



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 29 438 T2 2004.06.17**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 771 832 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 29 438.9**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 307 996.7**

(96) Europäischer Anmeldetag: **05.11.1996**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.05.1997**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **13.08.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **17.06.2004**

(51) Int Cl.7: **C08G 63/685**

**A61L 17/00, A61L 31/00, A61K 9/20**

(30) Unionspriorität:

**554011            06.11.1995        US**

**611529            05.03.1996        US**

(73) Patentinhaber:

**Ethicon, Inc., Somerville, N.J., US**

(74) Vertreter:

**BOEHMERT & BOEHMERT, 80336 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**DE, FR, GB, IT**

(72) Erfinder:

**Bezwada, Rao S., Whitehouse Station, US;**

**Jamiolkowski, Dennis D., Long Valley, US**

(54) Bezeichnung: **Mischungen von absorbierbaren Polyoxaestern die Amin und/oder Amido-Gruppen enthalten**

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

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

**Beschreibung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Polyoxaester, die Amine und/oder Amidogruppen enthalten und Gemische davon mit anderen Polymeren und weiter insbesondere chirurgische Produkte, die aus Polyoxaestern hergestellt sind, die Amine und/oder Amidogruppen enthalten und Gemische davon mit anderen Polymeren.

**Hintergrund der Erfindung**

[0002] Seit Carothers früher Arbeit in den 1920er und 1930er Jahren wurden die aromatischen Polyester, insbesondere Poly(ethylterephthalat), die kommerziell wichtigsten Polyester. Die Brauchbarkeit dieser Polymere hängt unmittelbar mit der versteifenden Wirkung der p-Phenylengruppe in der Polymerkette zusammen. Die Anwesenheit der p-Phenylengruppe im Rückgrat der Polymerkette führt zu hohen Schmelzpunkten und guten mechanischen Eigenschaften, insbesondere für Fasern, Filme und einige geformte Produkte. In der Tat wurde Poly(ethylterephthalat), das Polymer der Wahl für viele allgemeine Verbraucherprodukte, wie ein und zwei Liter Erfrischungsgetränkebehälter.

[0003] Verschiedene verwandte Polyesterharze wurden in den U.S. Patenten 4,440,922, 4,552,948 und 4,963,641 beschrieben, die versuchten, die Eigenschaften von Poly(ethylterephthalat) durch Ersetzen von Terephthalinsäure mit anderen verwandten Dicarbonsäuren, die Phenylengruppen enthalten, zu verbessern. Diese Polymere sind im allgemeinen so aufgebaut, die Gasdurchlässigkeit von aromatischen Polyestern zu verringern.

[0004] Andere aromatische Polyester wurden auch für spezielle Anwendungen entwickelt, wie zum Beispiel strahlungsstabile bioabsorbierbare Materialien. U.S. Patente 4,510,295, 4,546,152 und 4,689,424 beschreiben durch Bestrahlung sterilisierbare aromatische Polyester, die dazu verwendet werden können, um Nahtmaterialien und ähnliches herzustellen. Diese Polymere, wie zum Beispiel Poly(ethylterephthalat), weisen Phenylengruppen im Rückgrat der Polymere auf.

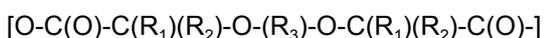
[0005] Jedoch wurde weniger über Forschung an aliphatischen Polyestern berichtet. Nach Carothers anfänglicher Arbeit an Polyestern wurden aliphatische Polyester im allgemeinen ignoriert, da geglaubt wurde, daß diese Materialien niedrige Schmelzpunkte und hohe Löslichkeiten aufwiesen. Die einzigen aliphatischen Polyestern, die ausführlich untersucht wurden, sind Polylactone, wie zum Beispiel Polylactid, Polyglycolid, Poly(p-dioxanon) und Polycaprolacton. Diese aliphatischen Polylactone wurden primär für bioabsorbierbare chirurgische Nahtmaterialien und chirurgische Vorrichtungen, wie zum Beispiel Klammern, verwendet. Obwohl Polylactone sich in vielen Anwendungen als brauchbar erwiesen haben, erfüllen sie nicht alle Bedürfnisse der medizinischen Gemeinschaft. Zum Beispiel lassen Filme von Polylactonen nicht leicht Wasserdampf hindurch, und sind daher nicht ideal für die Verwendung als Binden geeignet, bei denen die Durchlässigkeit von Wasserdampf gewünscht wäre.

[0006] Nur vor sehr kurzer Zeit gab es wieder ein erneutes Interesse an nicht-Lacton – aliphatischen Polyestern. U.S. Patent 5,349,028 beschreibt die Bildung von sehr einfachen aliphatischen Polyestern, basierend auf der Reaktion eines Diols mit einer Dicarbonsäure, um eine prä-Polymerkette zu bilden, die dann zusammengekoppelt wird. Diese Polyester werden zur Verwendung in Fasern und geformten Artikeln beworben, da diese Polyester bioabbaubar sind, nachdem sie zum Beispiel in einer Deponie eingegraben sind. Jedoch werden diese Materialien nicht als zur Verwendung in chirurgischen Vorrichtungen geeignet, beschrieben.

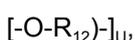
[0007] Es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine neue Klasse von aliphatischen Polyestern und Gemische davon zur Verfügung zu stellen, die in chirurgischen Vorrichtungen, wie zum Beispiel Nahtmaterial, geformten Vorrichtungen, Wirkstoffzufuhrmatrices, Beschichtungen, Gleitmitteln und ähnlichen verwendet werden können.

**Zusammenfassung der Erfindung**

[0008] Wir haben eine neue Klasse von synthetischen Polymermaterialien und Gemischen davon entdeckt, die dazu verwendet werden können, um chirurgische Vorrichtungen, wie zum Beispiel Nahtmaterialien, Nahtmaterialien mit daran angebrachten Nadeln, geformte Vorrichtungen, Wirkstoffzufuhrmatrices, Beschichtungen, Gleitmittel und ähnliches, herzustellen. Die Erfindung schlägt auch ein Verfahren zur Herstellung der Polymere und Gemische davon vor. Die aliphatischen Polyoxaester der vorliegenden Erfindung sind ein Polyester, umfassend eine erste divalente sich wiederholende Einheit der Formel I:



und eine zweite sich wiederholende Einheit, ausgewählt aus der Gruppe von Formeln bestehend aus: XIV



und gegebenenfalls eine dritte sich wiederholende Einheit mit einer Formel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:



und Kombinationen davon, worin  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Alkylgruppe sind, die 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält;  $R_3$  ist eine Alkyleneinheit, die von 2 bis 12 Kohlenstoffatome enthält, oder ist eine Oxyalkylengruppe der folgenden Formel:



worin C eine ganze Zahl im Bereich von 2 bis ungefähr 5 ist, D eine ganze Zahl im Bereich von ungefähr 0 bis ungefähr 2.000 ist und E eine ganze Zahl im Bereich von ungefähr 2 bis ungefähr 5 ist, außer, wenn D null ist, in diesem Falle E eine ganze Zahl von 2 bis 12 sein wird;  $R_{12}$  ist eine Alkyleneinheit, die von 2 bis 8 Kohlenstoffatome und ein internes Amin ( $-N(R_{10})-$ ) oder Amid ( $-N(COR_{11})-$ ) erhält;  $R_{10}$  und  $R_{11}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Alkylgruppe sind, die von 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthalten; A und U unabhängig voneinander gerade Zahlen im Bereich von 1 bis ungefähr 2.000 sind und bevorzugterweise unabhängig im Bereich von 1 bis ungefähr 1.000 sind;  $R_4$  eine Alkyleneinheit ist, die von 2 bis 8 Kohlenstoffatome enthält;  $R_5$  und  $R_{13}$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus  $-C(R_6)(R_7)-$ ,  $-(CH_2)_3-O-$ ,  $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ ,  $-CR_8H-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_F-O-C(O)-$  und  $-(CH_2)_K-C(O)-CH_2-$ ;  $R_6$  und  $R_7$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Alkyl sind, daß von 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält;  $R_8$  ist Wasserstoff oder Methyl; F und K sind ganze Zahlen im Bereich von 2 bis 6; B ist eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis n, so daß die Zahl des durchschnittlichen Molekulargewichts von Formel III weniger als ungefähr 200.000 ist; P ist eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis m, so daß das Molekulargewicht von Formel XI weniger als ungefähr 1.000.000 ist; G stellt den Rest minus von 1 bis L Wasserstoffatome von der Hydroxylgruppe eines Alkohols dar, der vorher von 1 bis ungefähr 200 Hydroxylgruppen enthielt; und L ist eine ganze Zahl von ungefähr 1 bis ungefähr 200.

#### Genaue Beschreibung der Erfindung

[0009] Die aliphatischen Polyoxaester der vorliegenden Erfindung sind das Reaktionsprodukt einer aliphatischen Polyoxycarbonsäure und mindestens einer der folgenden Verbindungen: ein Diol (oder Polydiol), ein Lacton (oder Lactonoligomer), ein Kopplungsmittel oder eine Kombination davon.

[0010] Geeignete aliphatische alpha-Oxycarbonsäuren zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung weisen im allgemeinen die folgende Formel auf:



worin  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff oder einer Alkylgruppe, die von 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält, und  $R_3$  ist ein Alkyl, das von 2 bis 12 Kohlenstoffatome enthält, oder ist eine Oxyalkylengruppe der folgenden Formel:



worin C eine ganze Zahl im Bereich von ungefähr 2 bis ungefähr 5 ist, D eine ganze Zahl im Bereich von ungefähr 0 bis ungefähr 2.000 und bevorzugterweise von ungefähr 0 bis ungefähr 12 ist und E eine ganze Zahl im Bereich von ungefähr 2 bis ungefähr 5 ist. Diese aliphatischen alpha-Oxycarbonsäuren können durch die Reaktion von Diol oder Polydiol gebildet werden, die ein internes Amin oder ein internes Amid mit einer alpha-Halocarbonsäure enthalten, wie zum Beispiel Bromessigsäure oder Chloressigsäure unter geeigneten Bedingungen.

[0011] Geeignete Amin und Amid enthaltende Diole oder Polydiole zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung sind Diol oder Diol wiederholende Einheiten mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, die die folgende Formel aufweisen:



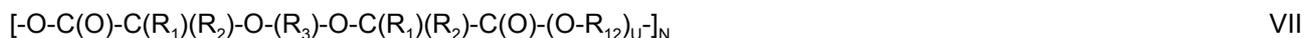
worin  $R_{12}$  eine Alkyleneinheit ist, die von 2 bis 8 Methyleneinheiten und ein internes Amin ( $-N(R_{10})-$ ) oder Amid ( $-N(COR_{11})-$ ) enthält;  $R_{10}$  und  $R_{11}$  sind unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Alkylgruppe, die von 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält; U ist eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis ungefähr 2.000 und bevorzugterweise von 1 bis 1.000. Beispiele von geeigneten Amin und Amid enthaltenden Diolen schließen Diethanolamin und 2-Hydroxyl-N-(2-hydroxyethyl)acetamid ein.

[0012] Der Polyoxaester kann weiterhin Diole oder Polydirole enthalten, zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung sind Diol oder Diol sich wiederholende Einheiten mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, die die folgende Formel aufweisen:



worin  $R_4$  eine Alkyleneinheit ist, die von 2 bis 8 Methyleneinheiten enthält; A eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis ungefähr 2.000 und ungefähr von 1 bis ungefähr 1.000 ist. Beispiele von geeigneten Diolen schließen Diole ein, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 1,2-Ethandiol(ethylenglycol), 1,2-Propandiol(propylenglycol), 1,3-Propandiol, 1,4-Butandiol, 1,5-Pentandiol, 1,3-Cyclopentandiol, 1,6-Hexandiol, 1,4-Cyclohexandiol, 1,8-Octandiol und Kombinationen davon. Beispiele von bevorzugten Polydiolen schließen Polydirole ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenglycol ( $H[-O-CH_2-CH_2-]_A OH$ ) und Polypropylen-glycol ( $H[-O-CH_2-CH(CH_3)-]_A OH$ ) ein.

[0013] Das durch Reagieren der aliphatischen Dioxycarbonsäure mit den oben diskutierten Diolen hergestellte Polymer sollte ein Polymer zur Verfügung stellen, daß im allgemeinen die Formel:



aufweist, worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_{12}$  und U wie oben beschrieben sind und N eine ganze Zahl im Bereich von ungefähr 1 bis ungefähr 10.000 ist und bevorzugterweise im Bereich von ungefähr 10 bis ungefähr 1.000 liegt und am meisten bevorzugt im Bereich von ungefähr 50 bis ungefähr 200 liegt.

[0014] Geeignete Lactonmonomere, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, weisen im allgemeinen die Formel:



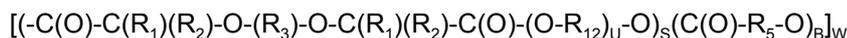
auf.

[0015] Diese Lactonmonomere (oder äquivalente Säuren, falls vorhanden) können polymerisiert werden, um Polymere der folgenden allgemeinen Strukturen zur Verfügung zu stellen:



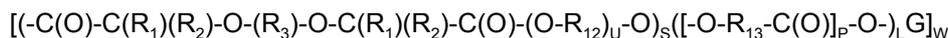
worin  $R_5$  und  $R_{13}$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus  $-C(R_6)(R_7)-$ ,  $-(CH_2)_3-O-$ ,  $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ ,  $-CR_8H-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_F-O-C(O)-$  und  $-(CH_2)_K-C(O)-CH_2-$ ;  $R_6$  und  $R_7$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Alkyl sind, daß von 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält;  $R_8$  ist Wasserstoff oder Methyl; F und K sind ganze Zahlen von 2 bis 6; B ist eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis n, so daß das durchschnittliche Molekulargewicht von Formel IX weniger als ungefähr 200.000 ist, bevorzugterweise weniger als ungefähr 100.000, weiter bevorzugt weniger als ungefähr 40.000 und am meisten bevorzugt weniger als 20.000 ist; P ist eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis m, so daß das durchschnittliche Molekulargewicht von Formel X weniger als ungefähr 1.000.000, bevorzugterweise weniger als 200.000 und weiter bevorzugt weniger als 40.000 und am meisten bevorzugt weniger als 20.000 ist; G stellt den Rest minus von 1 bis L Wasserstoffatome von den Hydroxylgruppen eines Alkohols dar, der vorher von 1 bis ungefähr 200 Hydroxylgruppen enthielt; und L ist eine ganze Zahl von 1 bis ungefähr 200. Bevorzugterweise wird G der Rest eines Dihydroxyalkohols minus beider Hydroxylgruppen sein. Geeignete Lactonabgeleitete, sich wiederholende Einheiten können aus den folgenden Monomeren erzeugt werden, die einschließen, jedoch nicht begrenzt sind auf Lactonmonomere ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Glycolid, D-Lactid, L-Lactid, meso-Lactid,  $\epsilon$ -Caprolacton, p-Dioxanon, Trimethylencarbonat, 1,4-Dioxepan-2-on, 1,5-Dioxepan-2-on und Kombinationen davon.

[0016] Das durch die Reaktion der oben beschriebenen Amine und Amide, die Diole (oder Polydiol) XIV und die aliphatische Polyoxycarbonsäure V enthalten, hergestellte Polymer kann auch in einer Kondensations-Polymerisation mit den Lactonpolymeren IX und X wie oben beschrieben co-polymerisiert werden, um ein Polymer allgemein der Formel:



XII

oder



XIII

zu bilden, worin S eine ganze Zahl im Bereich von ungefähr 1 bis 10.000 und bevorzugterweise von 1 bis 1.000 ist und W eine ganze Zahl im Bereich von ungefähr 1 bis ungefähr 1.000 ist. Diese Polymere können in der Form von zufälligen Copolymeren oder Block-Copolymeren hergestellt werden. Zu den Diolen, aliphatischen Polyoxycarbonsäuren und Lactonmonomeren wie oben beschrieben kann ein Kopplungsmittel zugefügt werden ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus trifunktionalen oder tetrafunktionalen Polyolen, Oxycarbonsäuren und polybasischen Carbonsäuren (oder Säureanhydriden davon). Die Addition der Kopplungsmittel verursacht die Verzweigung von langen Ketten, was die wünschenswerten Eigenschaften in geschmolzenen Zustand zu dem Polyester-prä-Polymer beeinträchtigen kann. Beispiele von geeigneten polyfunktionellen Kopplungsmitteln schließen Trimethylolpropan, Glycerin, Pentaerythritol, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Trimesinsäure, Propantricarbonsäure, Cyclopentantetracarboanhydrid und Kombinationen davon ein.

[0017] Die Menge von Kopplungsmittel, das bevor die Gelbildung auftritt hinzugefügt wird, ist eine Funktion des Typs von Kopplungsmittel, das verwendet wird, und den Polymerisationsbedingungen des Polyoxaesters oder des Molekulargewichts des prä-Polymers, zudem es hinzugefügt wird. Im allgemeinen können im Bereich von ungefähr 0,1 bis ungefähr 10 Molprozent eines trifunktionalen oder eines tetrafunktionalen Kopplungsmittels hinzugefügt werden, basierend auf den Molen von aliphatischen Polyoxaesterpolymeren, die vorhanden sind oder aus der Synthese erwartet werden.

[0018] Die Herstellung des aliphatischen Polyoxaesters ist bevorzugterweise eine Polymerisation, die unter Schmelzpolykondensationsbedingungen in der Anwesenheit eines organometallischen Katalysators bei erhöhten Temperaturen durchgeführt wird. Der organometallische Katalysator ist bevorzugterweise ein Zinn-basierter Katalysator, z. B. Zinnoctoat. Der Katalysator wird bevorzugterweise in dem Gemisch bei einem Molverhältnis von Diol, aliphatischer Polyoxycarbonsäure und gegebenenfalls Lactonmonomer zu Katalysator vorhanden sein, das im Bereich von ungefähr 15.000 bis 80.000/1 sein wird. Die Reaktion wird im allgemeinen bei einer Temperatur von nicht weniger als ungefähr 120°C unter verringerten Druck durchgeführt. Höhere Polymerisationstemperaturen können zu weiteren Zunahmen im Molekulargewicht des Copolymers führen, was für zahlreiche Anwendungen wünschenswert sein kann. Die genauen gewählten Reaktionsbedingungen werden von zahlreichen Faktoren abhängen, einschließlich den Eigenschaften des erwünschten Polymers, der Viskosität des Reaktionsgemisches, der Glasübergangstemperatur und der Erweichungstemperatur des Polymers. Die bevorzugten Reaktionsbedingungen von Temperatur, Zeit und Druck können durch Ermittlung dieser und anderer Faktoren leicht bestimmt werden.

[0019] Im allgemeinen wird das Reaktionsgemisch bei ungefähr 220°C gehalten werden. Der Polymerisationsreaktion kann es als erlaubt werden, bei dieser Temperatur fortzuschreiten, bis das gewünschte Molekulargewicht und die Prozentkonversion für das Copolymer erreicht wird, was normalerweise ungefähr 15 Minuten bis 24 Stunden dauern wird. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur läßt im allgemeinen die Reaktionszeit abnehmen, die dazu benötigt wird, ein bestimmtes Molekulargewicht zu erhalten, kann jedoch auch das Ausmaß von Nebenreaktion erhöhen. Wir haben gefunden, daß die Reaktion bei ungefähr 220°C generell geeignet ist.

[0020] In einer anderen Ausführungsform können Copolymere von aliphatischen Polyoxaestern durch Bilden eines aliphatischen Polyoxaester-prä-Polymers hergestellt werden, das unter Schmelzpolykondensationsbedingungen polymerisiert wird, wobei dann mindestens ein Lactonmonomer oder Lacton-prä-Polymer hinzugefügt wird. Das Gemisch würde dann den gewünschten Bedingungen von Temperatur und Zeit unterzogen werden, um das Präpolymer mit den Lactonmonomeren in einer Polykondensationspolymerisation zu copolymerisieren.

[0021] Das Molekulargewicht des prä-Polymers sowie seine Zusammensetzung kann in Abhängigkeit von der gewünschten Eigenschaft variieren, die das prä-Polymer dem Copolymer verleihen soll. Jedoch ist es bevorzugt, daß die aliphatischen Polyoxaester-prä-Polymere, aus denen das Copolymer hergestellt wird ein Molekulargewicht aufweisen, das eine inhärente Viskosität zwischen ungefähr 0,2 bis ungefähr 2,0 Dezilitern pro Gramm (dl/g) zur Verfügung stellt, wie in einem 0,1 g/dl Lösung von Hexafluorisopropanol bei 25°C gemessen. Der Fachmann wird erkennen, daß die hier beschriebenen aliphatischen Polyoxaester-prä-Polymere auch aus Gemischen von mehr als einem Diol oder Dioxycarbonsäure hergestellt werden können.

[0022] Eine der vorteilhaften Eigenschaften der durch das Verfahren dieser Erfindung hergestellten aliphatischen Polyoxaester ist, daß die Esterverbindungen hydrolytisch instabil sind und daher das Polymer bioabsorbierbar ist, da es leicht in kleinere Segmente zerfällt, wenn es feuchten Körpergewebe ausgesetzt wird. In dieser Hinsicht, während vorgesehen ist, daß Co-Reaktanten in das Reaktionsgemisch der aliphatischen Dicarbonsäure und des Diols für die Bildung des aliphatischen Polyoxaester-prä-Polymers hinzugefügt werden

können, ist es bevorzugt, daß das Reaktionsgemisch keine Konzentration von irgendeinem Co-Reaktanten enthält, welcher das anschließend hergestellte Polymer nicht-absorbierbar machen würde. Bevorzugterweise ist das Reaktionsgemisch im wesentlichen frei von irgendeinem solcher Co-Reaktanten, falls das sich ergebende Polymer nicht-absorbierbar gemacht werden würde.

[0023] Die hier beschriebenen aliphatischen Polyoxaester und diejenigen in U.S.-A-5,464,929 beschriebenen können mit anderen Homopolymeren, Copolymeren und Graft-Copolymeren zusammengemischt werden, um dem durch das Gemisch gebildeten Material neue Eigenschaften zu verleihen. Die anderen Polymere, mit denen die aliphatischen Polyoxaester gemischt werden können, schließen ein, sind jedoch nicht begrenzt auf, Homopolymer und Copolymer von Lactontyppolymeren mit den sich wiederholenden Einheiten beschrieben durch Formel VIII, aliphatische Polyurethane, Polyetherpolyurethane, Polyesterpolyurethane, Polyethylencopolymer (wie zum Beispiel Ethylen-Vinylacetat-Copolymer und Ethylenethylacrylat-Copolymer), Polyamide, Polyvinylalkohole, Poly(ethylenoxid), Polypropylenoxid, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Polytetramethylenoxid, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylamid, Poly(hydroxyethylacrylat), Poly(hydroxyethylmethacrylat). Die Copolymere (d. h. die zwei oder mehr sich wiederholende Einheiten enthalten) schließen zufällige, Block und segmentierte Copolymere ein. Geeignete Lacton-abgeleitete sich wiederholende Einheiten können aus den folgenden Monomeren erzeugt werden, die einschließen, jedoch nicht begrenzt sind auf, Lactonmonomere, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Glycolid, D-Lactid, L-Lactid, meso-Lactid,  $\epsilon$ -Caprolacton, p-Dioxanon, Trimethylencarbonat, 1,4-Dioxepan-2-on, 1,5-Dioxepan-2-on und Kombinationen davon. Die Gemische können von ungefähr 1 Gew.% bis ungefähr 99 Gew.% der aliphatischen Polyoxaester enthalten, die Amin und/oder Amidgruppen enthalten.

[0024] Für einige Anwendungen kann es wünschenswert sein, weitere Inhaltsstoffe, wie zum Beispiel Stabilisatoren, Antioxidantien, Radiopazifizierer, Füllmittel oder ähnliches hinzuzufügen.

[0025] Die aliphatischen Polyoxaester und andere Polymere können unter der Verwendung von herkömmlichen Mischverfahren gemischt werden, die im Stand der Technik bekannt sind. Zum Beispiel kann ein Gemisch unter der Verwendung einer Zwei-Walzenmühle, eines internen Mischgeräts (wie zum Beispiel eines Brabender- oder Banbury-Mixers), eines Extruders (wie zum Beispiel eines Zweischraubenextruders) oder ähnliches hergestellt werden.

[0026] Die Polymergemische der Erfindung können durch zahlreiche Verfahren schmelzverarbeitet werden, um eine große Vielzahl von brauchbaren Vorrichtungen herzustellen. Diese Polymere können injektions- oder kompressionsgeformt werden, um implantierbare medizinische und chirurgische Vorrichtungen herzustellen, insbesondere Wundverschlußvorrichtungen. Die bevorzugten Wundverschlußvorrichtungen sind chirurgische Clips, Klammern und Nahtmaterialien. Alternativ können die Polymergemische extrudiert werden, um Fasern herzustellen. Die so hergestellten Filamente können in Nahtmaterial oder Ligaturen gefertigt werden, an chirurgische Nadeln angebracht werden, verpackt und durch bekannte Techniken sterilisiert werden. Die Polymergemische der vorliegenden Erfindung können als Multifilamentgarn gesponnen und gewebt oder geknüpft werden, um Schwämme oder Gaze zu bilden (oder nicht-gewobene Lagen können hergestellt werden) oder in Verbindung mit anderen geformten kompressiven Strukturen als Prothesevorrichtungen innerhalb des Körpers eines Menschen oder Tieres verwendet werden, wo es wünschenswert ist, daß die Struktur eine hohe Zugstärke und gewünschte Spiegel von Compliance und/oder Duktilität aufweist. Brauchbare Ausführungsformen schließen Röhren, einschließlich verzweigte Röhren, für Arterien, Venen oder intestinale Reparatur, Nervensplicing, Sehensplicing, Lagen für die Abdeckung und die Unterstützung von beschädigten Oberflächenabschürfungen, insbesondere schweren Abschürfungen oder Bereichen, wo die Haut und das darunterliegende Gewebe beschädigt sind oder chirurgisch entfernt wurden.

[0027] Zusätzlich können die Polymergemische geformt werden, um Filme zu bilden, die, wenn sie sterilisiert sind, als adhäsionsvorbeugende Barrieren brauchbar sind. Eine weitere alternative Verarbeitungstechnik für die Polymergemische dieser Erfindung schließt Lösungsmittelgießen ein, insbesondere für diejenigen Anwendungen, wo eine Wirkstoffzufuhrmatrix gewünscht wird.

[0028] Genauer schließen die chirurgischen und medizinischen Verwendungen der Filamente, Filme und geformten Artikel der vorliegenden Erfindung ein, sind jedoch nicht nötigerweise begrenzt auf: gestrickte Produkte, gewebt oder nicht-gewebt und geformte Produkte, die einschließen:

- a. Verbrennungsverbände
- b. Bruchbandagen
- c. medizinische Verbände
- d. Bindenersatzmittel
- e. Gaze, Gewebe, Lage, Filz oder Schwamm für die Leberhämostase
- f. Gazebandagen
- g. arterieller Graft oder Substitute
- h. Bandagen für Hautoberflächen
- i. Nahtmaterial-Knotenclip
- j. orthopädische Nadeln, Klammern, Schrauben und Platten

- k. Clips (z. B. für Vena cava)
- l. Klammern
- m. Haken, Knöpfe und Schnappverschlüsse
- n. Knochenersatzmittel (z. B. Kieferprothesen)
- o. intrauterine Vorrichtung (z. B. spermizide Vorrichtung)
- p. Trocknungs- oder Teströhrchen oder Kapillaren
- q. chirurgische Instrumente
- r. vaskuläre Implantate oder Unterstützungen
- s. Bandscheiben
- t. extrakorporale Röhren für Nieren- und Herz-Lungenmaschinen
- u. künstliche Haut und andere
- v. Katheter (einschließlich jedoch nicht begrenzt auf die in U.S. Patent Nr. 4,883,699 das hier durch Bezugnahme aufgenommen ist, beschriebenen Katheter)
- w. Gerüste für Gewebe-Engineering-Anwendungen.

[0029] In einer anderen Ausführungsform können die Polymergemische dazu verwendet werden, eine Oberfläche eines chirurgischen Artikels zu beschichten, um die Gleitfähigkeit der beschichteten Oberfläche zu verstärken. Die Polymergemische können als eine Beschichtung unter der Verwendung herkömmlicher Techniken angewendet werden. Zum Beispiel können die Polymergemische in einer verdünnten Lösung eines flüchtigen organischen Lösungsmittels, z. B. Aceton, Methanol, Ethylacetat oder Toluol, gelöst werden und dann kann der Artikel in die Lösung eingetaucht werden, um seine Oberfläche zu beschichten. Sobald die Oberfläche beschichtet ist, kann der chirurgische Artikel aus der Lösung entfernt werden, wo er bei Raum- oder erhöhten Temperaturen getrocknet werden kann, bis das Lösungsmittel und jeglicher restlicher Reaktant entfernt sind.

[0030] Zur Verwendung in Beschichtungsanwendungen sollten die Polymergemische eine inhärente Viskosität aufweisen, wie gemessen in einer 0,1 Gramm pro Deziliter (g/dl) von Hexafluorisopropanol (HFIP), von zwischen ungefähr 0,05 bis ungefähr 2,0 dl/g, bevorzugterweise ungefähr 0,10 bis ungefähr 0,80 dl/g. Falls die inhärente Viskosität nicht weniger als ungefähr 0,05 dl/g wäre, dann könnten die Polymergemische nicht die nötige Integrität aufweisen, die für die Herstellung von Filmen oder Beschichtungen für die Oberflächen von verschiedenen chirurgischen und medizinischen Artikeln erforderlich ist. Auf der anderen Seite, obwohl es möglich ist, Polymergemische mit einer inhärenten Viskosität von höher als ungefähr 2,0 dl/g zu verwenden, kann es überaus schwierig sein, dies zu tun.

[0031] Obwohl es vorgesehen ist, daß zahlreiche chirurgische Artikel (einschließlich jedoch nicht begrenzt auf, endoskopische Instrumente) mit dem Polymergemischen dieser Erfindung beschichtet werden können, um die Oberflächeneigenschaften des Artikels zu verbessern, sind die bevorzugten chirurgischen Artikel chirurgisches Nahtmaterial und Nadeln. Der am meisten bevorzugte chirurgische Artikel ist ein Nahtmaterial, am meisten bevorzugt an eine Nadel angebracht. Bevorzugterweise ist das Nahtmaterial ein synthetisches absorbierbares Nahtmaterial. Diese Nahtmaterialien sind zum Beispiel aus Homopolymeren und Copolymeren von Lactonmonomeren wie zum Beispiel Glycolid, Lactid,  $\epsilon$ -Caprolacton, 1,4-Dioxanon und Trimethylencarbonat abgeleitet. Das bevorzugte Nahtmaterial ist ein umspinnenes Multifilament-Nahtmaterial, daß aus Polyglycolid oder Poly(glycolid-co-lactid) zusammengesetzt ist.

[0032] Die Menge von beschichtendem Polymer, die auf die Oberfläche eines umspinnenen Nahtmaterials aufgebracht wird, kann leicht empirisch bestimmt werden und wird von dem bestimmten Copolymer und Nahtmaterial abhängen, das ausgewählt ist. Idealerweise kann die Menge von beschichtendem Polymer, die auf die Oberfläche des Nahtmaterials aufgetragen wird, von ungefähr 0,5 bis ungefähr 30% des Gewichts des beschichteten Nahtmaterials, weiter bevorzugt ungefähr 1,0 bis ungefähr 20 Gew.% und am meisten bevorzugt von 1 bis ungefähr 5 Gew.% betragen. Falls die Menge von Beschichtung auf dem Nahtmaterial größer als ungefähr 30 Gew.% wäre, dann könnte dies das Risiko erhöhen, daß die Beschichtung abblättert, wenn das Nahtmaterial durch Gewebe hindurch passiert wird. Mit den Polymergemischen dieser Erfindung beschichtete Nahtmaterialien sind wünschenswert, da sie ein glatteres Gefühl haben, was es für den Chirurgen einfacher macht, einen Knoten am Nahtmaterial entlang zu der Stelle des chirurgischen Traumas zu schieben. Zusätzlich kann das Nahtmaterial leichter durch Körpergewebe hindurch passiert werden, wodurch Gewebetrauma verringert wird. Diese Vorteile zeigen sich im Vergleich zu Nahtmaterialien, deren Oberflächen nicht mit den Polymergemischen dieser Erfindung beschichtet wurden.

[0033] In einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, wenn der Artikel eine chirurgische Nadel ist, ist die Menge von Beschichtung, die auf die Oberfläche des Artikels aufgetragen ist, eine Menge, die eine Lage mit einer Dicke bewirkt, die bevorzugterweise von zwischen ungefähr 2 bis ungefähr 20 Mikron auf der Nadel reicht, weiter bevorzugt ungefähr 4 bis ungefähr 8 Mikron. Falls die Menge von Beschichtung auf der Nadel so wäre, daß die Dicke der Beschichtungslage größer als ungefähr 20 Mikron oder weniger als ungefähr 2 Mikron wäre, dann würde die gewünschte Performance der Nadel, während sie durch Gewebe hindurch passiert wird, vielleicht nicht erreicht.

[0034] In einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung können die Polymergemische als ein pharmazeutischer Träger in einer Wirkstoffzuführungsmatrix verwendet werden. Um diese Matrix zu bilden, würde das Gemisch mit einem therapeutischen Mittel gemischt werden, um die Matrix zu bilden. Die Vielzahl von verschiedenen therapeutischen Mitteln, die in Verbindung mit den Polymergemischen der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, ist groß. Im allgemeinen schließen therapeutische Mittel, die über die pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung verabreicht werden können ohne Begrenzung ein: antiinfektive Mittel, wie zum Beispiel Antibiotika und antivirale Mittel; Analgetika und analgetische Kombinationen; Anorexika; Antihelminthika; Antiarthritika; antiasthmatische Mittel; Antikonvulsiva; antidepressive Mittel; antidiuretische Mittel; Antidiarrhömittel; Antihistaminika; antiinflammatorische Mittel; Antimigränenezusammensetzungen; Antinauseamittel; Antineoplastika; Antiparkinsonwirkstoffe; Antipruritika; Antipsychotika; Antipyretika; Antispasmodika; anticholinerge Mittel; Sympathomimetika; Xanthinderivate; cardiovaskuläre Präparationen, einschließlich Calcium-Kanalblocker und beta-Blocker, wie zum Beispiel Pindolol und Antiarrhythmika; Antihypertensiva; Diuretika; Vasodilatoren, einschließlich allgemein coronarer, peripherer und zerebraler Stimulantien; zentralen Nervensystems der Husten- und Erkältungspräparationen, einschließlich abschwellender Mittel; Hormone, wie zum Beispiel Estradiol und andere Steroide, einschließlich Corticosteroide; Hypnotika; Immunsuppressiva; muskelrelaxierende Mittel; Parasympatholytika; psychostimulierende Mittel; Sedativa und Tranquilizer; und natürlich abgeleitete oder genetisch veränderte Proteine, Polysaccharide, Glycoproteine oder Lipoproteine.

[0035] Die Wirkstoffzuführungsmatrix kann in jeder geeigneten Dosierungsform verabreicht werden, wie zum Beispiel oral, parenteral, subkutan als ein Implantat; vaginal oder als ein Zäpfchen. Die Matrixformulierungen, die die Polymergemische enthalten, können durch Mischen von einem oder mehreren therapeutischen Mitteln mit dem Polyoxaester formuliert werden. Das therapeutische Mittel kann als eine Flüssigkeit, ein fein aufgeteilter Feststoff oder jede andere geeignete physikalische Form vorliegen. Typischerweise, jedoch optional, wird die Matrix einen oder mehrere Zusatzstoffe enthalten, z. B. nicht toxische Hilfssubstanzen, wie zum Beispiel Verdünnungsmittel, Träger, Arzneiträger, Stabilisatoren oder ähnliches. Andere geeignete Zusatzstoffe können mit dem Polymergemisch und dem pharmazeutisch aktiven Mittel oder der Verbindung formuliert werden, jedoch, falls Wasser verwendet werden soll, sollte es unmittelbar vor der Verabreichung hinzugefügt werden.

[0036] Die Menge von therapeutischem Mittel wird von dem bestimmten Wirkstoff abhängen, der verwendet wird, und dem medizinischen Zustand, der behandelt wird. Typischerweise stellt die Menge von Wirkstoff ungefähr 0,001% bis ungefähr 70%, weiter typisch ungefähr 0,001 bis ungefähr 50% und am meisten typisch ungefähr 0,001% bis ungefähr 20% des Gewichts der Matrix dar.

[0037] Die Menge und der Typ von Polyoxaester, der in die parenterale Zubereitung inkorporiert wird, wird in Abhängigkeit von dem gewünschten Freisetzungprofil und der Menge von verwendetem Wirkstoff variieren. Das Produkt kann Gemische von Polymeren enthalten, die verschiedene Molekulargewichte aufweisen, um das gewünschte Freisetzungprofil oder die Konsistenz für eine bestimmte Formulierung zur Verfügung zu stellen.

[0038] Die Polymergemische durchlaufen nach Kontakt mit den Körperflüssigkeiten, einschließlich Blut oder ähnlichen, einen allmählichen Abbau (hauptsächlich durch Hydrolyse) mit der gleichzeitigen Freisetzung des dispergierten Wirkstoffes für eine verzögerte oder verlängerte Zeitdauer (im Vergleich zu der Freisetzung aus einer isotonischen Kochsalzlösung). Dies kann zu einer verlängerten Zuführung (über, zum Beispiel 1 bis 2.000 Stunden, bevorzugterweise 2 bis 800 Stunden) von effektiven Mengen (zum Beispiel 0,0001 mg/kg/Stunde bis 10 mg/kg/Stunde) des Wirkstoffes führen. Diese Dosierungsform kann, wie erforderlich, in Abhängigkeit von dem behandelten Subjekt, der Schwere der Beschwerden, der Beurteilung des verschreibenden Arztes und ähnlichem verabreicht werden.

[0039] Individuelle Formulierungen von Wirkstoffen und Polyoxaester können in geeigneten in vitro und in vivo Modellen getestet werden, um die gewünschten Wirkstofffreisetzungprofile zu erhalten. Zum Beispiel könnte ein Wirkstoff mit einem Polyoxaester formuliert und oral an ein Tier verabreicht werden. Das Wirkstofffreisetzungprofil könnte dann durch geeignete Mittel, wie zum Beispiel durch Abnahme von Blutproben zu spezifischen Zeiten und Testen der Proben auf Wirkstoffkonzentration, überwacht werden. Im Anschluß an dieses oder ähnliche Verfahren wird der Fachmann in der Lage sein, eine Vielzahl von Formulierungen zu formulieren.

[0040] Die Polymere, Copolymere und Gemische der vorliegenden Erfindung können kreuzvernetzt werden, um die mechanischen Eigenschaften zu beeinflussen. Die Kreuzvernetzung kann durch die Hinzufügung von Kreuzvernetzung-verstärkenden Mitteln und/oder Bestrahlung (wie zum Beispiel Gamma-Strahlung) erreicht werden. Insbesondere kann die Kreuzvernetzung dazu verwendet werden, die Wasserquellfähigkeit der Erfindung zu kontrollieren.

[0041] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung können die Polyoxaester, die Amin- und/oder Amidgruppen enthalten, und die Polymergemische der vorliegenden Erfindung in Gewebe-Engineering-Anwendungen als Träger für Zellen verwendet werden. Geeignete Gewebegerüststrukturen sind im Stand der Technik bekannt, wie zum Beispiel der im U.S. Patent 5,306,311 beschriebene Prothese-Gelenkknorpel, das poröse bioabbaubare Gerüst, beschrieben in WO 94/25079 und die prä-vaskulierten Implantate, beschrie-

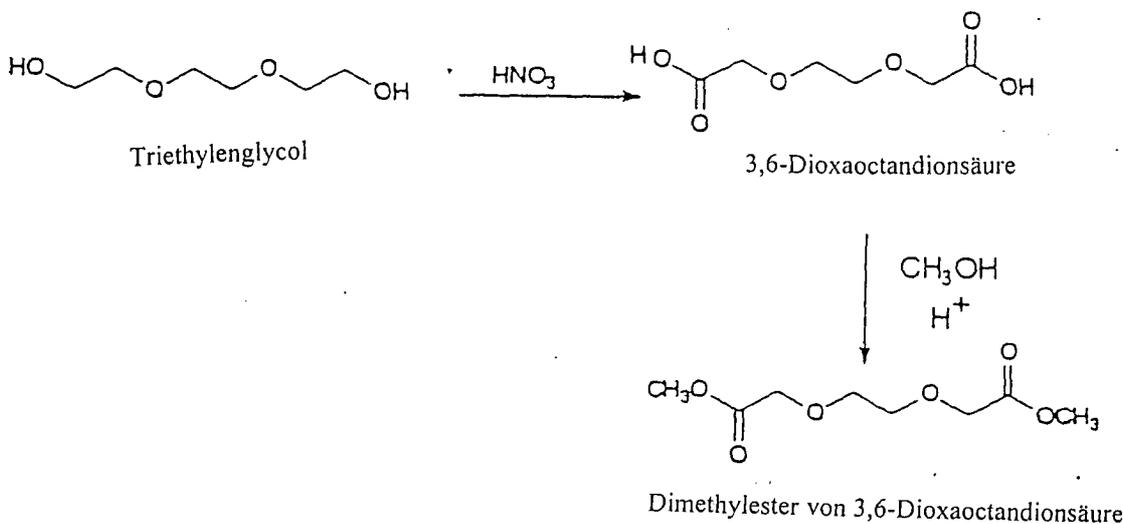
ben in WO 93/08850 (alle hier durch Bezugnahme aufgenommen). Verfahren zum Aussähen und/oder Kultivierung von Zellen in Gewebegerüstträgern sind auch im Stand der Technik bekannt, wie zum Beispiel die Verfahren, die in EP 0 422 209 B1, WO 88/03785, WO 90/12604 und WO 95/33821 (alle hier durch Bezugnahme aufgenommen) beschrieben sind.

[0042] Die Beispiele, die im folgenden angegeben sind, sind nur für verdeutlichende Zwecke gedacht und werden als Referenzbeispiele nicht gemäß der Erfindung betrachtet.

### Beispiel 1

#### Herstellung von 3,6-Dioxaoctandionsäuredimethylester

[0043] Die Disäure, 3,6-Dioxaoctandionsäure wurde durch Oxidation von Triethylenglycol synthetisiert. Die Oxidation wurde in einer 500 ml 3-Halsrundbodenflasche durchgeführt, die mit einem Thermometer, einem zusätzlichen Trichter, einem Gasabsorptionsrohr und einem magnetischen Rührfisch ausgerüstet war. Die Reaktionsflasche wurde in ein Ölbad getaucht, daß auf einem magnetischen Rührgerät gelagert war. Zu der Reaktionsflasche wurden 157,3 ml einer 60%igen Salpetersäurelösung hinzugefügt; 37,0 g Triethylenglycols wurden zu dem zusätzlichen Trichter hinzugefügt.



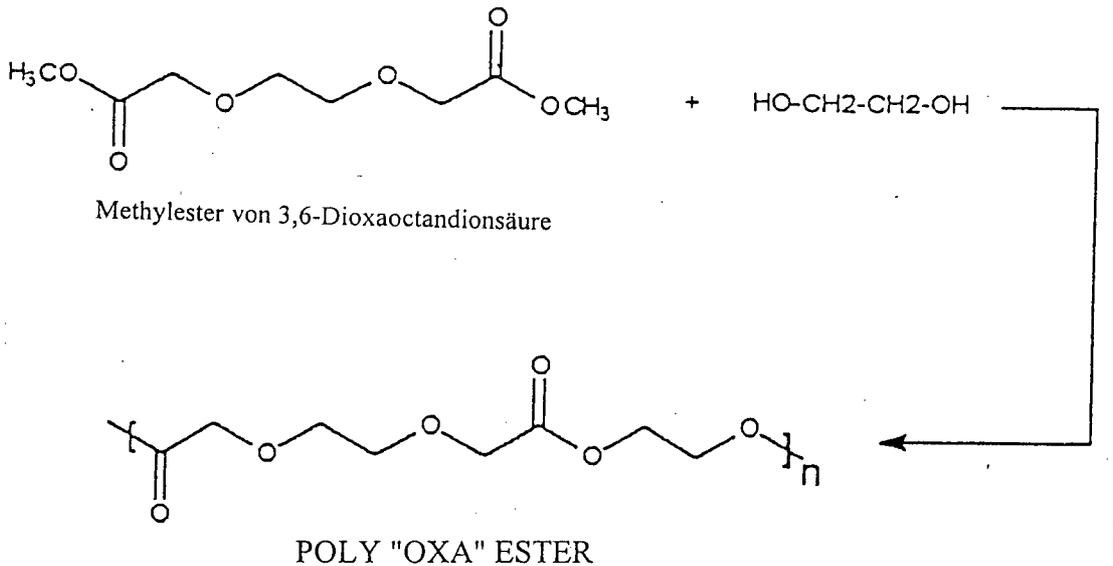
[0044] Die Inhalte der Flasche wurden auf 78–80°C erhitzt. Ein Teströhrchen, das 0,5 g Glycol und 1 ml konzentrierter Salpetersäure enthielt, wurde in einem Wasserbad erwärmt, bis brauner Rauch sichtbar wurde. Die Inhalte wurden dann zu der Reaktionsflasche hinzugefügt. Das Gemisch wurde für ein paar Minuten gerührt, dann wurde das Glycol sorgfältig hinzugefügt. Die Rate der Addition mußte extrem sorgfältig überwacht werden, um die Reaktion unter Kontrolle zu halten. Die Additionsrate war langsam genug, so daß die Temperatur des exothermen Reaktionsgemisches bei 78–82°C gehalten wurde. Nachdem die Addition vollständig war (80 Minuten), wurde die Temperatur des Reaktionsgemisches für eine weitere Stunde bei 78–80°C gehalten. Während damit fortgefahren wurde, diesen Temperaturbereich zu halten, wurden die überschüssige Salpetersäure und das Wasser unter verringerten Druck (Wasserstrahl) abdestilliert. Der sirupartige Rest wurde abgekühlt; einige Feststoffe zeigten sich. Das Reaktionsprodukt wies die für die Dicarbonsäure erwarteten IR- und NMR-Spektren auf; das Rohprodukt wurde als solches für die Veresterung verwendet.

[0045] Die Veresterung der ungereinigten 3,6-Dioxaoctandionsäure wurde wie folgt durchgeführt: zu der Reaktionsflasche, die 36 g der ungereinigten Disäure enthielt, wurden 110 ml Methanol hinzugefügt. Dies wurde für 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt, wonach 15 g Natriumbicarbonat hinzugefügt und über Nacht gerührt wurde. Das Gemisch wurde filtriert, um Feststoffe zu entfernen. Zu der Flüssigkeit wurden weitere 10 g Natriumbicarbonat hinzugefügt; dieses Gemisch wurde über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde nochmals filtriert; die Flüssigkeit wurde in Fraktionen destilliert.

[0046] Die NMR-Analyse des veresterten Produkts zeigte ein Gemisch von Dimethyltriglycolat (78,4 Mol%) und Monomethyltriglycolat (21,6 Mol%). Keine signifikante Kondensation von Disäure wurde beobachtet.

## Beispiel 2

Herstellung von Polyoxaester aus den Methylestern von 3,6-Dioxaoctandionsäure und Ethylenglycol

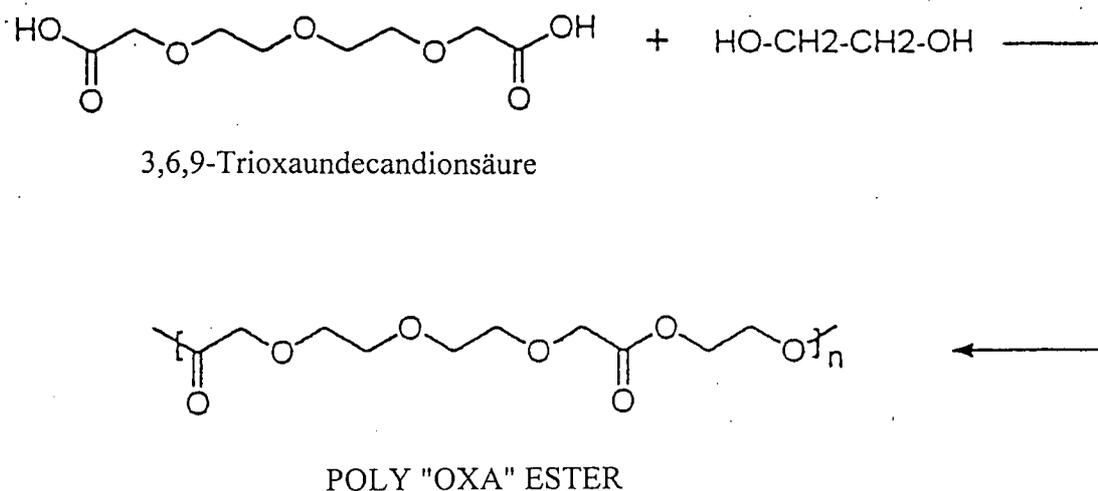


[0047] Ein flammengetrockneter, mechanisch gerührter 50 ml Glasreaktor, der für die Polykondensationsreaktion geeignet war, wurde mit 20,62 g (ungefähr 0,1 mol) des Methylesters von 3,6-Dioxaoctandionsäure aus Beispiel 1, 18,62 g (0,3 mol) destilliertem Ethylenglycol und 0,0606 ml einer Lösung von 0,33 M Zinnoctoat in Toluol beladen. Nach Spülen des Reaktors und Belüften mit Stickstoff wurde die Temperatur allmählich über eine Zeitdauer von 26 Stunden auf 180°C angehoben. Eine Temperatur von 180°C wurde dann für weitere 20 Stunden beibehalten; alles während dieser Erwärmungsperioden unter Stickstoff bei einer Atmosphäre, das gebildete Methanol wurde gesammelt. Der Reaktionsflasche wurde es ermöglicht, auf Raumtemperatur abzukühlen; sie wurde dann langsam unter verringerten Druck (0,015–1,0 mm) über eine Zeitdauer von ungefähr 32 Stunden auf 160°C erhitzt, wobei während dieser Zeit weitere Destillate gesammelt wurden. Eine Temperatur von 160°C wurde für 4 Stunden beibehalten, wonach eine Probe, von einer Größe von ein paar Gramm des gebildeten Polymers genommen wurde. Von der Probe wurde gefunden, daß sie eine inhärente Viskosität (I.V.) von 0,28 dl/g aufwies, wie in Hexafluorisopropanol (HFIP) bei 25°C bei einer Konzentration von 0,1 g/dl bestimmt. Die Polymerisation wurde unter verringerten Druck fortgeführt, während die Temperatur während einer Zeitdauer von ungefähr 16 Stunden von 160°C auf 180°C erhöht wurde; eine Temperatur von 180°C wurde für weitere 8 Stunden beibehalten, wobei zu der Zeit eine Polymerprobe abgenommen und von dieser gefunden wurde, daß sie eine I.V. von 0,34 dl/g aufwies. Die Reaktion wurde unter verringerten Druck für weitere 8 Stunden bei 180°C fortgeführt. Das resultierende Polymer wies eine inhärente Viskosität von 0,40 dl/g auf, wie in HFIP bei 25°C und bei einer Konzentration von 0,1 g/dl bestimmt.

## Beispiel 3

Herstellung von Polyoxaestern mit 3,6,9-Trioxaundecandionsäure und Ethylenglycol

[0048] Ein flammengetrockneter, mechanisch gerührter 250 ml Glasreaktor, der für die Polykondensationsreaktion geeignet war, wurde mit 44,44 g (0,2 mol) der 3,6,9-Trioxaundecandionsäure, 62,07 g (1,0 mol) destilliertem Ethylenglycol und 9,96 mg Dibutylzinnoxid beladen.

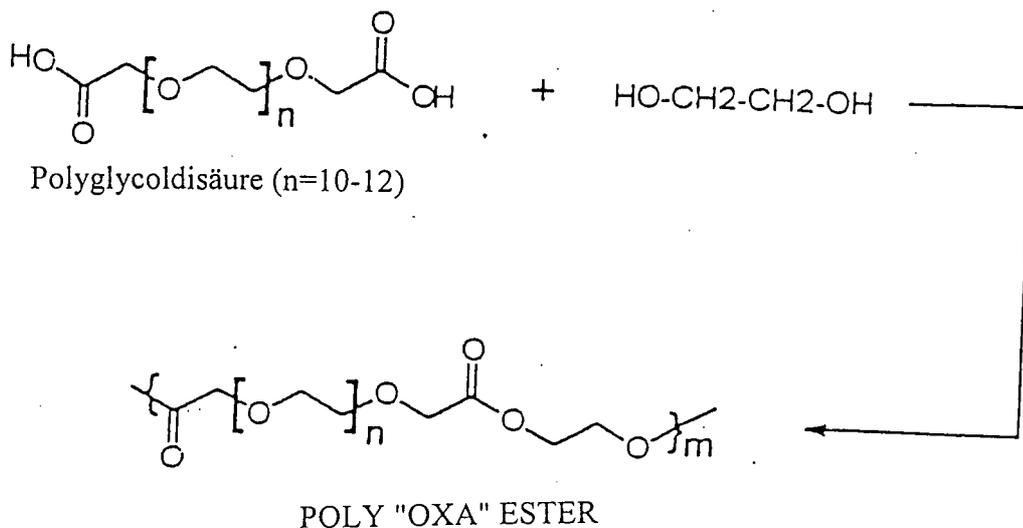


[0049] Nach Spülen des Reaktors und Belüften mit Stickstoff wurden die Inhalte der Reaktionsflasche allmählich unter Stickstoff bei einer Atmosphäre im Verlauf von ungefähr 32 Stunden auf 180°C erhitzt, wobei während dieser Zeit das gebildete Wasser gesammelt wurde. Der Reaktionsmasse wurde es erlaubt, auf Raumtemperatur abzukühlen. Die Reaktionsmasse wurde dann unter verringertem Druck (0,015–1,0 mm) erhitzt, wobei die Temperatur allmählich auf 180°C in ungefähr 40 Stunden erhöht wurde; während dieser Zeit wurden weitere Destillate gesammelt. Die Polymerisation wurde unter verringertem Druck fortgeführt, während 180°C für weitere 16 Stunden gehalten wurden. Das resultierende Polymer wies eine inhärente Viskosität von 0,63 dl/g auf, wie bestimmt in HFIP bei 25°C und bei einer Konzentration von 0,1 g/dl.

#### Beispiel 4

#### Herstellung von Polyoxaester mit Polyglycoldisäure und Ethylenglycol

[0050] Ein flammengetrockneter, mechanisch gerührter 500 ml Glasreaktor (geeignet für die Polykondensationsreaktion), wurde mit 123,8 g (0,2 mol) Polyglycoldisäure (Molekulargewicht ungefähr 619), 62,07 g (1,0 mol) destilliertem Ethylenglycol und 9,96 mg Dibutylzinnoxid beladen. Nach Spülen des Reaktors und Belüften mit Stickstoff wurden die Inhalte der Reaktionsflasche unter Stickstoff erhitzt, wobei die Temperatur allmählich auf 200°C in ungefähr 32 Stunden erhöht wurde; während dieser Zeit wurde das gebildete Wasser gesammelt. Die Reaktionsflasche wurde allmählich unter verringertem Druck (0,015–1,0 mm) von Raumtemperatur auf 140°C in ungefähr 24 Stunden erhitzt, wobei während der Zeit weitere Destillate gesammelt wurden.



[0051] Eine Polymerprobe von ungefähr 10 g wurde zu diesem Zeitpunkt abgenommen und von ihr gefunden, daß sie eine I.V. von 0,14 dl/g in HFIP bei 25°C, 0,1 g/dl, aufwies. Die Polymerisation wurde unter verringertem Druck fortgeführt, während in ungefähr 8 Stunden von 140°C auf 180°C erhitzt und dann für weitere 8 Stunden bei 180°C gehalten wurde. Eine Polymerprobe wurde nochmals abgenommen und von ihr gefunden, daß sie eine I.V. von 0,17 dl/g aufwies. Die Reaktionstemperatur wurde dann auf 190°C erhöht und unter verringertem

Druck für weitere 8 Stunden gehalten. Das sich ergebende Polymer wies eine inhärente Viskosität von 0,70 dl/g auf, wie bestimmt in HFIP bei 25°C und bei einer Konzentration von 0,1 g/dl.

#### Beispiel 5

Copolymer von Polyoxaester/Caprolacton/Trimethylencarbonat bei 5/5/5 pro Gewicht

[0052] Ein flammengetrockneter 50 ml Einhals-Rundkolben wurde mit 5 g des Aliquots des Polyoxaesters aus Beispiel 4, der eine I.V. von 0,14 dl/g aufwies, 5,0 Gramm (0,0438 mol)  $\epsilon$ -Caprolacton, 5,0 g (0,0490 mol) Trimethylencarbonat und 0,0094 ml einer 0,33 molaren Lösung Zinnocctoat in Toluol beladen.

[0053] Die Flasche wurde mit einem magnetischen Rührfisch versehen. Der Reaktor wurde dreimal mit Stickstoff gespült, bevor er mit Stickstoff belüftet wurde. Das Reaktionsgemisch wurde auf 160°C erhitzt und bei dieser Temperatur für ungefähr 6 Stunden gehalten. Das Copolymer wurde unter Vakuum (0,1 mm Hg) bei 80°C für ungefähr 16 Stunden getrocknet, um jegliches nicht reagiertes Monomer zu entfernen. Das Copolymer wies eine inhärente Viskosität von 0,34 dl/g auf, wie in HFIP bei 25°C und bei einer Konzentration von 0,1 g/dl bestimmt. Das Copolymer ist bei Raumtemperatur eine zähflüssige Flüssigkeit. Das Molverhältnis von Polyoxaester/PCL/PTMC wurde durch NRM-Analyse als 47,83/23,73/28,45 gefunden.

#### Beispiel 6

Copolymer von Polyoxaester/Caprolacton/Glycolid bei 6/8,1/0,9 pro Gewicht

[0054] Ein flammengetrockneter 25 ml Einhals-Rundkolben wurde mit 6 g des Polyoxaesters aus Beispiel 4, der eine I.V. von 0,17 dl/g aufwies, 8,1 Gramm (0,0731 mol)  $\epsilon$ -Caprolacton, 0,9 g (0,008 mol) Glycolid und 0,0080 ml einer 0,33 molaren Lösung Zinnocctoat in Toluol beladen.

[0055] Die Flasche wurde mit einem magnetischen Rührfisch versehen. Der Reaktor wurde dreimal mit Stickstoff gespült, bevor er mit Stickstoff belüftet wurde. Das Reaktionsgemisch wurde auf 160°C erhitzt und bei dieser Temperatur für ungefähr 18 Stunden gehalten. Das Copolymer wies eine inhärente Viskosität von 0,26 dl/g in HFIP bei 25°C bei einer Konzentration von 0,1 g/dl auf. Das Copolymer ist bei Raumtemperatur ein Feststoff. Das Molverhältnis von Polyoxaester/PCL/PGA/Caprolacton wurde durch NRM-Analyse als 56,54/37,73/3,79/1,94 gefunden.

#### Beispiel 7

##### In vitro-Hydrolyse

[0056] Der Polyoxaester von Beispiel 3 wurde auf in vitro-Hydrolyse bei sowohl 50°C als auch bei Refluxtemperatur getestet. Eine 100 mg Probe des Polyoxaesters, plaziert in 100 ml einer Phosphatpufferlösung (0,2 M in Phosphat, pH 7,27) wurde in ungefähr 7 Tagen bei 50°C hydrolysiert, während sie bei Reflux in ungefähr 16 Stunden vollständig hydrolysiert war.

#### Beispiel 8

##### In vitro-Hydrolyse

[0057] Der Polyoxaester aus Beispiel 2 wurde auf die in vitro-Hydrolyse bei 50°C und bei Refluxtemperatur getestet. Eine 100 mg Probe des Polyoxaesters, plaziert in 100 ml Pufferlösung (pH 7,27) wurde in ungefähr 25 Tagen bei 50°C vollständig hydrolysiert, während sie bei Reflux in ungefähr 16 Stunden vollständig hydrolysiert war.

### Patentansprüche

1. Aliphatischer Polyoxaester, umfassend eine erste divalente sich wiederholende Einheit der Formel I:



und eine zweite sich wiederholende Einheit; ausgewählt aus der Gruppe von Formeln bestehend aus:

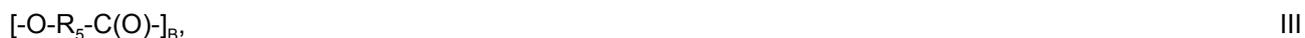


worin  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Alkylgruppe sind, die von 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält;  $R_3$  ist eine Alkyleneinheit oder ist eine Oxyalkylengruppe der folgenden Formel:



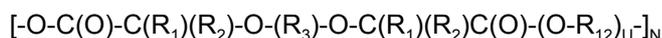
worin C eine ganze Zahl im Bereich von 2 bis ungefähr 5 ist, D eine ganze Zahl im Bereich von ungefähr 0 bis ungefähr 2.000 ist und E eine ganze Zahl im Bereich von ungefähr 2 bis ungefähr 5 ist, außer, daß, wenn 0 ist, in dem Fall E eine ganze Zahl von 2 bis 12 ist;  $R_{12}$  ist eine Alkyleneinheit, die von 2 bis 8 Kohlenstoffatome enthält und ein internes Amin ( $-N(R_{10})-$ ) oder Amid ( $-N(COR_{11})-$ ) enthält;  $R_{10}$  und  $R_{11}$  sind unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Alkylgruppe, die von 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält; und U ist eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis ungefähr 2.000.

2. Aliphatischer Polyoxaester nach Anspruch 1, wobei der aliphatische Polyoxaester zusätzlich eine dritte sich wiederholende Einheit ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:



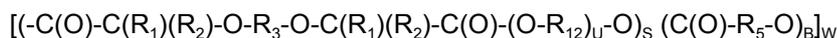
und Kombinationen davon enthält; worin  $R_4$  eine Alkyleneinheit ist, die von 2 bis 8 Kohlenstoffatome enthält; A ist eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis ungefähr 2.000;  $R_5$  und  $R_{13}$  sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  $-C(R_6)(R_7)-$ ,  $-(CH_2)_3-O-$ ,  $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ ,  $-CR_8H-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_F-O-C(O)-$  und  $-(CH_2)_K-C(O)-CH_2-$ ;  $R_6$  und  $R_7$  sind unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Alkyl, das von 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält;  $R_8$  ist Wasserstoff oder Methyl; F und K sind ganze Zahlen im Bereich von 2 bis 6; B ist eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis n, so daß die Zahl des durchschnittlichen Molekulargewichts der Formel III weniger als ungefähr 200.000 ist; P ist eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis m, so daß die Zahl des durchschnittlichen Molekulargewichts von Formel XI weniger als ungefähr 1.000.000 ist; G stellt den Rest minus von 1 bis L Wasserstoffatome von den Hydroxylgruppen eines Alkohols dar, der vorher von 1 bis ungefähr 200 Hydroxylgruppen enthielt; und L ist eine ganze Zahl von 1 bis ungefähr 200.

3. Aliphatischer Polyoxaester nach Anspruch 1, wobei das Polymer die Formel:



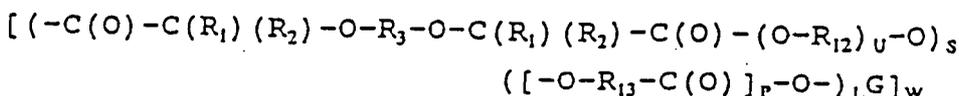
aufweist, worin N eine ganze Zahl im Bereich von ungefähr 1 bis ungefähr 10.000 ist.

4. Aliphatische Polyoxaester nach Anspruch 2, wobei das Polymer die Formel:



aufweist, worin S eine ganze Zahl im Bereich von ungefähr 1 bis ungefähr 10.000 ist und W eine ganze Zahl im Bereich von ungefähr 1 bis ungefähr 1.000 ist.

5. Aliphatische Polyoxaester nach Anspruch 2, worin das Polymer die Formel:



aufweist, worin S eine ganze Zahl im Bereich von ungefähr 1 bis 10.000 ist und W eine ganze Zahl im Bereich von ungefähr 1 bis ungefähr 1.000 ist.

6. Polymergemisch, umfassend einen aliphatischen Polyoxaester nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und ein zweites Polymer, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Homopolymer und Copolymer von Lacton-Typ-Polymeren mit den sich wiederholenden Einheiten, beschrieben durch Formeln III und XI, aliphatischen Polyurethanen, Polyetherpolyurethanen, Polyesterpolyurethanen, Polyethylencopolymeren, Polyamiden, Polyvinylalkoholen, Poly(ethylenoxid), Polypropylenoxid, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Polytetramethylenoxid, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylamid, Poly(hydroxyethylacrylat), Poly(hydroxyethylmethacrylat) und Kombinationen davon.

7. Vorrichtung, hergestellt aus einem aliphatischen Polyoxaester nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder dem Polymergemisch nach Anspruch 6.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7, die eine absorptionsfähige chirurgische Vorrichtung ist, wie z. B. Verband für Verbrennungen, Brucheinlage, medizinische Verbände, Fasciaersatz, Gaze, Gewebe, Lage, Filz, Schwamm, Gazebandage, arterieller Graft, Bandage für Hautoberflächen, Nahtmaterial, Knotenclip, Nadel, Klammer, Schraube, Platte, Clip, Klammer, Haken, Knopf, Schnappverschluss, Knochensubstitut, intrauterine Vorrichtung, Röhre, chirurgisches Instrument, vaskuläres Implantat, vaskulärer Träger, Bandscheibe, künstliche Haut oder ein absorptionsfähiges Filament, wobei das Filament gegebenenfalls an eine Nadel angebracht ist.

9. Vorrichtung, beschichtet mit einer absorptionsfähigen Beschichtung, umfassend einen aliphatischen Polyoxaester nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder das Polymergemisch nach Anspruch 6.

10. Vorrichtung, beschichtet mit einer absorptionsfähigen Beschichtung nach Anspruch 9, das ein Nahtmaterial ist, das gegebenenfalls an eine Nadel angebracht ist.

11. Wirkstoffzuführungsmatrix, umfassend einen Wirkstoff und einen aliphatischen Polyoxaester nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder dem Polymergemisch nach Anspruch 6.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen