



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 697 36 186 T2 2007.05.03

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 939 639 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 697 36 186.1

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US97/12168

(96) Europäisches Aktenzeichen: 97 934 932.1

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 1998/002171

(86) PCT-Anmeldetag: 11.07.1997

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 22.01.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 08.09.1999

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 21.06.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 03.05.2007

(51) Int Cl.⁸: A61K 31/765 (2006.01)

A61K 31/77 (2006.01)

A61K 31/785 (2006.01)

A61L 24/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

678762 11.07.1996 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

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

(72) Erfinder:

COHN, Daniel, 96222 Jerusalem, IL; PINES, Eli,
Watchung, NJ 07060, US; HOTOVELY, Anna, 77641
Ashdod, IL

(74) Vertreter:

Stenger, Watzke & Ring Patentanwälte, 40547
Düsseldorf

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND ZUSAMMENSETZUNGEN ZUR VERMINDERUNG ODER VERMEIDUNG DER
POSTOPERATIVEN ADHÄSIONSBILDUNG

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 eingelebt, 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 die Entdeckung, daß die Verwendung biologisch abbaubarer Polymerzusammensetzungen die Kommunikation zwischen zwei Seiten nach einem chirurgischen Eingriff verhindern oder reduzieren kann und dadurch die postoperativen Adhäsionen, welche vielfach während der Initialphase der postchirurgischen Wiederherstellung auftreten, signifikant reduziert oder in einigen Fällen sogar verhindert werden können.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Ein großes klinisches Problem bezüglich der chirurgischen Wiederherstellung oder entzündlicher Erkrankungen ist die Adhäsion, welche während der initialen Phase des Heilungsprozesses nach dem chirurgischen Eingriff oder der Erkrankung auftritt. Adhäsion ist ein Zustand, welcher die Ausbildung abnormaler Gewebsverbindungen umfaßt. Die Ausbildung dieser Verbindungen kann Körperfunktionen beeinträchtigen, Unfruchtbarkeit hervorrufen, den intestinalen Trakt oder andere Bereiche des gastrointestinalen Traktes behindern (Darmverstopfung) und zu einem allgemeinen Unwohlsein führen, wie beispielsweise Beckenschmerzen. Diese Zustände können lebensgefährlich sein. Die geläufigsten Formen von Adhäsionsausbildung nach chirurgischen Eingriffen resultieren von Traumata, wobei Adhäsionen auch als Resultat anderer Prozesse oder Ereignisse wie beispielsweise entzündlicher Beckenerkrankungen, mechanischer Verletzungen, Strahlungsbehandlungen oder die Anwesenheit von Fremdmaterialien hervorgerufen werden können.

[0003] Unterschiedliche Ansätze zur Verhinderung postoperativer Adhäsionen wurden unternommen. Beispielsweise die Verwendung von peritonealen Spülungen, heparinisierten Lösungen, Prokoagulanzien, die Modifikation chirurgischer Techniken, wie beispielsweise die Verwendung von mikroskopischen oder laparoskopischen chirurgischen Techniken, das Entfernen von Talk von den chirurgischen Handschuhen, die Verwendung kleinerer Nähte und der Einsatz physikalischer Barrieren (Filme, Gele oder Lösungen) mit dem Ziel, die Apposition von serosalen Oberflächen zu minimieren, wurden versucht. Ungleicherweise wurde nur ein sehr begrenzter Erfolg bei diesen Verfahren beobachtet. Barrierematerialien in unterschiedlichen Formen wie Filme und viskoseintraperitoneale Lösungen, welche zur Limitierung der Gewebsapposition bestimmt waren, zeigten gleichfalls nur einen geringen Erfolg. Die Besten dieser Barrierematerialien waren Zellulosebarrieren, Polytetrafluorethylenmaterialien und Dextranslösungen. Ebenfalls erwiesen sich eine Anzahl von Filmen auf Basis von Polymilchsäure, Polyglycolsäure und Copolymeren dieser beiden als nicht erfolgreich. Tatsächlich erwiesen sich die meisten Barrierematerialien als fehlerhaft, weil diese Materialien unerwartete biologische Effekte induzieren können, wie beispielsweise Antikörperreaktionen.

[0004] Das US-Patent Nr. 5,410,016 von Hubbell et al. betrifft photopolymerisierbare biologisch abbaubare Gele zur Verwendung als Adhäsionsbarrieren als Freisetzungskontrollsysteme für Arzneien, um einen zeitweiligen Schutz von Geweboberflächen bereitzustellen oder Gewebe miteinander zu verbinden oder zu versiegeln. Hubbell et al. offenbaren wasserlösliche Makromonomere, welche photopolymerisierbare Gruppen an jedem Ende aufweisen und welche vor einem Photopolymerisationsschritt in das Gewebe oder auf das Gewebe aufgebracht werden. Nach Einbringung werden die Makromonomere in situ photopolymerisiert um ein kreuzvernetztes Polymer auf dem Gewebe zu erzeugen. Das Verfahren von Hubbell et al. leidet unter dem Nachteil, daß es ein sehr mühsames System ist, welches zusätzliche Ausrüstung und Erfahrungen benötigt und somit die Kosten der Behandlungen erhöht. Zusätzlich leidet das Verfahren an dem Nachteil, daß die Patienten mit Energie bestrahlt werden müssen, um die Makromonomere während oder nach dem chirurgischen Eingriff zu polymerisieren, was potentiell Sterilität hervorrufen kann und zu Komplikationen oder einer Verlängerung des chirurgischen Eingriffes führen kann. Gemäß der Natur der Systeme, die zur Polymerisation von Makromonomeren eingesetzt werden, erzeugt das System nach Hubbell Polymere mit hoch kreuzvenetzer Dichte, welche jedoch eine schwache Struktur aufweisen. Im Unterschied zu den Polymeren nach Hubbell werden in der vorliegenden Erfindung Polymere eingesetzt, welche vor der Verwendung im Patienten polymerisiert werden (vorpolymerisiert).

[0005] Idealerweise sollten die physikalischen Barrieren zur Adhäsionsverhinderung vollständig absorbierbar und unreakтив sein. Zusätzlich sollten sie mit einem Minimum an Naht oder Klammerung im Körper fixierbar sein.

[0006] EP-A-0 295 055 offenbart biologisch abbaubare Polymermaterialien auf Basis von Polyetherglykolen mit einem hohen Maß an Weichheit und Flexibilität, welche zur Verwendung in chirurgischen Artikeln wie Nähgarnen, Binden, Nadeln, Prothesen und dergleichen angepaßt sind.

Aufgaben der Erfindung

[0007] Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Polymerbarrieren bereitzustellen, welche zur wesentlichen Verhinderung von Geweb- zu Gewebadhäsionen und Adhäsionen zwischen Gewebe und Implantaten und Gegenständen eingesetzt werden können.

[0008] Eine zusätzliche Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung von Polymermaterialien als Film, andere feste Strukturen wie Röhren, Zylinder, porige Strukturen wie Schäume, Dispersionen, viskose Lösungen, flüssige Polymere, Sprays oder Gele, welche einfach anwendbar sind und ein gleichmäßiges Ergebnis nach chirurgischen Eingriffen gewährleisten.

[0009] Es ist darüber hinaus eine Aufgabe der Erfindung, polymere Materialien bereitzustellen, welche zur wesentlichen Verhinderung von Adhäsionen eingesetzt werden können und geeignet sind, bioaktive Reagenzien freizusetzen.

[0010] Es ist darüber hinaus eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, biologisch abbaubare Polymermaterialien bereitzustellen, welche in unterschiedlichen Formulierungen hergestellt werden können und eine hinreichende Festigkeit aufweisen, nicht reaktiv mit Patientengewebe sind und biologisch abbaubar sind.

[0011] Es ist darüber hinaus eine weitere Aufgabe der Erfindung, polymere Barrieren bereitzustellen, welche in unterschiedlichen Formen wie beispielsweise Filmen, anderen Strukturen wie Röhren und Zylindern, Schäumen, Gelen, Dispersionen, flüssigen Polymeren, Sprays oder viskosen Lösungen eingesetzt werden können, um flexibel aufbringbar und anwendbar zu sein.

[0012] Diese und andere Aufgaben der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden detaillierten Beschreibung der vorliegenden Erfindung.

Zusammenfassung der Erfindung

[0013] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Polymermaterialien, welche im wesentlichen vollständig und relativ schnell biologisch abbaubar sind, für die Herstellung von Medikamenten zur Vermeidung oder Reduzierung von postchirurgischen Gewebsadhäsionen. Es ist die Kombination der Charakteristika der Polymere der vorliegenden Erfindung, welche zu hervorragenden Ergebnissen bei der wesentlichen Reduzierung oder sogar Vermeidung von postoperativen Adhäsionen geführt hat. Hierbei lässt sich das Verfahren der vorliegenden Erfindung einfach und kosteneffektiv ausführen, ohne dass ein Bedarf an zusätzlicher oder teurer Ausrüstung besteht. Im Unterschied zum Stand der Technik wird die vorliegende Erfindung unter sterilen Bedingungen eingesetzt, ohne zusätzlichen Aufwand zur Aufrechterhaltung der Sterilität und sie vermeidet die Notwendigkeit, den Patienten zu bestrahlen. Darüber hinaus zeigen einige der in der vorliegenden Erfindung verwendeten Polymere (beispielsweise Filme oder entsprechend vorgeformte Strukturen der Polymere) eine hinreichende Festigkeit und Flexibilität, um an eine zu schützende Stelle angepasst zu werden und mittels Naht die Polymerstruktur an der Stelle des chirurgischen Eingriffs zu fixieren.

[0014] Darüber hinaus wurde jetzt festgestellt, dass die Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung, welche in der Lage sind, stabile Barrieren auszubilden, vorteilhaft eingesetzt werden können, um postchirurgische Adhäsionen zu reduzieren oder sogar vollständig zu verhindern. Die gemäß der vorliegenden Erfindung herstellte Polymerzusammensetzung, welche AB Diblocke (bevorzugt als Di-Diblocke, wie nachfolgend genauer beschrieben) oder ABA Triblocke aufweisen, welche kettenverlängert, gekuppelt und/oder kreuzvernetzt sind, können in einen Bereich des Patientenkörpers eingebracht oder an diesem fixiert werden, an welchem die Gefahr von Adhäsionsausbildungen besteht. Die A Blöcke weisen aliphatische Estereinheiten auf, welche vorzugsweise aus Hydroxycarbonsäureeinheiten oder deren zyklischen Dimeren und dergleichen abgeleitet sind, noch bevorzugter α-Hydroxycarbonsäureeinheiten. Die gemäß der vorliegenden Erfindung herstellte gebrauchsfertige Polymerzusammensetzung kann an einer Stelle des Patientenkörpers eingebracht werden, welcher Gegenstand einer chirurgischen Wiederherstellung oder eines Eingriffs war. In der vorliegenden Erfindung stellt das Polymermaterial eine Barriere bereit, um die Ausbildung von Adhäsionen zu verhindern. Nach dieser Schutzperiode wird das Polymer abgebaut und vom Patientenkörper resorbiert und/oder vom Patientenkörper ausgeschieden. Entsprechend werden Probleme in Verbindung mit Nichtabsorption oder Antikörperreaktionen signifikant reduziert oder verhindert.

[0015] Das Polymer kann in unterschiedlichen Formen wie Filmen, anderen Strukturen einschließlich Röhren, Zylindern, Schäumen, Dispersionen, viskosen Lösungen, flüssigen Polymeren, Sprays oder Gelen angewen-

det werden. Die Form, die ein Polymer an der Stelle des chirurgischen Eingriffes annimmt, ist abhängig von der Art des durchgeführten chirurgischen Eingriffes oder von den Bedingungen, denen es ausgesetzt ist und von der Stelle des chirurgischen Eingriffs. Darüber hinaus kann die Notwendigkeit, das Polymer an eine bestimmte Stelle innerhalb des Körpers zu bringen, die Form, in welcher das Polymer bereitgestellt wird, bestimmen. Die gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellten Medikamente können dem Grunde nach nach jeder Art von chirurgischem Eingriff zur Verhinderung von Gewebsadhäsionen eingesetzt werden, welche in der initialen Phase der postchirurgischen Wiederherstellung auftreten. Daher finden die Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung Anwendung in allen Bereichen, in denen Gewebe wiederhergestellt oder entfernt wurde, um Adhäsionen zu verhindern. Generell werden die Polymere eingesetzt, um Gewebs- zu Gewebsadhäsionen und Adhäsionen zwischen Gewebe und Implantaten oder Gegenständen zu verhindern, welche nach chirurgischen Eingriffen oder auch in anderen Situationen einschließlich bestimmten Erkrankungsstadien auftreten.

[0016] Die vorliegenden Polymere basieren auf Polyester/Poly(oxyalkylen) ABA Triblocken oder AB Diblocken, wobei A ein Polymer ist, welches vorzugsweise aliphatische Estereinheiten aufweist, welche vorzugsweise von Hydroxycarbonsäureeinheiten und deren zyklischen Dimeren und dergleichen abgeleitet sind, bevorzugter von α -Hydroxycarbonsäureeinheiten oder deren zyklischen Dimeren und dergleichen, wie beispielsweise entsprechende Ester oder Lactone. Vorzugsweise weist der A Block α -Hydroxycarbonsäureeinheiten auf, welche von aliphatischen α -Hydroxycarbonsäuren oder vergleichbaren Säuren, Estern oder ähnlichen Verbindungen abgeleitet sind, wie beispielsweise Milchsäure, Lactid, Glycolsäure, Glycolid, β -Propiolacton, ϵ -Caprolacton, δ -Glutarolacton, δ -Valeronlacton, β -Butyrolacton, Pivalolacton, α,α -Diethylpropiolacton, Ethylencarbonat, Trimethylcarbonat, 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 -Hydroxibuttersäure, α -Hydroxivaleriansäure, α -Hydroxiisovaleriansäure, α -Hydroxycapronsäure, α -Hydroxi- α -Ethylbuttersäure, α -Hydroxiisocapronsäure, α -Hydroxi- α -Methyl-Valeriansäure, α -Hydroxiheptanonsäure, α -Hydroxistearinsäure, α -Hydroxilignocerinsäure, Salicylsäure und Mischungen dieser ist. Die Verwendung von α -Hydroxycarbonsäuren ist in der vorliegenden Erfindung bevorzugt. Der in der vorliegenden Erfindung verwendete A Block der Diblocke oder Triblocke weist bevorzugt eine Poly(α -hydroxy-carbonsäure) auf, wie beispielsweise Poly(glycolsäure), Poly(L-Milchsäure) und Poly(D, L-Milchsäure), da diese Polymere abgebaut werden und hierbei monomere Einheiten erzeugen, welche vom Patientenkörper verstoffwechselt werden. Der in der Erfindung eingesetzte B Block in den Triblocken ist bevorzugt ein hydroxylterminierter, carbonsäureterminierter oder aminterminierter Poly(oxyalkylen) Block (bevorzugt ein hydroxylterminierter) und ist noch bevorzugter entweder ein Poly(ethylenoxid) Homopolymer oder ein Poly(ethylenoxid) – Co-Poly(propylenoxid) Block Copolymer.

[0017] Die Triblock oder Diblockcopolymere sind vorzugsweise an den Endstellen mit Hydroxylgruppen versehen und sind kettenverlängert oder gekoppelt, wobei die difunktionale Kettenverlängerer wie Diisocyanate, Dicarboxylate, Diester oder Diacylhalidgruppen zur Kupplung der Triblock- oder Diblockcopolymere zu höhermolekularen Ketten verwendet. Im Fall der Diblockcopolymere werden diese mit difunktionalen Kettenverlängerern gekoppelt genau so wie die Triblockcopolymere 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 Kettenverlängerern wie Diolen, Diaminen, Hydroxylaminen oder Polyoxyethylen (Polyethylenglycol) oder Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid)blockcopolymerkettenverlängerern (insbesondere im Fall der wasserlöslichen oder wasserdispersierbaren Gele, Dispersionen oder viskosen Lösungen, neben anderen zur Reaktion gebracht, um kettenverlängerte Polymere vorzugsweise mit hohen Molekulargewichten zu erzeugen. Es ist eine Tatsache, dass die Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung, welche kettenverlängerte primäre mit relativ hohem Molekulargewicht oder Dimere, die einen Bereich von Molekulargewichten abdecken, aufweisen, Polymereigenschaften bereitstellen, welche vorteilhaft in Barrieren unterschiedlicher Form eingesetzt werden können, einschließlich einer bevorzugten Struktur wie einem Film, einem Stab, einer Röhre, einer Perle, einem Schaum oder in Form von Dispersionen, Sprays, Gelen, flüssigen Polymeren, viskosen Flüssigkeiten und viskosen Lösungen oder anderen gemäß der vorliegenden Erfindung.

[0018] In einem besonderen Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung haben die bevorzugten Polymere zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung die folgenden Eigenschaften: Sie sind vorpolymerisiert, kettenverlängert, im wesentlichen nicht kreuzvernetzt und biologisch abbaubar. In anderen Fällen können die Polymere kreuzvernetzt sein. Bevorzugte Polymere sind darüber hinaus nicht reaktiv, das heißt, sie rufen keine ungewollten oder nachteiligen Gewebsreaktionen hervor. Die vorliegenden Polymere können vorteilhafter Weise als Barrierematerialien zur Reduzierung oder Verhinderung von Adhäsionen eingesetzt werden. Die gemäß der vorliegenden Erfindung in unterschiedlichen vorgeformten Strukturen wie Filmen eingesetzten Polymere sind hinreichend flexibel, damit sich das Polymer im wesentlichen der Oberfläche des zu behandelnden Gewebes

anpassen kann, wobei sie gleichzeitig eine hinreichende Festigkeit aufweisen, um als feste und daher effektive Barriere zu fungieren, was ein Annähen des Materials an das Gewebe erlaubt. Polymere, welche gemäß der vorliegenden Erfindung in Form von Gelen, Dispersionen und viskosen Flüssigkeiten eingesetzt werden, haben ebenfalls eine hinreichende strukturelle Integrität, um an einer Stelle im Körper eingesetzt zu werden und Adhäsionen zu vermeiden, wobei die Polymere gleichzeitig wasserlöslich und/oder wasserdispersierbar sind, um eingesetzt werden zu können.

[0019] 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 Hexamethylendiisocyanat, kettenverlängert wurden. PELA-Polymeren 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.

[0020] In einem Antiadhäsionsaspekt der vorliegenden Erfindung ist das ABA-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 ABA-Triblöcke der vorliegenden Polymere ist biologisch abbaubar und reicht von der Größe einer monomeren Einheit (eine monumere 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 B-Blöcke in Verbindung mit den A-Blöcken in den Triblöcken 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 ABA-Triblöcke und der Größe der B-Blöcke herausfallen kann.

[0021] Der A-Block ist 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 Glykosid- 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. wasserdispersierbareren B-Blöcken vorzugsweise eine Phasentrennung zwischen den A- und B-Blöcken in den ABA-Triblöcken 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-Blöcken in Polymeren resultiert, die eine exzellenten Antiadhäsionscharakteristik (von der ausgegangen wird, daß sie von den B-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.

[0022] Der B-Block weist 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-Block kann vorzugsweise variieren in einem Bereich von 100 Da (Daltoneinheiten) 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-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-Blocks und den A-Block so zu variieren, daß Polymere mit hervorragenden Antiadhäsionseigenschaften in Abhängigkeit der letztendlich gewünschten Formulierung und der bereitgestellten Charakteristika herzustellen.

[0023] Nach dem Adhäsionsaspekt der vorliegenden Erfindung sind die ABA-Triblöcke und AB-Diblöcke (einschließlich einiger Multiblöcke) gemäß der vorliegenden Erfindung gemäß der Länge (Anzahl der monomeren Wiederholungseinheiten) des B-Blocks (vorzugsweise Poly(ethylenoxid)) beschrieben, die Wiederholungsein-

heiten sind in diesem Fall Ethylenoxideinheiten, welche durch die gesamte Anzahl der monomeren Einheiten in beiden A-Blöcken (bevorzugt eine α -Hydroxycarbonsäure wie Milchsäure) des ABA-Triblocks oder des A-Blocks des AB-Diblocks getrennt sind. Dieses Verhältnis wird als EO/LA Verhältnis beschrieben. Polymere, die kettenverlängerte ABA-Triblocke oder AB-Diblocke 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 Oxyalkylen 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 ABA-Triblock, AB-Diblock oder Multiblock variieren kann (der Gesamtanteil an EO kann größer werden durch den Beitrag an EO des Kettenverlängerers und daraus folgend wird das EO/LA Verhältnis des Polymers größer als im ABA-Triblock, AB-Diblock oder Multiblock). Gelegentlich können die Gewichtsprozente an PEG in solchen Polymeren deutlich unterschiedlich sein zu denen im ABA-Triblock oder AB-Diblock.

[0024] 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 ABA-Triblockcopolymer mit PEG-Ketten mit einem ungefähr 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 ABA-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 ungefähr Molekulargewicht von 1 296, was zusammen für die A-Blöcke 2 592 ergibt. Die Gewichtsprozente des PEG-Blocks in diesem Triblock sind demgemäß 69,8 % (6 000/8 592).

[0025] Alternativ kann beispielsweise der zuvor beschriebene ABA-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 ABA-Triblock ist $[(LA)_{18}\text{-PEG}6000\text{-}(LA)_{18}\text{-HDI-PEG}4000\text{HDI}]$. 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.

[0026] 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.

[0027] Das Maßschneidern der Eigenschaften der durch die vorliegenden Polymere hergestellten Adhäsionsbarrieren basiert auf der Kombination (A), den verbesserten Antiadhäsionseigenschaften, welche theoretisch den PEG (B) Block-Segmenten zugeschrieben wird; (B) der biologischen Abbaubarkeit der Polyester bevor-

zugt der Poly(hydroxycarbonsäuren) A Blöcke; und (C) den mechanischen Eigenschaften, welche sich teilweise von den Phasen separierenden Mikrostrukturen der Polymermatrix ableiten.

[0028] Der Anteil an PEG (B-Block) ist abhängig von der Effizienz des Polymers als Antiadhäsionsbarriere. Ein höherer Anteil an PEG kann eine größere Antiadhäsionswirkung jedoch mit schnellerem Polymerabbau erzeugen. Da es die Notwendigkeit für solche Barrieren gibt am Einsatzort die relevanten Gewebeanteile 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.

[0029] Auf Grundlage der Lehre der vorliegenden Erfindung weiß der Fachmann, die Länge des A-Blocks zum B-Block zu variieren, um Polymere bereitzustellen, welche eine hervorragende strukturelle Integrität zeigen, biologisch abbaubar und aktiv sind und im wesentlichen postoperative Adhäsionen verhindern.

[0030] Die Polymere zur Verwendung in 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, sind die ABA-Triblocke oder AB-Diblock (welcher mit Hydroxyl, Amin oder Carbonsäuregruppen an den Endstellen vesehen 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 ABA-Triblock oder AB-Diblock gemäß der vorliegenden Erfindung entsteht ist abhängig von der chemischen Natur der nukleophilen (oder elektrophilen) Teile des ABA-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 ABA-Triblocks oder eines hydroxylterminierten AB-Diblocks die Reaktion mit Diisocyanatkettlenverlängerern Produkte, die eine Urethangruppe beinhalten. Im Fall, daß Amingruppen die ABA-Triblocke oder AB-Diblocke terminieren, führt eine Reaktion mit Diisocyanatkettlenverlängerern zu Produkten, die Harnstoffgruppen beinhalten. In dem Fall, daß Carbonsäuregruppen die ABA-Triblocke oder AB-Diblocke (welche zu den Anhydriden oder Acylhalogeniden konvertiert werden können) terminieren, führt die Reaktion mit aminterminierten Kettenverlängerern oder Kreuzvernetzungsreagenzen 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 variieren. In Fällen von Strukturen wie Filmen werden die Kettenverlängerer eingesetzt, um größere Molekulargewichte der Triblocke zu erhalten, welche die strukturelle Integrität fördern. Im Fall von Gelen, flüssigen Polymeren und/oder viskosen Lösungen liefern die Kettenverlängerer, Kupplungsreagenzen oder Kreuzvernetzungsreagenzen 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 eingesetzt, um eine Zahl von Vorteilen zu erreichen, ohne den Ansatz, die A-Blöcke zu verkürzen, was die vorteilhaften morphologischen und mechanischen Effekte behindern könnte.

[0031] Das letztendlich eingesetzten Polymere zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung können nicht wasserlöslich sein 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.

[0032] Die Polymere zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung können zusätzlich zur Kettenverlängerung kreuzvernetzt oder gekoppelt sein. Kreuzvernetzungsreagenzen können ähnlich den Kettenverlängerungs- und Kupplungsreagenzen sein, die in der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden, mit der Ausnahme, daß Kreuzvernetzungsreagenzen im Unterschied zu den Kettenverlängerern und Kupplungsreagenzen, welche generell nur zwei reaktive funktionelle Gruppen beinhalten, mindestens drei funktionelle Gruppen beinhalten.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0033] Die folgenden Begriffe werden in der folgenden Beschreibung zur Beschreibung der Erfindung genutzt.

[0034] 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 Gewebsfunktionen beeinflussen, ist dies eine ernsthafte Komplikation des chirurgischen Eingriffs. Die Gewebsanhäftung 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. Muskelskelettkirurgie, 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 hervorruhen, insbesondere bei spinalchirurgischen Eingriffen, welche tiefe Rückenschmerzen, Beinschmerzen und eine Zerstörung des Schließmuskels verursachen können.

[0035] 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.

[0036] Die Begriffe „Poly(ethylenglycol)“, „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 ABA-Triblocken und AB-Diblocken 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.

[0037] Der Begriff „nicht wasserlöslich“ oder „im wesentlichen nicht wasserlöslich“ wird genutzt, um bestimmte bevorzugte ABA-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 ABA-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 Antihadhäsionsaspekt 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.

[0038] Ein Anteil von 25 bis 30 Gew.-% der A-Blöcke in den AB-Diblöcken oder ABA-Triblöcken führt dazu, daß die Triblöcke oder Diblöcke gemäß der vorliegenden Erfindung im wesentlichen nicht wasserlöslich sind. Es sei darauf hingewiesen, daß die Wasserlöslichkeit oder die Nichtwasserlöslichkeit der Triblöcke oder Diblöcke 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 Polymers bestimmt und darüber hinaus, verursacht durch die relative Hydrophobie des Blocks, die Wasserlöslichkeit des AB-Diblocks oder ABA-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 wiedergespiegelt.

[0039] Polymere, die in viskosen Lösungen, Dispersionen und/oder Gelen gemäß der vorliegenden Erfindung genutzt werden sollen, sind bevorzugt wasserlöslich und/oder wasserdispergierbar und können viele gleiche oder ähnliche AB-Blöcke oder ABA-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 ABA-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 wasserdispergierbar sein sollen, kann Wasserlöslichkeit der AB-Diblöcke oder der ABA-Triblöcke 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 ABA-Triblocks hilfreich in der vorliegenden Erfindung sein kann.

[0040] 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 ABA-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 ABA-Triblöcke oder im A-Block des hierin beschriebenen AB-Diblocks. Polymere, die AB-Diblöcke oder ABA-Triblöcke 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.

[0041] 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, kom-

plett 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, Kugelchen, 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.

[0042] Der Begriff „kreuzvernetzt“ oder „Kreuzvernetzer“ wird zur Beschreibung von Reagenzien genutzt, welche kovalent die ABA-Triblocke oder AB-Diblocke an andere Triblocke oder Diblocke 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. Ein Fachmann auf dem Gebiet der Erfindung ist in der Lage, die Art und Menge eines Kreuzvernetzungsreagenz zu bestimmen, welches in der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden kann, um die therapeutische Methode gemäß der vorliegenden Erfindung zu erfüllen und Polymere zum Einsatz im Patienten bereitzustellen.

[0043] 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. Kamm-Polymeren, 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 Kamm-Molekülen. 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 ABA-Triblocke gemäß der vorliegenden Erfindung produziert werden.

[0044] 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.

[0045] 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 ABA-Triblocks oder des AB-Diblocks) hydrophobe, und oft partiell kristalline harte Mikrophasen hoher struktureller Integrität bilden und die B-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-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.

[0046] Allgemein führt Kreuzvernetzung, insbesondere wenn die Kreuzvernetzungsdichte hoch ist, zu einer Vermeidung oder zumindest zu einer wesentlichen Verringerung der Phasentrennung und, in stärkeren Maßen, der 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 Kreuzvernetzungsreagenzen 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 segmentelle 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, wenn das Polymer nicht in der Lage sein soll, zu kristallisieren.

[0047] Wie in der vorliegenden Erfindung eingesetzt, sind die in den vorliegenden Polymeren eingesetzten AB-Diblocke und ABA-Triblocke kettenverlängert. Die Kettenverlängerer die genutzt werden, sind difunktionale Verbindungen, welche mit den reaktiven Gruppen an den Endstellen der Triblocke unter Bildung von kettenverlängerten Triblocken gemäß der vorliegenden Erfindung reagieren. In der vorliegenden Erfindung kann der Gehalt an Kettenverlängerern in den Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung variieren. Daher kann das molare Verhältnis von Kettenverlängerer zu ABA-Triblock in den vorliegenden Polymeren in einem Bereich von ungefähr 0,5 bis ungefähr 2,0 variieren (ungefähr 1:2 bis ungefähr 2:1, in Abhängigkeit der Molzahl des difunktionalen Kettenverlängerers und der Molzahl des ABA-Triblocks, bevorzugter ungefähr 0,8 bis ungefähr 1,2 und am bevorzugtesten ungefähr 1). Im Fall der Diblocke variiert das molare Verhältnis von Kettenverlängerer zu AB-Diblock von ungefähr 0,25 bis ungefähr 1,0, mit einem bevorzugteren Verhältnis von ungefähr 0,5 bis 1,0. Bei der Verwendung mit Diblocken werden die Kettenverlängerer genau als Kupplungsreagenzen beschrieben, da sie zwei Diblocke kuppeln, um einen Di-Diblock zu bilden.

[0048] Es sei darauf hingewiesen, daß bei der Synthese der vorliegenden kettenverlängerten Polymere der Gehalt an Kettenverlängerungsreagenz, welches mit dem difunktionalen AB-Diblock oder ABA-Triblock zur Bildung eines Polymers reagiert, allgemein leicht höher ist als der Gehalt, den man in den letztendlich synthetisierten Polymeren erwarten würde.

[0049] Kettenverlängerer oder Kupplungsreagenzen, die in der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden, beinhaltet bevorzugt nicht mehr als ungefähr 1 Gew.-% an Kreuzvernetzungsverbindungen (wobei dieser Ausdruck eine Verbindung, die mindestens drei funktionelle Gruppen, welche mit den endständigen 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 Kreuzvernetzungen der Polymere führen können, ist gleichfalls sowohl durch die Zusammensetzung als auch durch die experimentellen Parameter der Synthese der Polymere der vorliegenden Erfindung vernachlässigbar. Selbstverständlich liegt in bestimmten Ausführungen die separat Kreuzvernetzungsreagenzien einsetzen (sowohl allein, als auch zusätzlich zu Kettenverlängerern) ein Anteil von Gewichtsprozenten an Kreuzvernetzungsreagenz außerhalb der oben beschriebenen Gewichtsbereiche gleichfalls im Bereich der Erfindung.

[0050] 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 Gewebsflächen zu verbessern.

[0051] In bestimmten Ausführungen gemäß der vorliegenden Erfindung sind die vorliegenden Polymere, bei Verwendung von Kettenverlängerern anstatt von Kreuzvernetzungsreagenzien, im wesentlichen nicht kreuzvernetzt, sondern vielmehr zusammenhängend und haben den Vorteil einer hervorragenden strukturellen Integrität und Eigenschaften wie Festigkeit und Flexibilität, welche vorteilhaft zur Herstellung von effektiven Barrieren zur Vermeidung von Adhäsionen sind. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass die vorliegenden Polymere im wesentlichen die Bildung von Partikeln oder Zerfallsprodukten vermeiden, welche in vielen aus dem Stand der Technik bekannten Polymerzusammensetzungen auftreten.

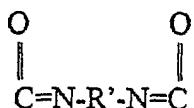
[0052] Als eine vorteilhafte Eigenschaft der vorliegenden Erfindung können bestimmte bevorzugte Polymere der vorliegenden Erfindung in der vorliegenden Erfindung zur wesentlichen Reduzierung oder Verhinderung von Adhäsionen eingesetzt werden. Wenn auch nicht durch die Theorie begrenzt, wird davon ausgegangen, daß die Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung mit einem bevorzugten EO/LA-Verhältnis größere Beweglichkeit der Polyoxyalkylenblöcke (und insbesondere der Polyethylenoxidblöcke) in den AB-Diblocken und ABA-Triblocken, 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 Triblocken 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.

[0053] Der Begriff „integral“ wird zur Beschreibung von Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung genutzt, welche im wesentlichen nicht permeabel für Mesenchymzellen, 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.

[0054] Der Begriff „gekoppelt“ oder „kettenverlängert“ wird zur Beschreibung von Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung genutzt, in welchen der Basisdiblock oder -triblock mit einem difunktionalen Kettenverlän-

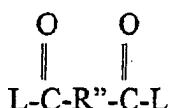
gerer reagiert hat, um das Molekulargewicht der vorliegenden Polymere zu erhöhen. In bestimmten bevorzugten Beispielen, insbesondere bei der Bildung von Filmen, können die vorliegenden Polymere im wesentlichen nicht kreuzvernetzt sein und statt dessen kettenverlängert sein, um Polymerketten mit deutlich 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 ABA-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.

[0055] 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 Alkyengruppe, 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.

[0056] Zusätzlich bevorzugte Kettenverlängerer zum Einsatz in der vorliegenden Erfindung sind z. B. solche gemäß der Formel:



[0057] 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 %.

[0058] 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 Geweboberfläche anpassen können. Das heißt, daß die vorliegenden Polymere eine hinreichende Flexibilität und Biegsamkeit aufweisen, um sich im wesentlichen den Konturen der zu behandelnden Geweboberflächen anzupassen. Die Polymerzusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung haben ein Young's Modulus in einem bevorzugten Bereich von ungefähr 50 bis 150 MPa.

[0059] Der Begriff „homogen“ wird zur Beschreibung von bevorzugten Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung genutzt. Der Begriff homogen bezieht sich auf die Population der Diblocke und Triblocke 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 Triblocke und Diblocke werden mit reproduzierbaren mechanischen und physikalischen Charakteristika und günstiger biologischer Abbaubarkeit in Verbindung gebracht.

[0060] 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 Strukturen, die durch die Anatomie des Patienten, in welchen die Struktur eingebracht wird, im wesentlichen nicht verändert werden.

[0061] 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.

[0062] 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 minimalinversiven chirurgischen Eingriffen eingesetzt. Gele können mit wasserlöslichen oder hydrophilen Kettenverlängerern kettenverlängerte nicht wasserlösliche ABA-Triblocke verwenden, um die gesamte Polymerzusammensetzung wasserdispergierbar oder wasserlöslich zu gestalten. Bestimmte Phasen in den Gel-Polymer-Zusammensetzungen sind vorteilhafter Weise nicht wasserlöslich, um die strukturelle Integrität zu fördern und die Gesamttrate der biologischen Abbaubarkeit der Gel-Zusammensetzungen im Körper zu reduzieren.

[0063] 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, bevorzugter 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 Viskositätsbereiches 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.

[0064] In der vorliegenden Erfindung ist der AB-Diblock oder ABA-Triblock eine Einheit, welche allgemein eine Ester-Einheit aufweist, welche von unterschiedlichen zuvor beschriebenen Monomeren abgeleitet ist und bevorzugt Poly(hydroxycarbonsäure) Polymere im A-Block und Poly(oxyalkylen) Polymere im B-Block 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. Der A-Block ist bevorzugt abgeleitet 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. Der B-Block weist vorzugsweise Poly(ethylenoxid) oder Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid) Block Copolymeren auf. In bestimmten Bereichen der vorliegenden Erfindung, z. B. in denen, in denen die Polymere hinreichende Gewichtsprozente 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.

[0065] Beispiele für Diol-, Diamin- und Dicarbonsäureverbindungen die in der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden sind z. B. OH-terminierte Diolmoleküle wie Ethylenglycol, Butandiol (allgemein ein C₂ bis C₁₂ 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-ter-

minierte Poly(ethylensuccinate) oder Poly(hexamethylenadipate) oder polyfunktionale Diole wie Weinsäure (welche 2 mit Isocyanaten reaktive OH-Gruppen und 2 Carbonsäuregruppen aufweist, welche, in carboxylierter Form, die Gesamthydrophilität der Zusammensetzung erhöht und dazu dienen kann, ein Material mit einer pH-abhängigen Wasserlöslichkeit zu liefern). Weitere Beispiele für solche Verbindungen sind Amin beinhaltende Verbindungen (vorzugsweise ein C₂ bis C₁₂ Diamin) wie Ethylen diamin, Hexamethylen diamin, Aminosäuren wie Lysine (worin 2 Aminogruppen 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 Di-carbonsäure 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 beinhaltende Gruppen wie Fumarsäure (trans), Maleinsäure (cis), die über ihre CO-OH-Gruppe mit Diisocyanaten reagieren können und nicht abreaktierte 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.

[0066] 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 entblockt 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.

[0067] Der B-Block kann in der Größe von ungefähr 100 Da (Daltoneinheiten) 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. Unerwarteter Weise wurde festgestellt, daß der Poly(ethylenoxid) B-Block die größte Verhinderung oder Reduzierung von Adhäsionen in der vorliegenden Erfindung liefert.

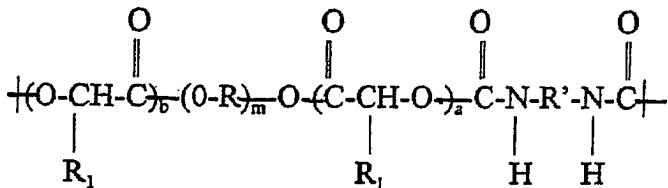
[0068] Der AB-Diblock oder ABA-Triblock ist vorzugsweise an den Endstellen mit nukleophilen Molekülteilen wie Hydroxyl oder Amingruppen versehen. Alternativ können diese Diblocke und Triblocke gleichfalls an den Endstellen mit Carboxalgruppen versehen sein. Mit den bevorzugten nukleophilen Gruppen an den Endstellen kann der AB-Diblock oder ABA-Triblock leicht unter Verwendung difunktionaler elektrophiler Verbindungen wie Diisocyanat oder Dicarbonsäureverbindungen (oder Derivate von Dicarbonsäuren wie Ester oder Diacylhalogenide) gekuppelt oder kettenverlängert werden. Bevorzugt 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.

[0069] Die vorliegende Erfindung betrifft daher die Verwendung von definierten Polymeren bei der Herstellung eines Medikaments zur wesentlichen Reduzierung oder Vermeidung 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.

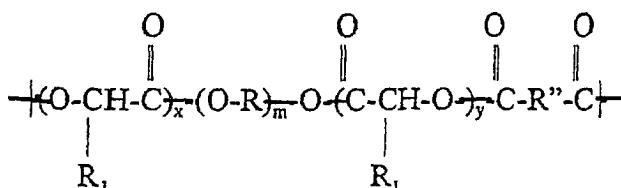
[0070] Bevorzugter Weise ist das Molekulargewicht der Triblöcke, Diblöcke und Polymere, die in der vorliegenden Erfindung genutzt werden, relativ homogen, was zu vorteilhaften Charakteristika in Filmen und verwandten Strukturen, Gelen, Dispersionen, Sprays, flüssigen Polymeren und Lösungen/Emulsionen führt.

[0071] Bevorzugte Polymere, welche in der vorliegenden Erfindung als Film oder andere vorgeformte Strukturen eingesetzt werden und ABA Triblöcke im Unterschied zu AB Diblöcken verwenden sind Poly(α -hydroxycarbonsäure)/Poly(oxyalkylen)polymere mit der chemischen Struktur:



worin a, b und m positive ganze Zahlen sind, R eine Ethylen- und/oder Propylengruppe mit der Einschränkung ist, dass R nicht ausschließlich eine Propylengruppe ist, wenn R' kein Poly(ethylenoxid) aufweist, R' ist eine C₂ bis C₁₂, bevorzugt eine C₂ bis C₈ Alkylengruppe, eine Cycloalkyl- oder eine Cycloalkyl aufweisende Gruppe, eine Aryl- oder eine Aryl aufweisende Gruppe, 4,4'-Diphenylmethan, Toluol, Naphthalin, 4,4'-Dicyclohexylmethan, Cyclohexyl, 3,3'-Dimethylphenyl, 3,3'-Dimethyl-diphenylmethan, 4,4'-Xylylen, 3,5,5-Trimethylcyclohexyl, 2,2,4-Trimethylhexamethylen, T-phenylen oder eine Poly(ethylenoxid) aufweisende oder Poly(ethylenoxid) reiche Kette und R₁ ist H oder CH₃. In bevorzugten Ausführungen sind die Zahlen a und b gleich. In diesen bevorzugten Polymeren werden Triblöcke bevorzugt vor Diblöcken verwendet.

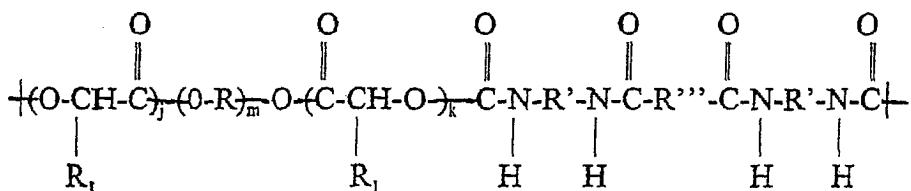
[0072] Zusätzlich bevorzugte Polymere zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung als Filme oder andere vorgeformte Strukturen, welche ABA Triblöcke im Unterschied zu AB Diblöcken verwenden, umfassen solche der folgenden Struktur:



worin x, y und m positive ganze Zahlen sind, R eine Ethylen- und/oder Propylengruppe ist, mit der Bedingung, dass R nicht ausschließlich eine Propylengruppe ist, wenn R'' kein Poly(ethylenoxid) aufweist, R₁ ein Wasserstoff oder eine Methylgruppe ist, R'' eine C₂ bis C₁₂, bevorzugt eine C₂ bis C₈ Alkylengruppe oder eine Hydroxyl oder Carbonsäure substituierte Alkylengruppe, ein Alken, ein Cycloalkyl, eine Hydroxyl oder Carbonsäure aufweisende Cycloalkyl- oder Cycloalkyl enthaltende Gruppe, eine Aryl oder Aryl enthaltende Gruppe oder eine Poly(ethylenoxid) aufweisende Polyoxyalkylenkette, eine Poly(ethylenoxid)-co-poly(propylenoxid)- oder andere Poly(ethylenoxid) reiche Kette ist. Bevorzugt ist R'' eine C₂ bis C₄ Alkylengruppe, R eine Ethylengruppe und R₁ ein CH₃. Die Zahlen x und y sind vorzugsweise gleich.

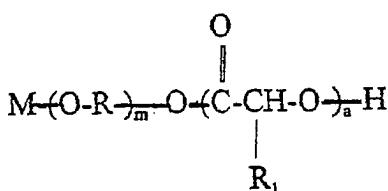
[0073] Das Teilstück O=C-R''-C=O kann von einer Anzahl von Di- und Tricarbonsäuren wie z. B. Citronensäure, Äpfelsäure und Weinsäure neben einer Anzahl anderer wie z. B. Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, 2,3-Dimethylbernsteinsäure, Glutarsäure, 3,3-Dimethylglutarsäure, 3-Methyladipinsäure, Adipinsäure, Pimelinsäure, Suberinsäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, 1,9-Nonandicarbonsäure, 1,10-Decandicarbonsäure, 1,11-Undecandicarbonsäure, 1,12-Dodecandicarbonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Diglycolsäure, Hydroxymuconsäure, und andere einschließlich Äquivalente dieser Säuren hergeleitet werden. Diese Di- und Tricarbonsäuren können zur Kettenverlängerung oder Kupplung der AB-Diblöcke oder ABA-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.

[0074] Andere Ausführungsbeispiele von Polymerzusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung haben die nachfolgende allgemeine Struktur:



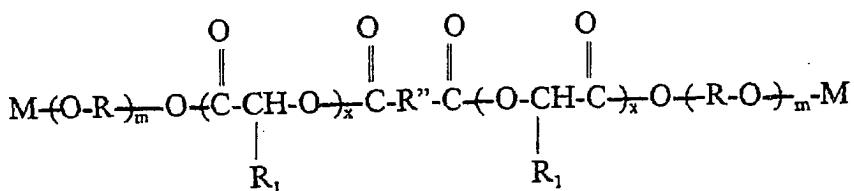
worin j, k und m positive ganze Zahlen sind, R eine Ethylen- und/oder Propylengruppe ist mit der Ausnahme, dass R nicht ausschließlich eine Propylengruppe ist, wenn R' und R''' kein Poly(ethylenoxid) aufweisen, R' eine C₂ bis C₁₂, bevorzugt eine C₂ bis C₈ Alkylengruppe, eine Cycloalkyl oder Cycloalkyl aufweisende Gruppe, eine Aryl oder Aryl aufweisende Gruppe, 4,4'-Diphenylmethan, Toluol, Naphthalin, 4,4'-Dicyclohexylmethan, Cyclohexyl, 3,3'-Dimethylphenyl, 3,3'-Dimethyl-diphenylmethan, 4,6'-Xylylen, 3,5,5-Trimethylcyclohexyl, 2,2,4-Trimethylhexamethylen, P-phenylen oder eine Poly(ethylenoxid) enthaltende oder Poly(ethylenoxid) reiche Kette ist, R''' eine Polyoxyalkylenkette bestehend aus Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-co-poly(propylenoxid) oder anderen Poly(ethylenoxid) reichen Ketten ist oder ein Diol, Diamin oder eine Dicarbonsäure (ein OH, NH₂, oder COOH terminiertes Molekül, welches mit Isocyanat reagieren kann, in bestimmten Ausführungsbeispielen wenigstens ein C=C enthaltendes Molekül aufweist) oder ein ABA Triblock ist, in welchem A eine Polyester-einheit ist und B ein Diol, Diamin, Dicarbonsäure oder eine Poly(oxyalkylen) enthaltende oder Poly(oxyalkylen) reiche Kette ist und R₁ ein H oder CH₃ ist. Beispiele für solche Verbindungen sind OH-terminierte Diolmoleküle wie Ethylenglykol, Butandiol, OH-terminierte Polycaprolactonketten mit einem Molekulargewicht von einigen Hundert bis zu einigen Tausend oder mehr (4000 +), Poly(propylenoxid) ebenfalls in einem Molekulargewichtsbereich von einigen Hundert bis einigen Tausend oder mehr (4000 +), OH-terminierte Ester oder Oligoester wie beispielsweise OH-terminierte Poly(ethylensuccinate) oder Poly(hexamethyleneadipate) oder polyfunktionale Diole wie Citronensäure oder Weinsäure (die meisten enthalten 2 OH-Gruppen, welche mit Isocyanaten reagieren können und 2 Carbonsäuregruppen, welche in carboxylierter Form zur Verbesserung der allgemeinen Hydrophilie der Zusammensetzung dienen und so zur Bereitstellung eines Materials mit einer pH-abhängigen Wasserlöslichkeit dienen). Zusätzliche Beispiele solcher Verbindungen sind Amin aufweisende Verbindungen (bevorzugt Diamine) wie Ethyldiamin, Hexamethylendiamin, Aminosäuren wie Lysin (wo bei zwei Amingruppen unter Zurücklassung einer nicht reagierten Carbonsäuregruppe miteinander reagieren) und Oligopeptide mit zwei reaktiven Amingruppen. Beispiele für difunktionale Carbonsäuren enthaltende Verbindungen sind neben anderen Oxalsäure, Succinsäure, Maleinsäure, Adipinsäure, Sebacinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, COOH-terminierte Polycaprolactone, COOH-terminierte Polyester oder Oligoester wie COOH-terminierte Poly(ethylensuccinate) oder Poly(hexamethyleneadipate). Weitere Beispiele solcher Verbindungen sind C=C enthaltende Gruppen wie Fumarsäure (trans) und Maleinsäure (cis), welche mit Diisocyanaten über ihre COOH-Gruppen reagieren können, wobei nicht abreaktierte Doppelbindungen zurückbleiben, welche für weitere Reaktionen unter unterschiedlichen Mechanismen zur Verfügung stehen. Bevorzugter ist R' eine Hexamethylengruppe (C₆ Alkylengruppe), R ist eine Ethylengruppe, R''' ist ein Poly(ethylenoxid) und R₁ ist CH₃. Die Zahlen j und k sind vorzugsweise gleich.

[0075] Die vorliegende Erfindung betrifft auch Zusammensetzungen zur Verwendung bei der Verminderung oder Verhinderung von Adhäsionen bei einem Patienten, welche Polymere mit der folgenden chemischen Struktur aufweisen:



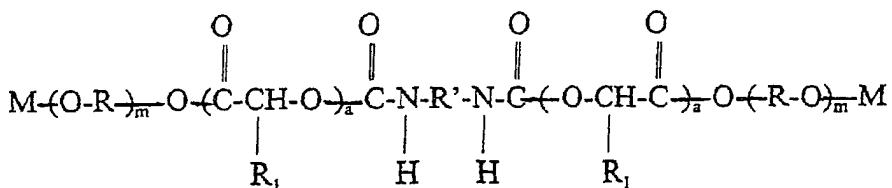
wobei m und a positive ganze Zahlen sind, R eine Ethylengruppe und/oder eine Propylengruppe ist, mit der Voraussetzung, dass R nicht ausschließlich eine Propylengruppe ist, R₁ ein H oder CH₃ ist und M eine nicht-reaktive Gruppe ist, vorzugsweise eine Gruppe ausgewählt aus einer C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe, einer Arylgruppe, einer Aralkylgruppe oder einer substituierten C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe, Arylgruppe, Aralkylgruppe oder einer Schutzgruppe. Bevorzugt ist R₁ ein CH₃.

[0076] Die vorliegende Erfindung betrifft darüber hinaus Zusammensetzungen zur Verminderung oder Verhinderung von Adhäsionen bei Patienten, welche Polymere der nachfolgenden chemischen Struktur aufweisen:



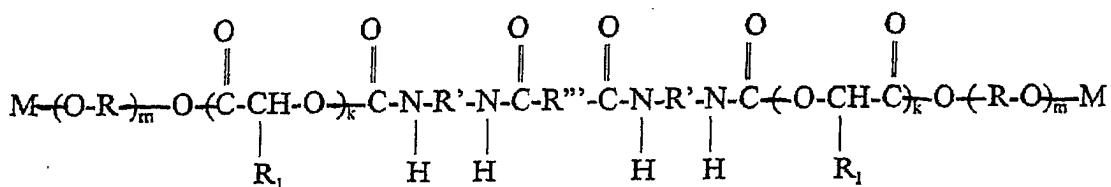
worin m und x positive ganze Zahlen sind, R eine Ethylen- und/oder Propylengruppe ist, mit der Ausnahme, dass R nicht ausschließlich eine Propylengruppe ist, wenn R'' kein Poly(ethylenoxid) aufweist, M eine nicht reaktive Gruppe ist, R'' eine C₂ bis C₁₂ Alkylengruppe oder eine Hydroxyl oder Carbonsäure substituierte Alkylgruppe, eine Cycloalkyl, eine Hydroxyl-enthaltende Cycloalkyl oder eine Cycloalkyl enthaltende Gruppe, eine Aryl oder Aryl enthaltende Gruppe oder eine Polyoxoalkylenkette enthaltende Gruppe bestehend aus Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-co-poly(propylenoxid) oder eine Poly(ethylenoxid) reiche Kette ist, R₁ ein H oder ein CH₃ ist und M eine nicht reaktive Gruppe ist. Bevorzugt ist die nicht reaktive Gruppe eine C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine substituierte C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine Schutzgruppe und noch bevorzugter ist M Methyl oder Ethyl.

[0077] Die vorliegende Erfindung betrifft darüber hinaus eine Zusammensetzung zur Reduzierung oder Verhinderung von Adhäsionen in einem Patienten, welche Polymere mit der folgenden chemischen Struktur enthalten:



worin m und a positive ganze Zahlen sind, R eine Ethylen- und/oder Propylengruppe mit der Einschränkung ist, dass R nicht ausschließlich eine Propylengruppe ist, wenn R' kein Poly(ethylenoxid) enthält, M eine nicht reaktive Gruppe ist, R' ist eine C₂ bis C₁₂ Alkylengruppe, eine Cycloalkyl oder Cycloalkyl enthaltende Gruppe, eine Aryl- oder eine Aryl aufweisende Gruppe, 4,4'-Diphenylmethan, Toluol, Naphthalin, 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) aufweisende oder Poly(ethylenoxid) reiche Kette ist und R₁ ist H oder CH₃. Bevorzugt ist die nicht reaktive Gruppe eine C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine substituierte C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine Schutzgruppe und noch bevorzugter ist M Ethyl oder Methyl.

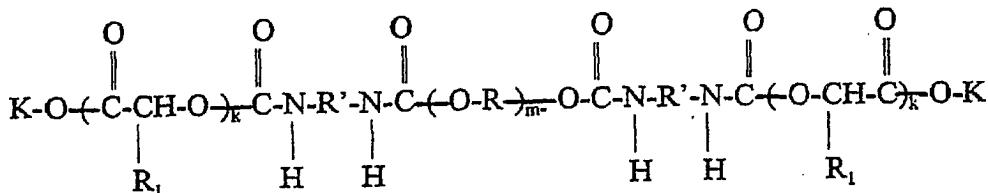
[0078] Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung einer Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments zur Verringerung oder Verhinderung von Adhäsionen bei einem Patienten, welche ein Polymer der nachfolgenden chemischen Struktur aufweist:



worin m und k positive ganze Zahlen sind, R eine Ethylen- und/oder Propylengruppe mit der Einschränkung ist, dass R nicht ausschließlich eine Propylengruppe ist, wenn R' und R''' kein Poly(ethylenoxid) aufweisen, R' eine C₂ bis C₁₂ Alkylengruppe, eine Cycloalkyl oder Cycloalkyl enthaltende Gruppe, eine Aryl oder Aryl enthaltende Gruppe, 4,4'-Diphenylmethan, Toluol, Naphthalin, 4,4'-Dicyclohexylmethan, Cyclohexyl, 3,3'-Dimethylphenyl, 3,3'-Dimethyldiphenylmethan, 4,6'-Xylylen, 3,5,5-Trimethylcyclohexyl, 2,2,4-Trimethylhexamethylen, P-phenylen oder eine Poly(ethylenoxid) aufweisende oder Poly(ethylenoxid) reiche Kette ist, R''' ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-co-poly(propylenoxid), einer Poly(ethylenoxid) reichen Kette, einem Diol, einem Diamin, einer Dicarbonsäure und einem ABA Triblock, wobei das Diol vorzugsweise ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus Ethylenenglycol, Butandiol, einem OH-terminierten Polycaprolacton, Poly(propylene glycol), einem OH-terminierten Polyester oder Oligoester, Weinsäure, das Diamin vorzugsweise ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus Ethylendiamin, Hexamethyldiamin, Aminosäure und Oligopeptiden und die Dicarbonsäure vorzugsweise ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus Succinsäure, Sebacinsäure, Adipinsäure, Äpfelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumar-

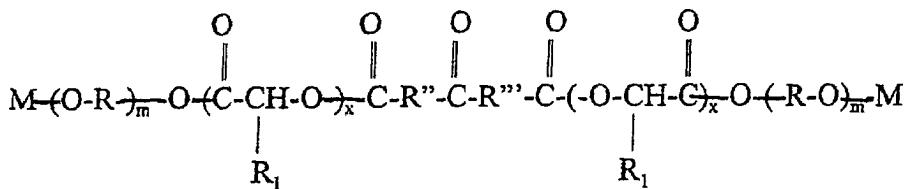
säure, COOH-terminierten Polycaprolactonen und COOH-terminierten Polyesteren oder Oligoestern, wobei A eine Polyesterseinheit ist und B ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-co-poly(propylenoxid), einer Poly(ethylenoxid) reichen Kette, einem Diol, einem Diamin und einer Dicarbonsäure, R₁ ein H oder ein CH₃ ist und M eine nicht reaktive Gruppe ist. Vorzugsweise ist die nicht reaktive Gruppe eine C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine substituierte C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine Schutzgruppe und M ist Methyl oder Ethyl.

[0079] Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung einer Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments zur Verringerung oder Vermeidung von Adhäsionen bei Patienten, welche ein Polymer der nachfolgenden chemischen Struktur aufweist:



worin m und k positive ganze Zahlen sind, R eine Ethylen- und/oder Propylengruppe mit der Einschränkung ist, dass R nicht ausschließlich Propylen ist, wenn R' kein Poly(ethylenoxid) enthält, R' eine C₂ bis C₁₂ Alkylgruppe, eine Cycloalkyl- oder eine Cycloalkyl aufweisende Gruppe, eine Aryl- oder eine Aryl aufweisende Gruppe, 4, 4'-Diphenylmethan, Toluol, Naphthalin, 4,4'-Dicyclohexylmethan, Cyclohexyl, 3,3'-Dimethylphenyl, 3,3'-Dimethyldiphenylmethan, 4,6'-Xylylen, 3,5,5-Trimethylcyclohexyl, 2,2,4-Trimethylhexamethylen, P-phenylen oder eine Poly(ethylenoxid) aufweisende oder Poly(ethylenoxid) reiche Kette ist und K jede Gruppe sein kann, welche sich aus einer Verbindung ableitet, die unfähig ist, eine Ringöffnungspolymerisation des Ausgangslactons zu initiieren. Bevorzugt ist K eine C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine substituierte C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine C=C enthaltende Gruppe. Bevorzugt ist K Methyl oder Ethyl.

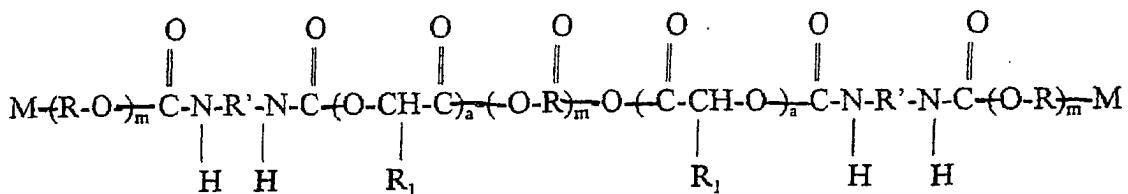
[0080] Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung einer Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments zur Verringerung oder Vermeidung von Adhäsionen bei Patienten, welche ein Polymer der nachfolgenden chemischen Struktur aufweist:



worin m und x positive ganze Zahlen sind, R eine Ethylen- und/oder Propylengruppe mit der Einschränkung ist, dass R nicht ausschließlich eine Propylengruppe ist, wenn R'' und R''' kein Poly(ethylenoxid) aufweisen, R₁ ein Wasserstoff oder eine Methylgruppe ist, R'' eine C₀ bis C₁₂ Alkylengruppe oder eine Hydroxyl oder Carbonsäure substituierte Alkylgruppe, eine Cycloalkyl, eine Hydroxyl-enthaltende Cycloalkyl oder Cycloalkyl enthaltende Gruppe, eine Aryl oder Aryl enthaltende Gruppe oder eine eine Polyoxyalkylenkette enthaltende Gruppe bestehend aus Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)co-poly(propylenoxid) oder eine Poly(ethylenoxid) reiche Kette ist, R''' ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-co-poly(propylenoxid), eine Poly(ethylenoxid) reiche Kette, einem Diol, einem Diamin, einer Dicarbonsäure und einem ABA Triblock, wobei das Diol vorzugsweise ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus Ethylenglycol, Butandiol, OH-terminierten Polycaprolactonen, Poly(propylenoxid), OH-terminierten Polyesteren oder Oligoestern und Weinsäure, das Diamin vorzugsweise ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus Ethylendiamin, Hexamethylendiamin, Aminosäuren und Oligopeptiden und die Dicarbonsäure vorzugsweise ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus Succinsäure. Sebacinsäure, Adipinsäure, Äpfelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, COOH-terminierten Polycaprolactonen und COOH-terminierten Polyesteren oder Oligoestern, wobei A eine Polyesterseinheit ist und B 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 Dicarbonsäure, R₁ ein H oder ein CH₃ ist und M eine nicht reaktive Gruppe ist. Vorzugsweise ist die nicht reaktive Gruppe eine C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine substituierte C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine Schutzgruppe und M ist Methyl oder Ethyl.

[0081] Weitere Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung betreffen eine Zusammensetzung zur Ver-

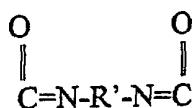
ringering oder Vermeidung von Adhäsionen bei Patienten, welche ein Polymer der nachfolgenden chemischen Struktur aufweist:



worin m und a positive ganze Zahlen sind, R eine Ethylen- und/oder Propylengruppe mit der Einschränkung ist, dass R nicht ausschließlich eine Propylengruppe ist, wenn R' kein Poly(ethylenoxid) aufweist, M eine nicht reaktive Gruppe ist, R' eine C₂ bis C₁₂ Alkylengruppe, eine Cycloalkyl oder Cycloalkyl enthaltende Gruppe, eine Aryl oder Aryl enthaltende Gruppe, 4,4'-Diphenylmethan, Toluol, Naphthalin, 4,4'-Dicyclohexylmethan, Cyclohexyl, 3,3'-Dimethylphenyl, 3,3'-Dimethyl-diphenylmethan, 4,6'-Xylylen, 3,5,5-Trimethylcyclohexyl, 2,2,4-Trimethylhexamethylen, P-phenylen oder eine Poly(ethylenoxid) aufweisende oder Poly(ethylenoxid) reiche Kette ist, M eine nicht reaktive Gruppe ist, R₁ ist H oder CH₃ ist. Bevorzugt ist die nicht reaktive Gruppe eine C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Aralkylgruppe oder Schutzgruppe und M ist Methyl oder Ethyl.

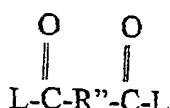
[0082] In unterschiedlichen Materialien gemäß der vorliegenden Erfindung, welche in vorgeformten oder nicht vorgeformten Materialien wie, neben anderen, Filmen, viskosen Lösungen, Suspensionen und Gelen enthalten sind, können die Polymere ABA Triblocke oder AB Diblocke, wie sie hierin beschrieben sind, aufweisen, welche kettenverlängert, gekuppelt oder kreuzvernetzt sein können, wobei wasserlösliche oder wasserdispersgierbare Kettenverlängerungsreagenzien über Kreuzvernetzungsreagenzien eingesetzt werden. In vielen bevorzugten Ausführungsbeispielen ist der B Block eines ABA Triblocks oder AB Diblocks hydrophil und besitzt eine hohe Kompatibilität mit Wasser, was bestimmten Polymerfilmen gemäß der vorliegenden Erfindung ermöglicht, eine große Menge von Wasser aufzunehmen oder in Wasser gelöst zu werden, wobei es der in den unterschiedlichen Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung verwendete hydrophile Kettenverlängerer oder Kuppler ist, welcher die hydrophoben oder hydrophilen B Blöcke nutzt, welche die Bereitstellung dieser Polymerzusammensetzungen in wässrigen Lösungen ermöglicht. Ebenfalls können in der vorliegenden Erfindung die ABA Triblocke und AB Diblocke bevorzugt nicht wasserlöslich sein (insbesondere beispielsweise im Fall von Filmen oder anderen Gesichtspunkten der Erfindung), obwohl unter einigen Aspekten der vorliegenden Erfindung, einschließlich Filmen oder anderen vorgeformten Strukturen und in viskosen Lösungen, Gelen, Dispersionen oder Sprays die Verwendung von ABA Triblocken oder AB Diblocken vorteilhaft ist, welche im wesentlichen wasserlöslich sind. Ein Fachmann auf dem Gebiet der Erfindung weiß wie Polymere gemäß der Lehre der vorliegenden Erfindung so zu modifizieren, dass die Formulierungen dem Behandlungszusammenhang maximal angepasst werden.

[0083] In der vorliegenden Erfindung finden die folgenden Kettenverlängerer oder Kupplungsreagenzien Verwendung bei der Herstellung von vopolymerisierten, nicht vorgeformten Polymeren wie Gelen und viskosen Lösungen, welche die gewünschten Eigenschaften hinsichtlich der Reduzierung oder Vermeidung von postoperativen Adhäsionen aufweisen:



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, Naphthalin, 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.

[0084] 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 aktiverter Estergruppen wie einer Tosylgruppe, Mesylgruppe oder verwandten aktivierten Gruppen hergestellt werden kann, ist. Es wird festgestellt, dass die Disäuren gemäß dieses Gesichtspunktes der vorliegenden Erfindung auch als B-Blöcke in bestimmten ABA-Triblocken und AB-Diblocken gemäß der vorliegenden Erfindung Verwendung finden können.

[0085] Es wird darauf hingewiesen, daß bei der Auswahl der ABA-Triblocke oder AB-Diblocke 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 B-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 Triblocke und Diblocke, wie sie in Filmanwendungen gemäß der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden, auch vorteilhaft in viskosen Lösungen/Gelanwendungen eingesetzt werden.

[0086] 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 Lösungen 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 Polyalkylenoxydgruppe 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 ABA-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.

[0087] 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 erfindungsgemäß 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.

[0088] Exemplarische bioaktive Reagenzien, die durch die Methode gemäß der vorliegenden Erfindung eingebracht werden können, sind z. B. Anticoagulanzien 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, Indometazin, Ketorolac, 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.

[0089] Neben den oben genannten Reagenzien, die allgemein günstige pharmakologische Eigenschaften bezüglich der Förderung der Wundheilung, Reduzierung von Infekten oder andererseits Reduzierung der Wahr-

scheinlichkeit 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.

[0090] 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

[0091] Grundsätzlich erfolgt die Synthese der vorliegenden Polymere durch eine erste Synthese eines ABA-Triblocks oder eines AB-Diblocks. In dieser allgemeinen Reaktion wird eine zuvor vorbereiteter Poly(oxoalkylen) B-Block (welcher aus einem Ausgangs-Diol und einem Überschuss eines geeigneten Epoxides in Abhängigkeit der gewünschten Länge des Blocks gewonnen oder synthetisiert werden kann) mit Hydroxycarbonsäure oder ihrem zyklischen Dimer umgesetzt, um einen niedermolekularen ABA-Triblock oder AB-Diblock zu gewinnen. Grundsätzlich reagiert der Poly(oxyalkylen)-Block, welcher allgemein an den Endstellen mit einer Hydroxylgruppe versehen ist oder im Fall eines AB-Diblocks an einem Ende mit einer Hydroxylgruppe und am anderen Ende mit einer nicht reaktiven Gruppe versehen ist, mit der Hydroxycarbonsäure oder ihrem zyklischen Dimer zu einem ABA-Triblock oder einem AB-Diblock mit einer Hydroxylgruppe oder einer anderen Gruppe oder Gruppen an der Endstellen.

[0092] Nachdem der ABA-Triblock oder 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.

[0093] Grundsätzlich wird während dieser ersten Stufe der Reaktion, in welcher der niedrig molekulargewichtige ABA-Triblocks oder AB-Diblock geformt werden, das Gesamt molekulargewicht und die Länge der unterschiedlichen Segmente durch das Molekulargewicht des zur Initiierung der Reaktion gewählten Poly(oxyalkylen)-Block und der Anzahl an Mol Hydroxycarbonsäure, deren zyklischen Dimer oder verwandten Verbindungen die mit dem Poly(oxyalkylen)-Block reagieren und dem Katalysator und den unterschiedlichen Reaktionsbedingungen wie Temperatur und Reaktionszeit bestimmt. Hiernach ist der ABA-Triblock oder der AB-Diblock kettenverlängert, gekuppelt und/oder kreuzvernetzt und bildet ABA-Triblöcke oder AB-Diblöcke aufweisende Polymere.

[0094] 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 ABA-Triblöcken oder AB-Diblöcken mit einer relativ engen Molekulargewichtsverteilung und einer niedrigen Polydispersität.

[0095] 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 ABA-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 Hexamethylendiisocyanat zur Reaktion gebracht.

[0096] Die Synthese des ABA-Triblocks oder AB-Diblocks wird vorzugsweise durch einen Ringöffnungsme-

chanismus 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 Zinknoktat initiiert wird. Bei einem ABA Typ Triblock oder AB Typ Diblock, der an diesem Punkt hergestellt wird, ist das Molekulargewicht eine Funktion sowohl vom Molekulargewicht des zentralen B-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 ABA-Triblocks oder AB-Diblocks wird das letztendliche Polymer vorzugsweise durch Kettenverlängerung der hydroxylterminierten Triblocke mit difunktionalen Reaktanten wie Isocyanaten, am bevorzugtesten Hexamethyldiisocyanat, erhalten.

[0097] Die chemischen und physikalischen Eigenschaften der unterschiedlichen Polymere variieren als Funktion der unterschiedlichen Parameter, wobei das Molekulargewicht des PEG und PLA Segments entlang des Rückgrates von besonderer Wichtigkeit ist.

[0098] 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 ($P = 1,3$ bis $1,4$ oder besser) auf; und
4. Der Triblock oder Diblock beinhaltet wenig oder kein Homopolymer.

Herstellung von Adhäsionsbarrierenstrukturen

[0099] 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

[0100] 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 suspenziert 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.

[0101] 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

Beispiel 1

Auswirkung von Polymerfilmen auf die Adhäsion

[0102] Die Zielsetzung dieses Experimentes war es, die Effizienz von EO/LA Filmen (Verhältnisse 2,5, 3,3 und 4,0) gegenüber der Ausbildung von Adhäsionen im Kaninchenmodell bei der Adhäsionsbildung zwischen Seitenwand und Darm zu untersuchen.

Materialien und Verfahren

Tiere

[0103] 20 weibliche Neuseeland-Karnickel, 2,4 bis 2,7 kg, wurden ausgewählt und vor der Verwendung zwei Tage unter Quarantäne gesetzt. Die Hasen wurden unter einem 12:12 Licht: Dunkelheitzyklus gehalten, mit einem Futter und Wasserzugriff.

Synthese der Materialien

[0104] Die Synthese der Polymere kann wie folgt zusammengefaßt werden:

1. Der ABA Triblock wurde wie folgt synthetisiert:

[0105] Polyethylenglycol (MW = 6000) wurde im Vakuum über Nacht bei 80° getrocknet. Danach wurde das PEG auf Raumtemperatur abgekühlt und das Vakuum durch Fluten mit trockenem Stickstoff durch das System unterbrochen und anschließend Milchsäure in einer entsprechenden Menge zugesetzt (abhängig von der Menge des gewünschten A Blocks). Die Mischung aus PEG und Milchsäure wurde in Ölbad bei 140° C für zwei bis drei Minuten gebracht, (was im allgemeinen zur Homogenisierung des Systems notwendig war), Zinnktoat wurde zugesetzt (das Katalysator/Milchsäure Mol Verhältnis betrug 1/400). Die Mischung wurde anschließend mit Stickstoff für fünf Minuten gespült, wonach der Stickstoff entfernt wurde und das PEG und Milchsäure enthaltende Gefäß verschlossen und für zwei Stunden bei 140° C im Ölbad gerührt wurde. Am Ende einer Zweistundenperiode wurde die Mischung dem Ölbad entnommen, abgekühlt, in Chloroform gelöst und in Äther ausgefällt. Das Präzipitat wurde gesammelt und über Nacht im Vakuum bei 50° getrocknet. Es wurde danach in Choroform gelöst und das Chloroform entfernt, um einen Film von ungefähr 10 mil Dicke auszubilden.

2. Das Polymer wurde wie folgt synthetisiert:

[0106] Die Synthese des Polymers wurde durch Kettenverlängerung der ABA Triblocke mittels Umsetzung ihrer hydroxylterminierten Gruppen mit Diisocyanaten, typischerweise Hexamethylendiisocyanat (HDI) vervollständigt. Der erhaltene Triblock wurde bei 80° C im Vakuum für zwei Stunden getrocknet. Nach dieser Zweistundenperiode wurde das Vakuum durch Fluten mit Stickstoff im selben System unterbrochen und eine minimale Menge an trockenem Dioxan wurde zur Lösung des Triblocks zugesetzt. Die benötigte Menge an Katalysator wurde in Dioxan (ungefähr 5 ml) gelöst und dem Triblock zugesetzt. 15 ml trockenen Dioxans wurden in einen Scheidetrichter gegeben und die benötigte Menge HDI zugesetzt (das molare HDI: Katalysatorverhältnis betrug 5:1 und das HDI ist in 7 % molaren Überschuß mit Bezug auf den Triblock zugesetzt worden – das typische molare Triblock-HDI-Katalysatorverhältnis ist daher 1,0:1,07:0,2.). Nachdem der Triblock vollständig gelöst war, wurde die HDI-Lösung tropfenweise (über einen Zeitraum vom 30 Minuten) der Triblock-Lösung zugesetzt. Es wurde ein Rückflußkübler auf den Reaktionskolben aufgesetzt, um einen Verlust an Dioxan zu verhindern und die Reaktion wurde für 2,5 Stunden fortgesetzt. Nach 2,5 Stunden wurde die Reaktion dem Ölbad entnommen, abgekühlt und die Polymerlösung in Äther ausgefällt. Das ausgefällte Polymer wurde gesammelt und über Nacht bei 50° getrocknet. Das Material wurde anschließend in Chloroform gelöst und das Chloroform verdampft (Raumtemperatur über Nacht gefolgt von 5 Stunden unter Vakuum bei 40° C), um einen Film von ungefähr 10 mil Dicke auszubilden. Die letztendlich in diesem Experiment eingesetzten Polymere hatten ein EO/LA Verhältnis von 2,5, 3,3 und 4,0.

[0107] Materialien: Die oben erhaltenen Filme wurden in den folgenden Experimenten verwendet. Die verwendeten Nähfaden waren die folgenden: 6-0 Prolene (Ethicon, Raritan, NJ) wurde zur Befestigung des Films am Einsatzort benutzt und 3-0 beschichtetes Dexon II Nahtgarn (Davis and Geck, Manati, PR) wurde zum Verschluß des Peritoneums und der Haut eingesetzt.

[0108] Seitenwandmodell: Die Hasen wurden mit einer Mischung aus 55 mg/kg Ketaminhydrochlorid und 5 mg/kg Rompun intramuskulär anästhesiert. Nach einer Vorbereitung zum sterilen chirurgischen Eingriff wurde eine Mittellinienlaparotomie durchgeführt. Der Blinddarm und Darm wurden entnommen und Fingerdruck wurde ausgeübt, um subserosale Blutungen auf allen Oberflächen hervorzurufen. Der verletzte Darm wurde dann leicht mit einer 4" 4 × 4 lagigen sterilen Gaze angerauht bis punktuelle Blutungen zu beobachten waren. Der Blinddarm und der Darm wurden anschließend in ihre normale anatomische Form zurückgeführt. Eine 3 × 3 cm² große Fläche des Peritoneums und des Transversus Abdominusmuskels wurden an der rechten lateralen abdominalen Wand entfernt. Der hergestellte Film (siehe unten) wurde mittels 6-0 Prolene an sechs Seiten an dieser Stelle angenäht (an jeder Ecke und in der Mitte von zwei Seiten des Films). Nach 31 bis 32 Tagen wurden die Karnickel getötet und die prozentuale Fläche der Seitenwandverletzungen, die Adhäsionen aufwiesen wurde bestimmt. Zusätzlich wurde die Zähigkeit der Adhäsionen nach dem folgenden System ermittelt:

- 0 = keine Adhäsionen
- 1 = milde, leicht ablösbare Adhäsionen
- 2 = moderate Adhäsionen, nicht ablösbar, zerreißen keine Organe
- 3 = dichte Adhäsionen, nicht ablösbar, zerreißen Organe beim Entfernen

[0109] Eine Reduzierung sowohl der Fläche als auch der Zähigkeit der Adhäsionen wurde als vorteilhaft eingeschätzt.

[0110] Herstellung des Films: Der Film wurde bei Raumtemperatur in einem Exekator bis zum Tag des chirurgischen Eingriffs gelagert. Am Tag des chirurgischen Eingriffs wurde der Film in 3 cm × 3 cm unter sterilen Konditionen zerschnitten. 10 bis 12 Minuten vor dem Platzieren wurde der Film in steriles doppelt destilliertes Wasser zur Hydratation eingebbracht. Während der Hydratation änderte sich der Film von matt zu klar und nahm an Größe proportional zum EO/LA Verhältnis zu (je größer das Verhältnis desto größer die Zunahme). Anschließend wurde der Film mit einer Phosphatpuffersalzlösung (pH 7,4) gespült, um die Isotonie der Oberfläche herzustellen. Kurz vor dem Platzieren wurde der Film auf sterile Gaze gelegt, um überflüssige Feuchtigkeit zu entfernen.

[0111] Ergebnis: Während des frühen postoperativen Intervalls starben zwei Karnickel. Übereinstimmend erhielten beide den Film mit dem 3,3 Verhältnis. Eine postmortale Untersuchung zeigte keine Ungewöhnlichkeiten und der Tod wurde chirurgischen Problemen zugeschrieben. Es wurden keine intraperitonealen Entzündungen beobachtet.

[0112] Ein Hase der Gruppe, welche einen Film mit dem Verhältnis 2,5 erhalten hatte, wurde nach 13 Tagen getötet. Im Operationsfeld war Material anwesend (Identität unbekannt). Ein Hase der Gruppe, welche einen Film mit dem Verhältnis 4,0 erhalten hatte, starb 24 Tage nach dem chirurgischen Eingriff. Es wurde in der Nekropsie kein Grund für diesen Tod gefunden.

[0113] Einen Monat nach dem chirurgischen Eingriff wurden die verbleibenden Karnickel getötet und der Grad der Adhäsionsbildung bestimmt (Tabelle 1). Während des chirurgischen Eingriffs waren fünf Karnickel Kontrollproben. Wie auch immer wurden bei der Nekropsie sechs Karnickeln Kontrollnummern gegeben und zwei Karnickel hatten die gleiche Nummer (1-2 am Tag des chirurgischen Eingriffs). Eine Nummer aus der Gruppe, die einen Film mit dem Verhältnis 4,0 hatte, wurde vermisst (2-1 des Tags des chirurgischen Eingriffs). Von den Karnickeln, die als Kontrollproben bestätigt wurden (4 von 6) hatten drei Adhäsionen (einer mit 80 % und zwei mit 100 % der Flächen der Seitenwandverletzungen mit Adhäsionen). In all diesen Karnickeln war die Zähigkeit der Adhäsion 3+. Alle Karnickel, bei welchen Filme während des chirurgischen Eingriffs platziert wurden, zeigten keine Adhäsionen bei der Nekropsie. Von den zwei Karnickeln mit der gleichen Nummer hatte einer 100 % der Seitenwandverletzungsfläche bedeckt mit 3+ Adhäsionen und der andere hatte keine Adhäsionen an der Verletzungsseite.

[0114] Die Filme, welche aus unterschiedlichen EO/LA Verhältnissen hergestellt wurden, zeigten eine hohe Effektivität bei der Reduktion der Adhäsionsbildung. In den Kontrollkarnickeln, welche die chirurgischen Eingriffe und die Nähte in den gleichen Mustern wie die behandelten Karnickel hatten, hatte der überwiegende Teil (60 %, 75 % oder 80 % abhängig vom Einschluß der fehlmarkierten Karnickel) die Ausbildung von starken kohesiven Adhäsionen an der Stelle der Seitenwandverletzung. Bei den Karnickeln, welche bestätigterweise Filme erhielten, zeigten alle Karnickel keine Adhäsionen an den Stellen der Adhäsionsbildung. Nach zwei Wochen und danach erschien die verletzte Stelle vollkommen abgeheilt.

Tabelle 1. Bereiche der Adhäsionsbildung an den Stellen von Seitenwandverletzungen

% betroffene Fläche

	0	1-25	26-50	51-75	76-100
Behandlung					
chirurgische Kontrolle n=4	20*				75
EO/LA Verhältnis 2,3 n=4	100	0	0	0	0
EO/LA Verhältnis 3,3 n=3	100	0	0	0	0
EO/LA Verhältnis 4,0 n=3	100	0	0	0	0

* Eins von 5 Tieren hatte keine Adhäsionen.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments zur Reduzierung oder Verhinderung von Anhaftungen in Patientengewebe, welches Gegenstand einer Gewebeverletzung war und das Risiko der Bildung von Anhaftungen aufweist, wobei die Zusammensetzung eine vorpolymerisierte Polymerverbindung aufweist, aufweisend kettenverlängerte, gekuppelte oder kreuzvernetzte Poly(ester)/poly(oxyalkylen) ABA Triblockpolymere oder AB Diblockpolymere, worin A eine Polyesterseinheit ist und B eine Polyoxyalkylenpolymereinheit ist, und in welcher die Polymerzusammensetzung ein EO/LA Verhältnis im Bereich von ungefähr 0,1 bis ungefähr 100 aufweist.

2. Verwendung einer Zusammensetzung zur Herstellung eines Medikaments zur Reduzierung oder Verhinderung von Anhaftungen in Geweben, welche Gegenstand einer Gewebsverletzung waren und das Risiko der Bildung von Anhaftungen in einem Patienten aufweisen, wobei die Zusammensetzung kettenverlängerte, gekuppelte oder kreuzvernetzte ABA Triblockpolymere oder AB Diblockpolymere aufweist, in welchen A ein aliphatischer Polyester und B eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Diol, einem Diamin und einer Dicarbonsäure sind, wobei das ABA Triblockpolymer oder das AB Diblockpolymer kettenverlängert, gekuppelt oder kreuzvernetzt sind mit einer Menge wenigstens einer Poly(ethylenoxid) aufweisenden Verbindung, welche ausreichend ist, ein EO/LA Verhältnis der Polymerzusammensetzung zu erzeugen, welches im Bereich zwischen ungefähr 0,1 und ungefähr 100 liegt.

3. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 2, wobei das Diol ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus Ethylenglykol, Butandiol, OH-terminierte Polycaprolaktone, Poly(propylenglykol), OH-terminierte Polyester oder Oligoester, Weinsäure; in welcher das Diamin ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Ethylendiamin, Hexamethylendiamin, Aminosäuren und Oligopeptide; und in welcher die Dicarbonsäure ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus Bernsteinsäure, Sebacinsäure, Adipinsäure, Äpfelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, COOH-terminierte Polycaprolaktone und COOH-terminierte Polyester oder Oligoester.

4. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Polyesterereinheit hergestellt wurde durch die Polymerisation eines Monomers ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Milchsäure, Lactid, Glykolsäure, Glykol, β -Propiolacton, ϵ -Caprolacton, δ -Glutarolacton, δ -Valerolacton, β -Butyrolacton, Pivalolacton, α,α -Diethylpropiolacton, Ethylencarbonat, Trimethylencarbonat, γ -Butyrolacton, 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 von α -Hydroxybuttersäure, α -Hydroxyvaleriansäure, α -Hydroxyisovaleriansäure, α -Hydroxycapronsäure, α -Hydroxy- α -ethylbuttersäure, α -Hydroxyisocapronsäure, α -Hydroxy- α -methylvaleriansäure, α -Hydroxyheptansäure, α -Hydroxystearinsäure, α -Hydroxylignocerinsäure, Salicylsäure und Mischungen dieser.

5. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der Polyester eine Poly(aliphatische Hydroxycarbonsäure) aufweist.

6. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüchen 1 bis 5, wobei der Polyester eine Poly(aliphatische α -Hydroxycarbonsäure) aufweist.

7. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei der Polyester durch Polymerisation einer aliphatischen Hydroxycarbonsäure oder eines Esters ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus L-Milchsäure, D,L-Milchsäure, Glykolsäure, L-Lactid, D,L-Lactid, Glykolid oder Mischungen dieser erhalten wird.

8. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 oder 4 bis 8, wobei das Poly(oxalkylen) polymer Poly(ethylenoxid) aufweist.

9. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 oder 4 bis 8, wobei das Poly(oxalkylen) polymer aus einem Poly(ethylenoxid) homopolymer oder einem Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid) Block Copolymer besteht.

10. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 und 4 bis 9, wobei der Polyester Einheiten einer aliphatischen Hydroxycarbonsäure oder eines korrespondierenden zyklischen dimeren Esters ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus L-Milchsäure, D,L-Milchsäure, Glykolsäure, L-Lactid, D,L-Lactid, Glykolid oder Mischungen dieser aufweist und das Poly(oxalkylen) polymer aus einem Poly(ethylenoxid) homopolymer oder einem Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid) Block Copolymer besteht.

11. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei das A-Blockpolymer eine Größe zwischen ungefähr 1 und 400 Carbonsäureeinheiten aufweist und das B-Blockpolymer eine varierende Größe von ungefähr 100 Da bis ungefähr 200000 Da aufweist.

12. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 und 4 bis 11, wobei das A-Blockpolymer Carbonsäureeinheiten aufweist, welche aus L-Lactid oder D,L-Lactid gewonnen wurden und das B-Blockpolymer aus Poly(ethylenoxid) besteht.

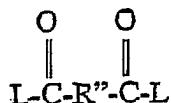
13. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 und 3 bis 12, wobei das A-Blockpolymer ungefähr 6 bis 30 Carbonsäureeinheiten lang ist und das B-Blockpolymer aus Poly(ethylenoxid) mit einem Molekulargewicht zwischen ungefähr 1500 und 10000 Da besteht.

14. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei die Zusammensetzung kettenverlängert ist oder mit einem Diisocyanat gekuppelt ist mit der allgemeinen Formel:



worin R' eine C₂ bis C₁₂ Alkylengruppe, ein Cycloalkyl oder eine Cykloalkyl aufweisende Gruppe, ein Aryl oder eine Aryl aufweisende Gruppe, 4,4'-Diphenylmethan, Toluol, Naphthalin, 4,4'-Dicyclohexylmethan, Cyclohexyl, 3,3'-Dimethylphenyl, 3,3'-Dimethyl-diphenylmethan, 4,6'-Xylylen, 3,5,5-Trimethylcyclohexyl, 2,2,4-Trimethylhexanmethylen, p-Phenylen oder eine Poly(ethylenoxid) enthaltende oder Poly(ethylenoxid) reiche Kette ist.

15. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei die Zusammensetzung kettenverlängert ist oder mit einer Verbindung gekuppelt ist der allgemeinen Formel:



worin R'' eine C₀ bis C₁₂ Alkylengruppe oder ein Hydroxyl oder eine Carbonsäure substituierte Alkylengruppe, ein Alken, ein Cycloalkyl, ein Hydroxyl oder eine Carbonsäure enthaltende Cycloalkyl- oder Cycloalkyl enthaltende Gruppe, ein Aryl oder eine Aryl enthaltende Gruppe oder eine eine Polyoxyalkylenkette enthaltende Gruppe bestehend aus Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid) oder Poly(ethylenoxid) reiche Ketten ist und L ein Hydroxyl, ein Halogenid ausgewählt aus Cl, I oder Br oder einer Estergruppe ist.

16. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 14 oder 15, wobei das Poly(oxyalkylen), wenn anwesend, Poly(ethylenoxid) aufweist.

17. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung AB Diblockpolymere aufweist.

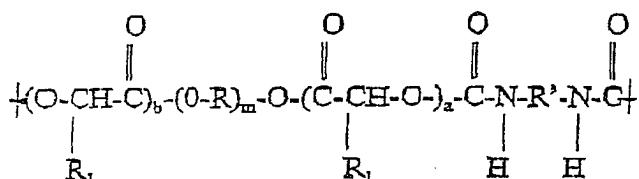
18. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 17, wobei das AB Diblockpolymer mit einer nicht reaktiven Gruppe abschließt.

19. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 18, wobei die nicht reaktive Gruppe ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus Alkyl, Aryl, Aralkyl, einem substituierten Alkyl, Aryl, Aralkyl und einer Schutzgruppe.

20. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, wobei die Zusammensetzung ABA Triblockpolymere aufweist.

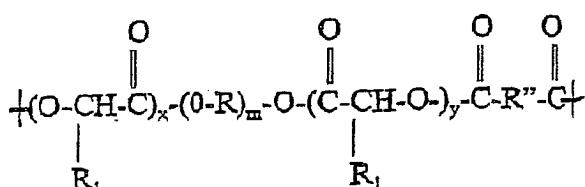
21. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20, wobei die Verbindung kreuzvernetzt ist.

22. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei die Polymerzusammensetzung die Struktur aufweist;



worin m, a und b positive ganze Zahlen sind, R eine Ethylengruppe und/oder Propylengruppe mit der Bedingung, daß R nicht ausschließlich eine Propylengruppe ist, wenn R' kein Poly(ethylenoxid) aufweist, R' eine C₂ bis C₁₂ Alkylengruppe, eine Cycloalkyl oder Cycloalkyl enthaltende Gruppe, eine Aryl oder eine Aryl enthaltende Gruppe, 4,4'-Diphenylmethan, Toluol, Naphthalin, 4,4'-Dicyclohexylmethan, Cyclohexyl, 3,3'-Dimethylphenyl, 3,3'-Dimethyl-diphenylmethan, 4,6'-Xylylen, 3,4,4-Trimethylcyclohexyl, 2,2,4-Trimethylhexanmethylen, p-Phenylen, oder eine Poly(ethylenoxid) enthaltende oder Poly(ethylenoxid) reiche Kette ist und R₁, H oder CH₃ ist.

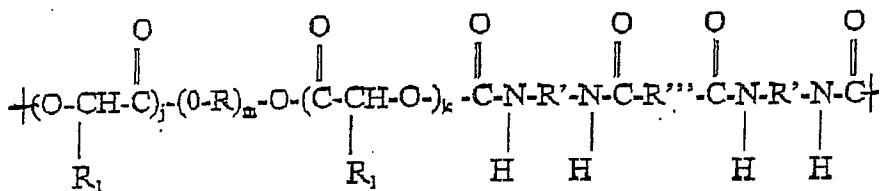
23. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei die polymere Zusammensetzung die chemische Struktur aufweist:



wobei m, x und y positive ganze Zahlen sind, R eine Ethylen- oder Propylengruppe ist mit der Bedingung, daß R nicht ausschließlich eine Propylengruppe ist, wenn R'' kein Poly(ethylenoxid) aufweist, R₁ ein Wasserstoff oder eine Methylgruppe ist, R'' eine C₀ bis C₁₂ Alkylengruppe oder eine Hydroxyl oder Carbonsäure substituierte Alkylgruppe, ein Cycloalkyl, ein Hydroxyl-enthaltendes Cycloalkyl, oder eine Cycloalkylenthaltende Gruppe, ein Aryl oder eine Aryl enthaltende Gruppe oder eine eine Polyoxyalkylenkette enthaltende Gruppe besteht.

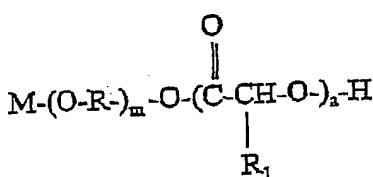
hend aus Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid) oder eine Poly(ethylenoxid) reiche Kette ist.

24. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei die polymere Zusammensetzung die chemische Struktur aufweist:



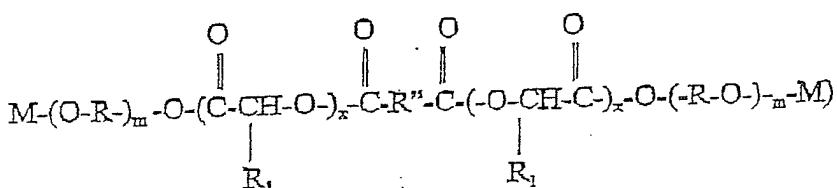
worin j, k und m positive ganze Zahlen sind, R eine Ethylen- oder Propylengruppe ist mit der Bedingung, daß R nicht ausschließlich eine Propylengruppe ist, wenn R' und R''' kein Poly(ethylenoxid) aufweisen, R' eine C₂ bis C₁₂ Alkylengruppe, ein Cycloalkyl oder Cycloalkyl enthaltende Gruppe, ein Aryl oder eine Aryl enthaltende Gruppe, 4,4'-Diphenylmethan, Toluol, Naphthalin, 4,4'-Dicyclohexylmethan, Cyclohexyl, 3,3'-Dimethylphenyl, 3,3'-Dimethyl-diphenylmethan, 4,6'-Xylylen, 3,5,5-Trimethylcyclohexyl, 2,2,4-Trimethylhexanmethylen, p-Phenylen oder eine Poly(ethylenoxid) enthaltende oder Poly(ethylenoxid) reiche Kette ist, R''' ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid), eine Poly(ethylenoxid)-reiche Kette, ein Diol, ein Diamin, eine Dicarbonsäure und ein ABA Triblockpolymer, worin A eine Polystereinheit und B ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-co-poly(propylenoxid), eine Poly(ethylenoxid)-reiche Kette, ein Diol, ein Diamin und eine Dicarbonsäure sind, und R₁ ein H oder CH₃ ist, wobei die Polymerzusammensetzung ein EO/LA Verhältnis im Bereich von ungefähr 0,1 bis ungefähr 100 aufweist.

25. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei die polymere Zusammensetzung die chemische Struktur aufweist:



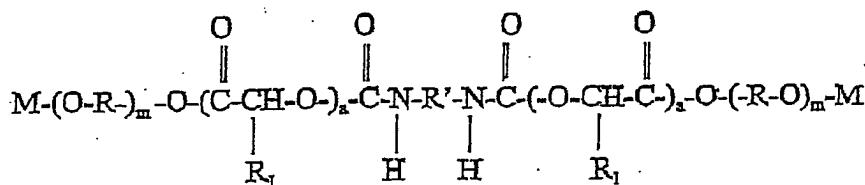
worin m und a positive ganze Zahlen sind, R eine Ethylengruppe oder eine Propylengruppe sind, mit der Bedingung, daß R nicht ausschließlich eine Propylengruppe ist, m eine nicht reaktive Gruppe ist und R₁ ein H oder CH₃ ist, wobei die Zusammensetzung ein EO/LA-Verhältnis im Bereich von ungefähr 0,1 bis ungefähr 100 aufweist.

26. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei die polymere Zusammensetzung die chemische Struktur aufweist:



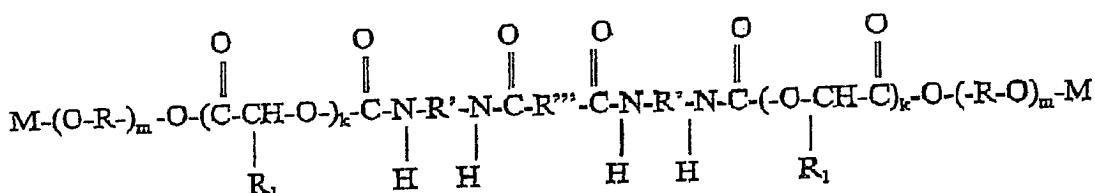
worin m und x positive ganze Zahlen sind, R ist eine Ethylen- oder Propylengruppe mit der Bedingung, daß R nicht ausschließlich eine Propylengruppe ist, wenn R'' kein Poly(ethylenoxid) aufweist, m ist eine nicht reaktive Gruppe, R'' ist eine Co bis C₁₂ Alkylengruppe oder eine Hydroxyl oder Carbonsäure substituierte Alkylgruppe, ein Cycloalkyl, ein Hydroxyl enthaltendes Cycloalkyl oder eine Cycloalkyl enthaltende Gruppe, ein Aryl oder eine Aryl enthaltende Gruppe, oder eine eine Polyoxyalkylenkette enthaltende Gruppe bestehend aus Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid), oder eine Poly(ethylenoxid)-reiche Kette ist, R₁ ein H oder CH₃ ist und M eine nicht reaktive Gruppe ist, wobei die Polymerzusammensetzung ein EO/LA Verhältnis im Bereich von ungefähr 0,1 bis ungefähr 100 aufweist.

27. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei die Polymerzusammensetzung die chemische Struktur aufweist:



worin m und n positive ganze Zahlen sind, R ist eine Ethylen- oder Propylengruppe mit der Bedingung, daß R nicht ausschließlich eine Propylengruppe ist, wenn R' kein Poly(ethylenoxid) aufweist, m eine nicht reaktive Gruppe ist, R' eine C₂ bis C₁₂ Alkylengruppe, ein Cycloalkyl oder eine Cycloalkyl enthaltende Gruppe, ein Aryl oder eine Aryl enthaltende Gruppe, 4,4'-Diphenylmethan, Toluol, Naphthalin, 4,4'-Dicyclohexylmethan, Cyclohexyl, 3,3'-Dimethylphenyl, 3,3'-Dimethyl-diphenylmethan, 4,6'-Xylylen, 3,5,5-Trimethylcyclohexyl, 2,2,4-Tri-methylhexanmethylen, p-Phenylen oder eine Poly(ethylenoxid) enthaltende oder Poly(ethylenoxid) reiche Kette ist und R₁ ein H oder CH₃ ist, wobei die Polymerzusammensetzung ein EO/LA Verhältnis im Bereich von ungefähr 0,1 bis ungefähr 100 aufweist.

28. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei die Polymerzusammensetzung die chemische Struktur aufweist:



worin m und k positive ganze Zahlen sind, R ist eine Ethylen- oder Propylengruppe mit der Bedingung, daß R nicht ausschließlich eine Propylengruppe ist, wenn R' und R'' kein Poly(ethylenoxid) aufweisen, R' eine C₂ bis C₁₂ Alkylengruppe, ein Cycloalkyl, oder eine Cycloalkyl enthaltende Gruppe, ein Aryl oder eine Aryl enthaltende Gruppe, 4,4'-Diphenylmethan, Toluol, Naphthalin, 4,4'-Dicyclohexylmethan, Cyclohexyl, 3,3'-Dimethylphenyl, 3,3'-Dimethyl-diphenylmethan, 4,6'-Xylylen, 3,5,5-Trimethylcyclohexyl, 2,2,4-Tri-methylhexanmethylen, p-Phenylen oder eine Poly(ethylenoxid) enthaltende oder Poly(ethylenoxid) reiche Kette ist, R''' ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid), eine Poly(ethylenoxid)-reiche Kette, ein Diol, ein Diamin, eine Dicarbonsäure oder ein ABA Triblockpolymer, worin A eine Polymereinheit ist und B ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid), eine Poly(ethylenoxid)-reiche Kette, ein Diol, ein Diamin und eine Dicarbonsäure, R₁ ein H oder CH₃ ist und M eine nicht reaktive ist, wobei das Polymer ein EO/LA Verhältnis im Bereich von ungefähr 0,1 bis ungefähr 100 aufweist.

29. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 22 bis 28, worin R₁ CH₃ ist.

30. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 22 bis 28, wobei m 4 bis ungefähr 5000 ist, R₁ CH₃ ist und R eine Ethylengruppe ist.

31. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 22 bis 28, wobei m ungefähr 30 bis ungefähr 230 ist, R₁ CH₃ ist und R eine Ethylengruppe ist.

32. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 22, 24, 27 oder 28, wobei R' eine C₆ Alkylengruppe ist.

33. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 22 bis 28, wobei R eine Ethylengruppe ist.

34. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 24, 26 oder 28, wobei R'' ein Poly(ethylenoxid) ist und ein Molekulargewicht im Bereich von ungefähr 200 Da bis ungefähr 10000 Da aufweist.

35. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 22, 24, 27 oder 28, wobei R' eine C₂ bis C₈ Alkylengruppe ist.

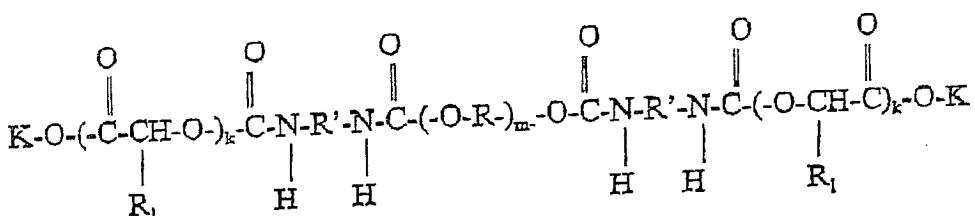
36. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 28, wobei das Diol ausgewählt ist aus einer

Gruppe bestehend aus Ethylenglykol, Butandiol, OH-terminiertem Polycaprolacton, Poly(propylenglykol), OH-terminiertem Polyester oder Oligoester, Weinsäure; das Diamin ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Ethylen diamin, Hexamethylendiamin, Aminosäuren und Oligopeptiden; und die Dicarbonsäure ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Bernsteinsäure, Sebacinsäure, Adipinsäure, Äpfelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, COOH-terminiertes Polycaprolacton und COOH-terminierten Polyester oder Oligoestern.

37. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 25 bis 28, wobei die nicht reaktive Gruppe eine C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine substituierte C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine Schutzgruppe ist.

38. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 25 bis 28, wobei M Methyl oder Ethyl ist.

39. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei die polymere Zusammensetzung die chemische Struktur aufweist:

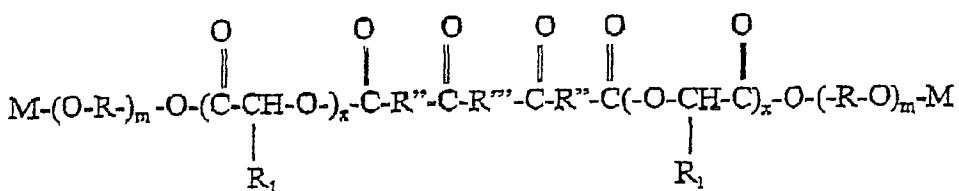


worin m und k positive ganze Zahlen sind, R eine Ethylen- oder Propylengruppe ist, mit der Bedingung, daß R nicht ausschließlich Ethylen ist, wenn R' kein Poly(ethylenoxid) aufweist, R' eine C₂ bis C₁₂ Alkylengruppe, ein Cycloalkyl oder eine Cycloalkyl enthaltende Gruppe, ein Aryl oder eine Aryl enthaltende Gruppe, 4,4'-Diphenylmethan, Toluol, Naphthalin, 4,4'-Dicyclohexylmethan, Cyclohexyl, 3,3'-Dimethylphenyl, 3,3'-Dimethyl-diphenylmethan, 4,6'-Xylylen, 3,5,5-Trimethylcyclohexyl, 2,2,4-Trimethylhexanmethylen, p-Phenylen oder eine Poly(ethylenoxid) enthaltende oder Poly(ethylenoxid) reiche Kette ist und K eine Gruppe ist, welche hergestellt wurde aus einer Verbindung, die nicht in der Lage ist, eine Ringöffnungspolymerisation eines Startlactons zu initiieren, wobei die polymere Zusammensetzung ein EO/LA Verhältnis im Bereich von ungefähr 0,1 bis ungefähr 100 aufweist.

40. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 39, wobei k eine C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine substituierte C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Aralkylgruppe, eine C=C – enthaltende Gruppe ist.

41. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 39 oder 40, wobei K Methyl oder Ethyl ist.

42. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei die Polymerzusammensetzung die chemische Struktur aufweist:



worin m und x positive ganze Zahlen sind, R eine Ethylen- oder Propylengruppe ist mit der Bedingung, daß R nicht ausschließlich eine Propylengruppe ist, wenn R'' und R''' kein Poly(ethylenoxid) aufweisen, R₁ ein Wasserstoff oder eine Methylgruppe ist, R'' eine C₂ bis C₁₂ Alkylengruppe oder eine Hydroxyl oder Carbonsäure substituierte Alkylgruppe, ein Cycloalkyl, ein Hydroxyl enthaltendes Cycloalkyl oder eine Cycloalkyl enthaltende Gruppe, ein Aryl oder eine Aryl enthaltende Gruppe, oder eine eine Polyoxoalkylenkette enthaltende Gruppe bestehend aus Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid) oder eine Poly(ethylenoxid)-reiche Kette ist, R''' ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-co-poly(propylenoxid), eine Poly(ethylenoxid)-reiche Kette, ein Diol, ein Diamin, eine Dicarbonsäure und einem ABA-Triblockpolymer, worin A eine Polyesterseinheit ist und B ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Poly(ethylenoxid), Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid), eine Poly(ethylenoxid)-reiche Kette, ein Diol, ein Diamin und eine Dicarbonsäure ist, R₁ H oder CH₃ ist und M eine nicht reaktive Gruppe ist, wobei die Polymer-

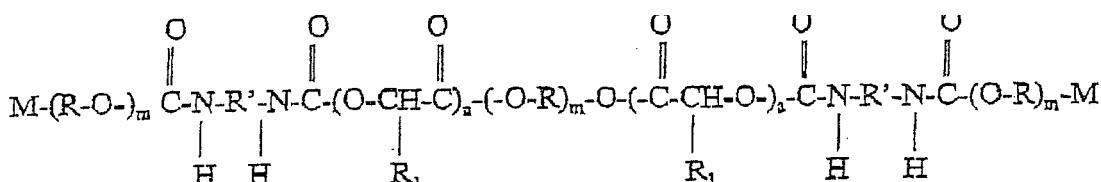
zusammensetzung ein EO/LA Verhältnis im Bereich von ungefähr 0,1 bis ungefähr 100 aufweist.

43. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 42, wobei das Diol ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Ethylenglykol; Butandiol, OH-terminiertes Polycaprolacton, Poly(propylenglykol), OH-terminierte Polyester oder Oligoester, Weinsäure; das Diamin ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Ethylen diamin, Hexamethylendiamin, Aminosäuren und Oligopeptiden; und die Dicarbonsäure ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Bernsteinsäure, Sebacinsäure, Adipinsäure, Äpfelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, COOH-terminiertes Polycaprolacton und COOH-terminierte Polyester oder Oligoester.

44. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 42 oder 43, wobei die nicht reaktive Gruppe eine C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine substituierte C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine Schutzgruppe ist.

45. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 42 bis 44, wobei M Methyl oder Ethyl ist.

46. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung die chemische Struktur aufweist:



worin m und a positive ganze Zahlen sind, R eine Ethylengruppe und/oder Propylengruppe ist, mit der Bedingung, daß R nicht ausschließlich eine Propylengruppe ist, wenn R' kein Poly(ethylenoxid) aufweist, M eine nicht reaktive Gruppe ist, R' eine C₂ bis C₁₂ Alkylengruppe, ein Cycloalkyl oder eine Cykloalkyl enthaltende Gruppe, ein Aryl oder eine Aryl enthaltende Gruppe, 4,4'-Diphenylmethan, Tolual, Naphthalin, 4,4'-Dicyclohexylmethan, Cyclohexyl, 3,3'-Dimethylphenyl, 3,3'-Dimethyl-diphenylmethan, 4,6'-Xylylen, 3,5,5-Trimethylcyclohexyl, 2,2,4-Trimethylhexamethylen, p-Phenyl en oder eine Poly(ethylenoxid) enthaltende oder Poly(ethylenoxid) reiche Kette ist, M eine nicht reaktive Gruppe ist, R₁ H oder CH₃ ist, wobei die Polymerzusammensetzung ein EO/LA Verhältnis aufweist, welches im Bereich zwischen ungefähr 0,1 und ungefähr 100 liegt.

47. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 46, wobei die nicht reaktive Gruppe eine C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine substituierte C₁ bis C₁₂ Alkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine Schutzgruppe ist.

48. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 46 oder 47, wobei M Methyl oder Ethyl ist.

49. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 48, wobei die Zusammensetzung in Form einer vorgeformten Struktur wie einem Film, einem Stab, einem Kügelchen, einem Schaum oder einem Ring oder einer Dispersion, Suspension, einem Gel, einer Flüssigkeit, einem Spray oder einer viskosen Lösung vorliegt.

50. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 49, wobei die Zusammensetzung des weiteren bioaktive Reagenzien enthält.

51. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 22, wobei a und b dieselbe Zahl sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen