148] Das erhaltene Material war eine wasserunlösliche viskose Flüssigkeit, die bei Raumtemperatur nicht fließfähig war.

Beispiel 4

Synthese von [MPEG 550-(I)LA4-HDI]2-PEG 400

- [0149] Die Synthese besteht aus drei Synthesestufen wie folgt:

1. Diblocksynthese

[0150] 70 g Poly(ethylenglycol)methylether mit einem Molekulargewicht von 550 (MPEG 550) wurden unten konstantem Rühren und Vakuum bei 100°C eine Stunde getrocknet. Es wurden gemäß einem molekularen LA : PEG-Verhältnis von 4 : 1 42,15 g (I) Lactid einschließlich eines Überschusses von 15% zugesetzt. Ein Katalysator (Zinn 2-Ethylhexanoat) wurde im molaren Verhältnis von 1/400 gegenüber dem zugesetzten Lactid, das heißt 0,296 g, zugesetzt. Die Reaktion wurde in einem verschlossenen Kolben unter Stickstoffatmosphäre bei 150°C für 150 Minuten durchgeführt.

2. Makrodiisocyanatbildung

[0151] 23,87 g getrocknetes Poly(ethylenglycol) mit einem Molekulargewicht von 400 (PEG 400) wurden mit 20,07 g HDI (gemäß einem molekularen Verhältnis von 1 : 2 einschließlich eines 10%igen Überschusses an HDI) durch Zugabe des PEG 400 zum HDI in einem Dreihalskolben unter mechanischem Rühren (80 U/min) bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht und die Reaktion anschließend für 10 Minuten unter Stickstoffatmosphäre bei 75°C durchgeführt.

3. Addition des Diblocks

[0152] 100 g des getrockneten Diblocks wurden gemäß einem molekularen Verhältnis von 2 : 1 dem Makrodiisocyanat zugesetzt. Gleichzeitig wurde ein Katalysator (Zinn 2-Ethylhexanoat) gemäß einem molekularen Verhältnis von 1/100 gegenüber dem zugesetzten Diblock, das heißt 0,48 g, zugesetzt. Die Reaktion fand unter den gleichen Bedingungen wie unter Pkt. 2 beschrieben statt.

[0153] Die thermische Untersuchung des Materials zeigte eine Glasübergangstemperatur von ungefähr -41°C. Die Viskosität des Materials betrug 22000 cps und 5000 cps bei 22°C und 37°C. Das Produkt erschien durchscheinend mit gelblicher Farbe. Die NMR-Analyse zeigte eine durchschnittliche Anzahl von LA-Einheiten von 4,06.

Beispiel 5

Synthese von [MPEG 550-(I)LA2-HDI]2-PEG 400

- [0154] Die Synthese bestand aus den drei Stufen wie folgt:

1. Diblocksynthese

[0155] 55 g Monomethyl etherterminiertes Poly(ethylenglycol) mit einem Molekulargewicht von 550 (MPEG

550) wurde unter konstantem Rühren und Vakuum bei 100°C für eine Stunde getrocknet. 14,4 g (I)Lactid wurden gemäß einem molekularen Verhältnis LA : PEG von 2 : 1 einschließlich eines Überschusses von 15% zugesetzt. Ein Katalysator (Zinn 2-Ethylhexanoat) wurde in einem molekularen Verhältnis von 1/400 gegenüber dem zugesetzten Lactid, das heißt 0,1 g, zugesetzt. Die Reaktion wurde in einem geschlossenen Kolben unter trockener, gesättigter Stickstoffatmosphäre für 150 Minuten bei 140°C durchgeführt.

2. Makrodiisocyanatbildung

[0156] 20 g getrocknetes PEG 400 wurden mit 16,82 g HDI (dies entspricht einem molekularen Verhältnis von 1 : 2) durch Zugabe des PEG 400 zum HDI in einen Dreihalskolben unter mechanischem Rühren und Stickstoffatmosphäre bei 70° zur Reaktion gebracht. Die Reaktion wurde für 4 Minuten fortgeführt.

3. Addition des Diblocks

[0157] 69,4 g Diblock wurden in einem molekularen Verhältnis von 2 : 1 zum Makrodiisocyanat gegeben. Die Reaktion fand unter den gleichen Bedingungen wie unter Pkt. 2 beschrieben für eine Stunde statt. Das Produkt war bei Raumtemperatur eine gelbliche Flüssigkeit.

Beispiel 6

Synthese von [MPEG 550-(I)LA6-HDI]2-PEG 600

[0158] Die Synthese besteht aus den drei folgenden Stufen:

1. Diblocksynthese

[0159] 140 g Poly(ethylenglycol) Methylether mit einem Molekulargewicht von 550 (MPEG 550) wurden unter Vakuum und konstantem Rühren bei 100° für eine Stunde getrocknet. 126 g (L) Lactid wurden gemäß einem molaren Verhältnis LA : PEG von 6 : 1 inklusive eines Überschusses von 15% zugesetzt. Ein Katalysator (Zinn 2-Ethylhexanoat) wurde in einem molaren Verhältnis von 1/400 gegenüber dem Anteil an zugesetztem Lactid, das heißt 0,89 g, zugesetzt. Die Reaktion wurde in einem verschlossenen Kolben unter trockener, stickstoffgesättigter Atmosphäre für 150 Minuten bei 150° durchgeführt.

2. Makrodiisocyanatbildung

[0160] 61 g getrocknetes PEG 600 wurden mit 37,62 g HDI (das entspricht einem molekularen Verhältnis von 1 : 2 inklusive 10% Überschuss an HDI) durch Zugabe des PEG 600 zum HDI in einem Dreihalskolben unter mechanischem Rühren bei 80 U/min und trockener Stickstoffatmosphäre bei 85°C zur Reaktion gebracht. Die Reaktion wurde für 10 Minuten fortgeführt.

3. Addition des Diblocks

[0161] 200 getrockneter Diblock wurden dem Makrodiisocyanat gemäß einem molekularen Verhältnis von 2 : 1 zugegeben. Ein Katalysator (Zinn 2-Ethylhexanoat) wurde gleichzeitig in einem molekularen Verhältnis von 1/100 gegenüber dem Anteil an zugesetztem Diblock, das heißt 0,82 g, zugesetzt. Die Reaktion fand unter den gleichen Bedingungen wie unter Pkt. 2 beschrieben statt.

Beispiel 7

Synthese von [MPEG 550-HDI]2-[(I)LA4-PPG1000-LA4]

[0162] Die Synthese besteht aus den drei nachfolgenden Stufen:

1. Triblocksynthese

[0163] 40 g Poly(propylenglycol) mit einem Molekulargewicht von 1000 (PPG 1000) wurden unter Vakuum und konstantem Rühren bei 100°C für eine Stunde getrocknet. 25,8 g (I) Lactid wurden gemäß einem molekularen Verhältnis LA : PEG von 8 : 1 inklusive eines Überschusses von 12% zugesetzt. Ein Katalysator (Zinn 2-Ethylhexanoat) wurde in einem molekularen Verhältnis von 1/400 gegenüber dem Anteil an zugesetztem Lactid, das heißt 0,181 g, zugesetzt. Die Reaktion wurde in einem verschlossenen Kolben unter trockener,

stickstoffgesättigter Atmosphäre für 150 Minuten bei 150° durchgeführt.

2. Makroisocyanatbildung

[0164] 34,87 g getrocknetes MPEG 550 wurden mit 11,2 g HDI (das entspricht einem molekularen Verhältnis von 1 : 1) durch Zugabe des MPEG 550 zum HDI in einem Dreihalskolben unter mechanischem Rühren und trockener Stickstoffatmosphäre bei 75°C zur Reaktion gebracht. Ein Katalysator (Zinn 2-Ethylhexanoat) wurde in einem molekularen Verhältnis von 1/100 gegenüber dem Anteil an zugesetztem Diblock, das heißt 0,82 g, zugesetzt. Die Reaktion wurde für 1 Stunde fortgeführt.

3. Addition des Triblocks

[0165] 50 g getrockneter Diblock wurden dem Makroisocyanat gemäß einem molekularen Verhältnis von 1 : 2 zugegeben. Die Reaktion fand unter den gleichen Bedingungen wie unter Pkt. 2 beschrieben statt.

[0166] Die thermische Analyse des Triblocks zeigte eine Glasübergangstemperatur von ungefähr -44°C und zwei Schmelzpunkte bei 11°C und 34°C. Die Viskosität betrug 43000 cps bei 27°C. Das Produkt erschien durchscheinend von weißer Farbe.

Beispiel 8

Synthese von (MPEG 550-(d,l)LA30-HDI)2-PCL 1250

[0167] Die Synthese besteht aus den drei folgenden Stufen:

1. Diblocksynthese

[0168] 4,4 g Poly(ethylenglycol) Methylether mit einem Molekulargewicht von 550 (MPEG 550) wurden unter Vakuum und konstantem Rühren bei 100°C für eine Stunde getrocknet. 19,8 g (d, l) Lactid wurden gemäß einem molekularen Verhältnis LA : PEG von 30 : 1 inklusive eines Überschusses von 15% zugesetzt. Ein Katalysator (Zinn 2-Ethylhexanoat) wurde mit einem molaren Verhältnis von 1/400 gegenüber der Menge an zugesetztem Lactid, das heißt 0,12 g, zugesetzt. Die Reaktion wurde in einem verschlossenen Kolben unter trockener, stickstoffgesättigter Atmosphäre für 150 Minuten bei 140° durchgeführt.

2. Makrodiisocyanatbildung

[0169] 5 g getrocknetes Polycaprolacton mit einem Molekulargewicht von 1250 (PCL 1250) wurde mit 1,34 g HDI (das entspricht einem molekularen Verhältnis von 1 : 2) durch Zugabe des PCL 1250 zum HDI in einem Dreihalskolben unter mechanischem Rühren und Stickstoffatmosphäre bei 70°C zur Reaktion gebracht. Die Reaktion wurde für 30 Minuten fortgeführt.

3. Addition des Diblocks

[0170] 24,2 getrockneter Diblock wurden dem Makrodiisocyanat gemäß einem molekularen Verhältnis von 2 : 1 zugegeben. Die Reaktion fand unter den gleichen Bedingungen wie unter Pkt. 2 beschrieben für eine Stunde statt.

[0171] Das NMR Spektrum zeigte ein Verhältnis von 1 : 4 und das Produkt wies eine Viskosität von 40000 cps bei 80°C auf. Bei Raumtemperatur erschien das Produkt als hart, klebrig fest.

Beispiel 9

Synthese von [MPEG 750-(HDI-(l)LA4-PEG 400-(l)LA4-HD)]2-[PEG 1000]

[0172] Die Reaktion bestand aus den folgenden vier Stufen:

1. Triblock LA4-PEG 400-LA4 Synthese

[0173] Wie in Beispiel 4 beschrieben

2. Makrodiisocyanatbildung

[0174] 17 g Triblock wurden mit 6,26 g HDI (das entspricht einem molekularen Verhältnis von 1 : 2 einschließlich eines Überschusses von 7% HDI) durch Zugabe des Triblocks zum HDI in einem Dreihalskolben unter mechanischem Rühren und trockener Stickstoffatmosphäre bei 85°C zur Reaktion gebracht. Die Reaktion wurde für 1 Stunde fortgeführt.

3. Reaktion zwischen dem Makrodiisocyanat und PEG 1000

[0175] 8,71 g getrocknetes PEG 1000 wurden der Reaktionsmischung gemäß einem molekularen Verhältnis von 1 : 2 unter den gleichen Bedingungen wie unter Pkt. 2 beschrieben zugesetzt.

4. Addition von MPEG 750

[0176] 13,05 g getrocknetes PEG 750M wurden der Reaktionsmischung entsprechend einem molekularen Verhältnis von 2 : 1 unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie unter Pkt. 2 beschrieben zugesetzt.

Beispiel 10

Synthese von [(HexOH-LA12-HD)]₂-PCL4000

[0177] Dieses Beispiel entspricht Beispiel 4 mit der Ausnahme, daß 4,73 g Hexanol und 40 g (d, l) Lactid gemäß einem molekularen Hexanol : Lactid Verhältnis von 1 : 12 und 0,28 g Katalysator in der ersten Stufe und 20 g PCL 4000 und 1,68 g HDI in der zweiten Stufe, zu welcher 44,73 g Triblock in der dritten Stufe addiert wurden, eingesetzt wurden.

Beispiel 11

Synthese von [MPEG 550-d,ILA12-HDI]₂-PCL2000

[0178] Dieses Beispiel gleicht dem Beispiel 4, mit der Ausnahme, daß 20 g MPEG 550 und 36,13 g (d, l) Lactid gemäß einem molekularen Hexanol : Lactid Verhältnis von 1 : 12 und 0,21 g Katalysator in der ersten Stufe, 20 g PCL 2000 und 3,36 g HDI in der zweiten Stufe verwendet wurden, zu welcher 56,13 g Triblock in der dritten Stufe zugesetzt wurden.

Beispiel 12

Synthese von [MPEG 750-HDI-PEG 6000-HDI]₂-[(l)LA4-PEG 400-(l)LA44]

[0179] Die Synthese bestand aus den vier nachfolgenden Stufen:

1. Triblock LA4-PEG 400-LA4 Synthese

[0180] 35 g PEG 400 wurden wie in Beispiel 1 getrocknet und ihm wurden 55,9 g (l) Lactid einschließlich eines Überschusses von 5% zugesetzt. 0,0335 g eines Katalysators (Zinn-2-Ethylhexanoat) wurden gemäß einem molekularen Verhältnis von 1/400 gegenüber dem Anteil an zugesetztem Lactid zugesetzt. Die Reaktion wurde unter den gleichen Bedingungen wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

2. Makrodiisocyanatbildung

[0181] 30,72 g getrocknetes PEG 6000 wurden mit 2,94 g HDI (das entspricht einem molekularen Verhältnis von 1 : 2 einschließlich eines Überschusses von 7% HDI) durch Zugabe des PEG 6000 zum HDI in einen Dreihalskolben unter mechanischem Rühren unter Stickstoffatmosphäre bei 85°C zur Reaktion gebracht. Die Reaktion wurde für eine Stunde fortgesetzt.

3. Reaktion zwischen dem Makrodiisocyanat und dem Triblock

[0182] 2,5 g Triblock wurden dem Makrodiisocyanat gemäß einem molekularen Verhältnis 1 : 2 unter denselben Reaktionsbedingungen wie unter Pkt. 2 beschrieben zugesetzt.

4. Addition von MPEG 750

[0183] 3,84 g getrocknetes MPEG 750 wurden dem Reaktionsgemisch gemäß einem molekularen Verhältnis von 2 : 1 unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie unter Pkt. 2 beschrieben zugesetzt.

[0184] Das Material ist ein weißer, kristalliner, bei Raumtemperatur wasserlöslicher Feststoff, der einen Schmelzpunkt von 56°C zeigt.

Beispiel 13

Synthese von [MPEG 750-HDI-PEG 2000-HDI]2-[(I)LA4-PEG 400-(I)LA4]

[0185] Die Synthese besteht aus den vier Stufen wie in Beispiel 4, mit der Ausnahme, daß 41 g getrocknetes PEG 2000 und 7,38 g HDI in der zweiten Stufe, 10 g des Triblocks LA4-PEG 400-LA4 in der dritten Stufe und 15,38 g getrocknetes PEG 750M in der vierten Stufe eingesetzt wurden. Die molekularen Verhältnisse zwischen den Reagenzien waren dieselben wie in Beispiel 4, die absoluten Mengen wurden so gewählt, daß aus Bequemlichkeitsgründen 10 g Triblock eingesetzt werden konnten.

[0186] Das erhaltene Material ist ein weißer, kristalliner, bei Raumtemperatur wasserlöslicher Feststoff, der einen Schmelzpunkt von 50°C zeigt.

Beispiel 14

Synthese von (MPEG 750-HDI-PEG 1000-HDI)2-[(I)LA4-PEG 400-(I)LA4]

[0187] Die Synthese bestand aus den vier Stufen wie in Beispiel 1, mit der Ausnahme, daß 40 g getrocknetes PEG 1000 und 14,38 g HDI in der zweiten Stufe, 19,52 g des Triblocks LA4-PEG 400-LA4 in der dritten Stufe und 30 g getrocknetes PEG 750 in der 4. Stufe verwendet wurden.

[0188] Das erhaltene Material war ein gelblicher, kristalliner, bei Raumtemperatur wasserlöslicher Feststoff, der einen Schmelzpunkt von 43°C zeigte.

Beispiel 15

Synthese von [MPEG 750-HDI-PEG 600-HDI]2-[(LA4-PEG 400-(I)LA4]

[0189] Die Synthese bestand aus den vier Stufen wie in Beispiel 4, mit der Ausnahme, daß 35 g getrocknetes PEG 600 und 20,96 g HDI in der zweiten Stufe, 28,45 g Triblock LA4-PEG 400-LA4 in der dritten Stufe und 43,73 g getrocknetes PEG 750M in der vierten Stufe eingesetzt wurden.

[0190] Das erhaltene Material war ein gelblicher, bei Raumtemperatur wasserlöslicher Feststoff, der einen Schmelzpunkt von 22°C zeigte.

Beispiel 16

Synthese von [MPEG 750-HDI-PEG 400-HDI]2-[(I)LA4-PEG 400-(I)LA]

[0191] Die Synthese bestand aus den vier Stufen wie in Beispiel 4, mit der Ausnahme, daß 24 g getrocknetes PEG 400 und 22,47 g HDI in der zweiten Stufe, 30,5 g Triblock LA4-PEG 400-LA4 in der dritten Stufe und 46,88 g getrocknetes PEG 750M in der vierten Stufe eingesetzt wurden.

[0192] Das erhaltene Material war ein gelblicher, bei Raumtemperatur wasserlöslicher Feststoff, der einen Schmelzpunkt von 19°C zeigte.

Beispiel 17

Synthese von (MPEG 750-HDI-PEG 400-HDI)2-[(d,I)LA4-PEG 400-(d,I)LA4]

[0193] Die Synthese bestand aus den vier Stufen wie in Beispiel 4, mit der Ausnahme, daß an Stelle des (I) Lactids das (d, I) Lactid zur Darstellung des Triblocks eingesetzt wurde.

Synthese von [PEG 600-(HDI-(d,l)LA4-PPG1000-(d,l)LA4-HDI)-PEG 600]2-[HDI]

[0194] Die Synthese bestand aus den folgenden vier Stufen:

1. Triblocksynthese

[0195] 40 g Poly(propylenglycol) mit einem Molekulargewicht von 1000 (PPG 1000) wurden unter Vakuum und konstantem Rühren bei 100°C für eine Stunde getrocknet. 25,8 g (d, l) Lactid wurden dann gemäß einem molekularen Verhältnis LA : PEG von 8 : 1 inklusive eines Überschusses von 12% zugesetzt. Ein Katalysator (Zinn-2-Ethylhexanoat) wurde gemäß einem molekularen Verhältnis von 1/400 gegenüber dem zugesetzten Lactid, das heißt 0,181 g, zugesetzt. Die Reaktion wurde in einem verschlossenen Kolben unter trockener, stickstoffgesättigter Atmosphäre für 150 Minuten bei 150° durchgeführt.

2. Makrodiisocyanatbildung

[0196] 20 g getrockneter Triblock wurden mit 4,57 g HDI (das entspricht einem molekularen Verhältnis von 1 : 2) durch Zugabe des Triblocks zum HDI (plus 1 ml Chloroform zur quantitativen Überführung des HDI's und des Katalysators) in einem Dreihalskolben unter mechanischem Rühren und Stickstoffatmosphäre bei 75°C zur Reaktion gebracht. Der Katalysator (Zinn-2-Ethylhexanoat) wurde gemäß einem molekularen Verhältnis von 1/50 gegenüber der zugesetzten Menge Lactid, das heißt 0,103 g, zugesetzt. Die Reaktion wurde für 15 Minuten fortgeführt.

3. Addition von PEG 600

[0197] 15,23 g getrocknetes PEG 600 wurden zum Makrodiisocyanat gemäß einem molekularen Verhältnis von 2 : 1 zugegeben. Die Reaktion fand unter den gleichen Bedingungen wie unter Pkt. 2 beschrieben statt.

4. Addition von HDI

[0198] 1,14 g HDI gemäß einem molekularen Verhältnis von 2 : 1 gegenüber dem Triblock einschließlich eines Überschusses von 7% wurden zugesetzt, (plus 1 ml Chloroform zur quantitativen Überführung des HDI und des Katalysators) und für 1 Stunde wie zuvor beschrieben zur Reaktion gebracht.

[0199] Das erhaltene Material war durchscheinend von weißer Farbe. Der Triblock zeigte eine Glasübergangstemperatur von -39°C und eine mittels NMR bestimmte mittlere Zahl von LA-Einheiten von 5,2.

Patentansprüche

1. Polymerverbindung, welche aus der aus Di-Doppelblöcken, Multiblöcken, sternartigen Polymeren und kammartigen Polymeren bestehenden Gruppe verbundene oder vernetzte AB-Doppelblöcke aufweist, wobei A eine Polyestereinheit ist, welche durch die Polymerisation von Monomeren ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Milchsäure, Lactid, Glykolsäure, Glykolit, β -Propiolakton, ϵ -Caprolakton, δ -Glutarolakton, δ -Valerolakton, β -Butyrolakton, Pivalolakton, α,α -Diethylpropiolakton, Etylenkarbonat, Trimethylkarbonat, γ -Butyrolakton, p-Dioxanon, 1,4-Dioxepan-2-on, 3-Methyl-1,4-Dioxan-2,5-Dion, 3,3,-Dimethyl-1-4-Dioxan-2,5-Dion, zyklische Ester einer α -Hydroxibutylsäure, α -Hydroxivalsäure, α -Hydroxüsovalsäure, α -Hydroxikaprosäure, α -Hydroxi- α -Ethylbutylsäure, α -Hydroxüsokaprosäure, α -Hydroxi- α -methylvalerische Säure, α -Hydroxiheptansäure, α -Hydroxistearsäure, α -Hydroxilignonsäure, Salicylsäure und deren Mischungen aufweist, und wobei B eine Hydroxyl, Amino oder Karboxyl endende Verbindung, die mit einer nicht reaktiven Gruppe abschließt, aufweist, wobei die Hydroxyl, Amino oder Karboxyl endende Verbindung die Polymerisation der Monomere zur Form der AB-Doppelblöcke initiiert, wobei die AB-Doppelblöcke verbunden oder vernetzt werden, um die verbundenen oder vernetzten AB-Doppelblöcke zu produzieren.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die nicht reaktive Gruppe ein Alkyl, Aryl, Aralkyl, substituiertes Alkyl, substituiertes Aryl, substituiertes Aralkyl, eine schützende Gruppe oder eine -C=C-enthaltende Gruppe ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die nicht reaktive Gruppe eine C₁-C₁₂ Alkylgruppe ist.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Verbindungsagens eine Verbindung entsprechend der Struktur

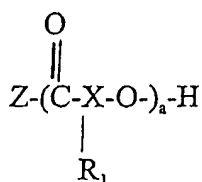


ist, wobei R' eine C₂ bis C₁₂, vorzugsweise eine C₂ bis C₈ Alkylengruppe, ein Cycloalkyl oder eine Cycloalkyl enthaltende Gruppe, ein Aryl oder eine Aryl enthaltende Gruppe, 4,4'-Diphenylmethan, Toluol, Naphtalen, 4,4'-Dicyclohexylmethan, Cyclohexyl, 3,3'-Dimethylphenyl, 3,3'-Dimethyl-Diphenylmethan, 4,6'-Xylylen, 3,5,5-Trimethylcyclohexyl, 2,2,4-Trimethylhexamethylen oder P-Phenylen ist.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Polyester Poly(Hydroxykarboxylsäure) aufweist.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Polyester durch Polymerisation einer aliphatischen Hydroxykarboxylsäure oder Ester ausgewählt von der Gruppe bestehend aus L-Milchsäure, D-L-Milchsäure, Glycolsäure, L-Laktid, D,L-Laktid, Glycolit, Caprolakton oder Mischungen daraus erhalten wird.

7. Eine Diblockverbindung gemäß der Struktur:

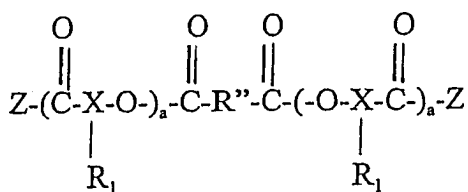


wobei a eine positive ganze Zahl ist,

X eine C₁ bis C₈ Alkylengruppe ist,

R₁ H oder CH₃ ist und Z von einem monofunktionalen Monomer oder einer Polymerverbindung, die mit einem Amin oder einer Hydroxylgruppe abgeschlossen ist, abgeleitet ist, oder die von einer Verbindung abgeleitet ist, die mit einem Amin oder einer Hydroxylgruppe abschließt, die ebenso eine Blockgruppe oder eine -C=C-Gruppe enthält, wobei die Verbindung aus einem Alkylamin oder Alkohol, einem Arylamin oder Alkohol, einem Arakylamin oder Alkohol oder einem substituierten Alkylamin oder Alkohol, einem substituierten Arylamin oder Alkohol oder einem substituierten Arakylamin oder Alkohol ausgewählt wird.

8. Multiblockverbindung, die durch Verbinden der Doppelblockverbindungen gemäß Anspruch 7 gebildet wird, wobei die Multiblockverbindung die chemische Struktur hat:



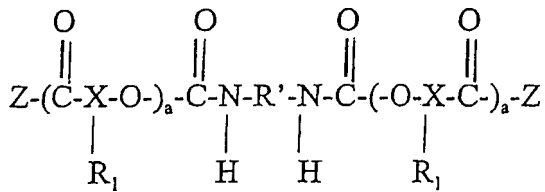
wobei a eine positive ganze Zahl ist,

Z von einem Amino oder Hydroxyl enthaltenden monofunktionalen Monomer oder einer Polymerverbindung, die mit einer Amino- oder Hydroxylgruppe abgeschlossen ist, abgeleitet ist oder von einer Verbindung abgeleitet ist, die mit einer Amin oder Hydroxylgruppe abgeschlossen ist, die ebenso eine blockierende Gruppe oder eine -C=C-Gruppe enthält, wobei die Amine oder Alkohol enthaltende Verbindung aus einem Alkylamin oder Alkohol, einem Arylamin oder Alkohol, einem Arakylamin oder Alkohol oder einem substituierten Alkylamin oder Alkohol, einem substituierten Arylamin oder Alkohol oder einem substituierten Arakylamin oder Alkohol ausgewählt ist,

X eine C₁-C₈ Alkylengruppe ist,

R'' nicht vorhanden ist, so daß die benachbarten Carbonylgruppen mit einer Einfachbindung verbunden sind oder eine C₁ bis C₁₂ Alkylengruppe oder eine Hydroxyl- oder Karboxylsäure substituierte Alkylgruppe, ein Cycloalkyl, ein Hydroxyl enthaltendes Cycloalkyl oder eine Cycloalkyl enthaltende Gruppe, ein Aryl oder Aryl enthaltende Gruppe, ein Oligoester oder Polyester oder eine Polyoxialkylen Ketten enthaltende Gruppe ist und R₁ H oder CH₃ ist.

9. Multiblockverbindung, die durch Verbinden der Doppelblockverbindung gemäß Anspruch 7 gebildet ist, wobei die Multiblockverbindung die folgende chemische Struktur hat:



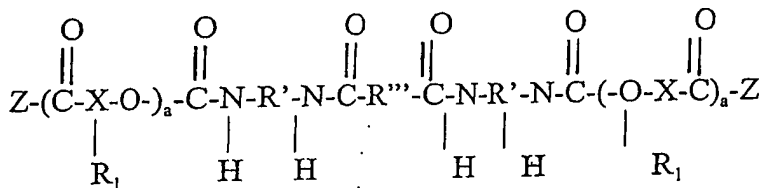
wobei a eine positive ganze Zahl ist,

Z von einem Amino oder Hydroxyl enthaltenden monofunktionalen Monomer oder einer Polymerverbindung, die mit einer Amino- oder Hydroxylgruppe abgeschlossen ist, abgeleitet ist oder von einer Verbindung abgeleitet ist, die mit einer Amino- oder Hydroxylgruppe abgeschlossen ist, die ebenso eine blockierende Gruppe oder eine -C=C-Gruppe enthält, wobei die Amine oder Alkohol enthaltende Verbindung aus einem Alkylamin oder Alkohol, einem Arylamin oder Alkohol, einem Aralkylamin oder Alkohol oder einem substituierten Alkylamin oder Alkohol, einem substituierten Arylamin oder Alkohol oder einem substituierten Aralkylamin oder Alkohol ausgewählt ist,

X eine C₁ bis C₈ Alkylengruppe ist,

R' eine C₂ bis C₁₂ Alkylengruppe, eine Cycloalkyl oder Cycloalkyl enthaltende Gruppe, eine Aryl oder Aryl enthaltende Gruppe, 4,4'-Diphenylmethan, Toluol, Naphtalen, 4,4'-Dicyclohexylmethan, Cyclohexyl, 3,3'-Dimethylphenyl, 3,3'-Dimethyl-Diphenylmethan, 4,6'-Xylylen, 3,5,5-Trimethylcyclohexyl, 2,2,4-Trimethylhexamethylen oder p-Phenylen oder eine Poly(Ethylenoxid) enthaltende oder Poly(Ethylenoxid) reiche Kette ist und R₁ H oder CH₃ ist.

10. Multiblockverbindung, die durch Verbinden der Doppelblockverbindung gemäß Anspruch 7 gebildet ist, wobei die Multiblockverbindung die folgende chemische Struktur hat:



wobei a eine positive ganze Zahl ist,

Z von einem Amino- oder Hydroxyl-enthaltenden monofunktionalen Monomer oder einer Polymerverbindung, die mit einer Amino- oder Hydroxylgruppe abgeschlossen ist, abgeleitet ist oder von einer Verbindung abgeleitet ist, die mit einer Amino- oder Hydroxylgruppe abgeschlossen ist, die ebenso eine blockierende Gruppe oder eine -C=C-Gruppe enthält, wobei die Amine oder Alkohol enthaltende Verbindung aus einem Alkylamin oder Alkohol, einem Arylamin oder Alkohol, einem Aralkylamin oder Alkohol oder einem substituierten Alkylamin oder Alkohol, einem substituierten Arylamin oder Alkohol oder einem substituierten Aralkylamin oder Alkohol ausgewählt ist,

X eine C₁ bis C₈ Alkylengruppe ist,

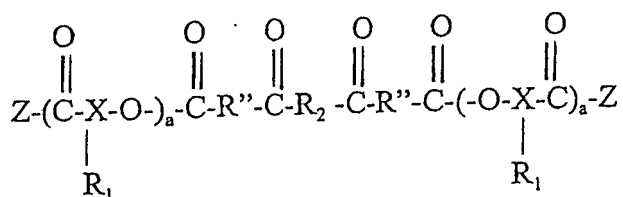
R' eine C₂ bis C₁₂ Alkylengruppe, eine Cycloalkyl oder Cycloalkyl enthaltende Gruppe, eine Aryl oder Aryl enthaltende Gruppe, 4,4'-Diphenylmethan, Toluol, Naphtalen, 4,4'-Dicyclohexylmethan, Cyclohexyl, 3,3'-Dimethylphenyl, 3,3'-Dimethyl-Diphenylmethan, 4,6'-Xylylen, 3,5,5-Trimethylcyclohexyl, 2,2,4-Trimethylhexamethylen oder p-Phenylen oder eine Poly(Ethylenoxid) enthaltende oder Poly(Ethylenoxid) reiche Kette ist,

R'' aus der Gruppe bestehend aus einem Diol, welches durch Reaktion mit einem Diisocyanat Urethangruppen bildet, einem Diamin, welches durch eine Reaktion mit einem Diisocyanat Urea-Gruppen bildet, oder einer Dicarboxylsäure, die durch Reaktion mit einem Diisocyanat Amidgruppen bildet, ausgewählt oder gebildet wird, wobei das Diol aus der Gruppe bestehend aus C₂ bis C₂₄ Diol, einer Poly(Oxyalkylen) Diolverbindung der Struktur -(O-R')_m-O-, wobei R eine C₂ bis C₁₀ Alkylengruppe und m eine positive ganze Zahl ist, Poly(Oxyalkylen) reiche Dirole, OH-terminierte Polyester, Oligoester oder ein ACA-Dreierblock, wobei in dem ACA-Dreierblock A eine Polyestereinheit ist und C aus der Gruppe bestehend aus einem Diol und einem Diamin ausgewählt ist, ausgewählt ist,

wobei das Diamin aus der Gruppe bestehend aus C₂ bis C₂₄ Diaminen, Aminosäuren, Oligopeptiden, Proteinen, Enzymen, Wachstumshormonen ausgewählt ist wobei die Dicarboxylsäure ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C₂ bis C₂₄ Dicarboxylsäuren, COOH-terminierten Polycaprolaktonen und COOH-terminierten Polyestern oder Oligoestern und R₁ H oder CH₃ ist.

11. Multiblockverbindung geformt durch das Verbinden von Diblockverbindungen gemäß Anspruch 7, wo-

bei die Multiblockverbindung die folgende chemische Struktur hat:



wobei a eine positive ganze Zahl ist,

Z von einem Amino oder Hydroxyl enthaltenden monofunktionalen Monomer oder einer Polymerverbindung, die mit einer Amino- oder Hydroxylgruppe abgeschlossen ist, abgeleitet ist oder von einer Verbindung abgeleitet ist, die mit einer Amino- oder Hydroxylgruppe abgeschlossen ist, die ebenso eine blockierende Gruppe oder eine -C=C-Gruppe enthält, wobei die Amine oder Alkohol enthaltende Verbindung aus einem Alkylamin oder Alkohol, einem Arylamin oder Alkohol, einem Aralkylamin oder Alkohol oder einem substituierten Alkylamin oder Alkohol, einem substituierten Arylamin oder Alkohol oder einem substituierten Aralkylamin oder Alkohol ausgewählt ist,

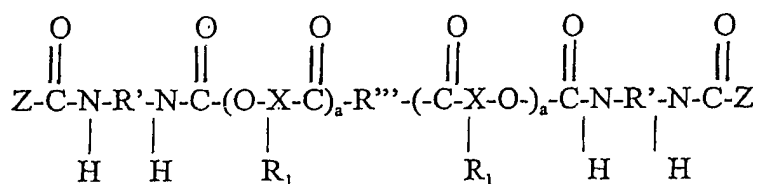
X eine C₁ bis C₈ Alkylengruppe ist,

R₁ eine Hydrogen- oder Methylgruppe ist,

R'' nicht vorhanden ist, so daß die benachbarten Carbonylgruppen mit einer Einfachbindung verbunden sind oder eine C₁ bis C₁₂ Alkylengruppe oder eine Hydroxyl- oder Karboxylsäure substituierte Alkylgruppe, ein Cycloalkyl, ein Hydroxyl enthaltendes Cycloalkyl oder eine Cycloalkyl enthaltende Gruppe, ein Aryl oder Aryl enthaltende Gruppe, ein Karboxyl terminierter Oligoester oder Polyester, oder eine Polyoxyalkylenkette enthaltende Gruppe, die vorzugsweise umfaßt wird von Poly(Ethylenoxid), Poly (Ethylenoxid)-Co-Poly(Propylenoxid) oder einer Poly(Ethylenoxid)-reichen Kette ist und

R₂ aus der Gruppe bestehend aus einem Diol, welches durch Reaktion mit einem Diisocyanat Urethangruppen bildet, einem Diamin, welches durch eine Reaktion mit einem Diisocyanat Urea-Gruppen bildet, oder einer Dikarboxylsäure, die durch Reaktion mit einem Diisocyanat Amidgruppen bildet, ausgewählt oder gebildet wird, wobei das Diol aus der Gruppe bestehend aus C₂ bis C₂₄ Diol, einer Poly(Oxyalkylen) Diolverbindung der Struktur - (O-R')_m-O-, wobei R eine C₂ bis C₁₀ Alkylengruppe und m eine positive ganze Zahl ist, Poly(Oxyalkylen) reiche Dirole, OH-terminierte Polyester, Oligoester oder ein ACA-Dreierblock, wobei in dem ACA-Dreierblock A eine Polyestereinheit ist und C ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Poly(Ethylenoxid), Poly(Ethylenoxid)-Co-Poly(Propylenoxid), einer Poly(Ethylenoxid)-reichen Kette, einem Diol und einem Diamin, wobei das Diamin ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C₂ bis C₂₄ Diaminen, Aminosäuren und Oligopeptiden, Proteinen, Enzymen und Wachstumshormonen, wobei die Dikarboxylsäure ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C₂ bis C₂₄ Dikarboxylsäuren und COOH terminierten Polyestern oder Oligoestern.

12. Multiblockverbindung der folgenden chemischen Struktur:



wobei a eine positive ganze Zahl ist,

Z von einem Amino- oder Hydroxyl-enthaltenden monofunktionalen Monomer oder einer Polymerverbindung, die mit einer Amino- oder Hydroxylgruppe abgeschlossen ist, abgeleitet ist oder von einer Verbindung abgeleitet ist, die mit einer Amino- oder Hydroxylgruppe abgeschlossen ist, die ebenso eine blockierende Gruppe oder eine -C=C-Gruppe enthält, wobei die Amine oder Alkohol enthaltende Verbindung aus einem Alkylamin oder Alkohol, einem Arylamin oder Alkohol, einem Aralkylamin oder Alkohol oder einem substituierten Alkylamin oder Alkohol, einem substituierten Arylamin oder Alkohol oder einem substituierten Aralkylamin oder Alkohol ausgewählt ist,

X eine C₁-C₈ Alkylengruppe ist,

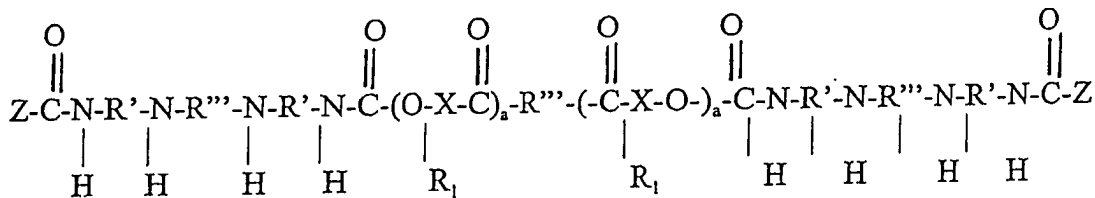
R' eine C₂ bis C₁₂ Alkylengruppe, eine Cycloalkyl oder Cycloalkyl enthaltende Gruppe, eine Aryl oder Aryl enthaltende Gruppe, 4,4'-Diphenylmethan, Toluol, Naphtalen, 4,4'-Dicyclohexylmethan, Cyclohexyl, 3,3'-Dimethylphenyl, 3,3'-Dimethyl-Diphenylmethan, 4,6'-Xylylen, 3,5,5-Trimethylcyclohexyl, 2,2,4-Trimethylhexamethylen oder p-Phenylen oder eine Poly(Ethylenoxid) enthaltende oder Poly(Ethylenoxid) reiche Kette ist,

R''' aus der Gruppe bestehend aus einem Diol, welches durch Reaktion mit einem Diisocyanat Urethangruppen bildet, einem Dimin, welches durch eine Reaktion mit einem Diisocyanat Urea-Gruppen bildet, oder einer Dikarboxylsäure, die durch Reaktion mit einem Diisocyanat Amidgruppen bildet, ausgewählt oder gebildet wird,

wobei das Diol aus der Gruppe bestehend aus C_2 bis C_{24} Diol, einer Poly(Oxyalkylen) Diolverbindung der Struktur $-(O-R')_m-O-$, wobei R eine C_2 bis C_{10} Alkylengruppe und m eine positive ganze Zahl ist, Poly(Oxyalkylen) reiche Dirole, OH-terminierte Polyester, Oligoester oder ein ACA-Dreierblock, wobei in dem ACA-Dreierblock A eine Polyestereinheit ist und C aus der Gruppe bestehend aus einem Diol und einem Diamin ausgewählt ist, ausgewählt ist,

wobei das Diamin ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C_2 bis C_{24} Diaminen, Aminosäuren, Oligopeptiden, Proteinen, Enzymen, Wachstumshormonen, wobei die Dicarboxylsäure ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C_2 bis C_{24} Dicarboxylsäuren, COOH-terminierten Polycaprolaktonen und COOH-terminierten Polyestern oder Oligoestern und R_1 H oder CH_3 ist.

13. Multiblockverbindung der folgenden chemischen Struktur:



wobei a eine positive ganze Zahl ist

Z von einem Amino- oder Hydroxyl-enhaltenden monofunktionalen Monomer oder einer Polymerverbindung, die mit einer Amino- oder Hydroxylgruppe abgeschlossen ist, abgeleitet ist oder von einer Verbindung abgeleitet ist, die mit einer Amino- oder Hydroxylgruppe abgeschlossen ist, die ebenso eine blockierende Gruppe oder eine $-C=C-$ Gruppe enthält, wobei die Amine oder Alkohol enthaltende Verbindung aus einem Alkylamin oder Alkohol, einem Arylamin oder Alkohol, einem Aralkylamin oder Alkohol oder einem substituierten Alkylamin oder Alkohol, einem substituierten Arylamin oder Alkohol oder einem substituierten Aralkylamin oder Alkohol ausgewählt ist,

X eine C_1 - C_8 Alkylengruppe ist,

R' eine C_2 bis C_{12} Alkylengruppe, eine Cycloalkyl oder Cycloalkyl enthaltende Gruppe, eine Aryl oder Aryl enthaltende Gruppe, 4,4'-Diphenylmethan, Toluol, Naphtalen, 4,4'-Dicyclohexylmethan, Cyclohexyl, 3,3'-Dimethylphenyl, 3,3'-Dimethyl-Diphenylmethan, 4,6'-Xylylen, 3,5,5-Trimethylcyclohexyl, 2,2,4-Trimethylhexamethylen oder p-Phenylen oder eine Poly(Ethylenoxid) enthaltende oder Poly(Ethylenoxid) reiche Kette ist,

R''' aus der Gruppe bestehend aus einem Diol, welches durch Reaktion mit einem Diisocyanat Urethangruppen bildet, einem Diamin, welches durch eine Reaktion mit einem Diisocyanat Urea-Gruppen bildet, oder einer Dicarboxylsäure, die durch Reaktion mit einem Diisocyanat Amidgruppen bildet, ausgewählt oder gebildet wird, wobei das Diol aus der Gruppe bestehend aus C_2 bis C_{24} Diol, einer Poly(Oxyalkylen) Diolverbindung der Struktur $-(O-R')_m-O-$, wobei R eine C_2 bis C_{10} Alkylengruppe und m eine positive ganze Zahl ist, Poly(Oxyalkylen) reiche Dirole, OH-terminierte Polyester, Oligoester oder ein ACA-Dreierblock, wobei in dem ACA-Dreierblock A eine Polyestereinheit ist und C aus der Gruppe bestehend aus einem Diol und einem Diamin ausgewählt ist, ausgewählt ist,

wobei das Diamin ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C_2 bis C_{24} Diaminen, Aminosäuren, Oligopeptiden, Proteinen, Enzymen, Wachstumshormonen, wobei die Dicarboxylsäure ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C_2 bis C_{24} Dicarboxylsäuren, COOH-terminierten Polycaprolaktonen und COOH-terminierten Polyestern oder Oligoestern und R_1 H oder CH_3 ist.

14. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß Z durch die Struktur $M-(O-R)-m-Y$ repräsentiert wird, wobei m eine positive ganze Zahl ist, Y O oder NH ist, R eine C_2 bis C_{10} Alkylengruppe ist und M eine nicht reaktive Gruppe oder eine Gruppe, die eine blockierende Gruppe oder $-C=C-$ Gruppen enthält, ist.

15. Verbindung gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß M aus einer C_1 bis C_{12} Alkylgruppe, einer Aryl-Gruppe, einer Aralkyl-Gruppe oder einer substituierten C_1 bis C_{12} Alkylgruppe, Aryl-Gruppe, Aralkyl-Gruppe, einer blockierenden Gruppe oder einer $C=C$ enthaltenden Gruppe ausgewählt ist.

16. Verbindung nach einem der Ansprüche 7 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß X eine C_1 Alkylengruppe ist.

17. Verbindung nach einem der Ansprüche 7 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 H ist, wenn X eine C_2 - C_8 Alkylengruppe ist.

18. Verbindung nach einem der Ansprüche 7 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung ein sub-

stituiertes oder unsubstituiertes C₁ bis C₁₂ Alkylamin oder Alkohol ist.

19. Verbindung nach einem der Ansprüche 8 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Poly(Oxialkylen) Kette enthaltende Gruppe Poly(Ethylenoxid), Poly(Ethylenoxid)-Co-Poly(Propylenoxid) oder eine Poly(Ethylenoxid) reiche Kette ist.

20. Verbindung nach einem der Ansprüche 7 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß R₁ H ist, wenn X eine C₂ bis C₈ Alkylengruppe ist.

21. Verbindung nach einem der Ansprüche 7 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß X eine C₁ Alkylengruppe ist.

22. Verbindung nach einem der Ansprüche 7 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Amine oder Alkohol enthaltende Verbindung ein substituiertes oder unsubstituiertes C₁ bis C₁₂ Alkylamin oder Alkohol ist.

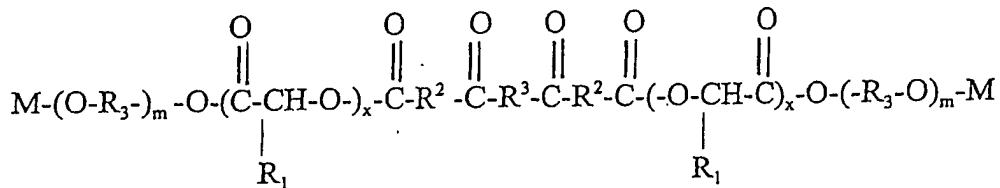
23. Verbindung nach einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Diol ein C₂ bis C₁₂ Diol ist.

24. Verbindung nach einem der Ansprüche 7 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß R Ethylen oder Propylen ist.

25. Verbindung nach einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Diamin ein C₂ bis C₁₂ Diamin ist.

26. Verbindung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß das Diamin Lysin oder Polylysin ist.

27. Verbindung um Verklebungen in einem Patienten zu reduzieren oder vorzubeugen, die ein Polymer der folgenden chemischen Struktur aufweist:



wobei m und x positive ganze Zahlen sind,

R₃ eine Etylen- oder Propylengruppe ist mit dem Gewahrsam, daß R₃ nicht ausschließlich eine Propylengruppe ist, wenn R² und R³ keine Poly(Ethylenoxide) enthalten, R₁ eine Hydrogen- oder eine Methylgruppe ist, R² abwesend ist, so daß benachbarte Carbonylgruppen mit einer Einfachbindung verbunden sind oder eine C₁ bis C₁₂ Alkylengruppe oder eine Hydroxyl- oder Karboxylsäure substituierte Alkylgruppe, ein Cycloalkyl, ein ein Hydroxyl enthaltendes Cycloalkyl, oder eine Cycloalkyl enthaltende Gruppe, ein Aryl oder eine Aryl enthaltende Gruppe oder eine Polyoxialkylenketten enthaltende Gruppe, die Poly(Ethylenoxid), Poly(Ethylenoxid)-Co-Poly(Propylenoxid) oder eine Poly(Ethylenoxid) reiche Kette umfaßt, ist, R³ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Poly(Ethylenoxid), Poly(Ethylenoxid)-Co-Poly(Propylenoxid), einer Poly(Ethylenoxid)-reichen Kette, einem Diol, einem Diamin, einer Dicarboxylsäure und einem ACA-Dreierblock, wobei A eine Polyestereinheit ist und C ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Poly(Ethylenoxid), Poly(Ethylenoxid)-Co-Poly(Propylenoxid), einer Poly(Ethylenoxid)-reichen Kette, einem Diol, einem Diamin und einer Dicarboxylsäure, und M eine nicht reaktive Gruppe ist, wobei die Polymerverbindung ein EO/LA Verhältnis im Bereich von ungefähr 0,1 bis ungefähr 100 hat.

28. Verbindung nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß M ausgewählt ist aus einer C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe, einer Arylgruppe, einer Aralkylgruppe oder einer substituierten C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe, Arylgruppe, Aralkylgruppe, einer blockierenden Gruppe oder einer C=C enthaltende Gruppe.

29. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung weiterhin ein bioaktives Agens einschließt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen