



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 12 553 T2 2006.06.08**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 263 327 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 12 553.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/05694**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 911 100.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/066017**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.02.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **13.09.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.12.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **10.08.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.06.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61B 17/00 (2006.01)**

A61L 24/04 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

C08L 89/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
520856 07.03.2000 US

(73) Patentinhaber:
Neomend, Inc., Sunnyvale, Calif., US

(74) Vertreter:
Rehberg Hüppe + Partner, 37073 Göttingen

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:
**HNOJEWYJ, Olexander, Saratoga, US; MILO,
Charles, Atherton, US; CRUISE, M., Gregory,
Mission Viejo, US**

(54) Bezeichnung: **BIOKOMPATIBLE MATERIALZUSAMMENSTELLUNG ANPASSBAR AN VERSCHIEDENE THERAPEUTISCHE VERWENDUNGEN**

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

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die Erfindung bezieht sich allgemein auf die Zusammensetzung von biokompatiblen Materialien und ihre Anwendung auf Körpergewebe, um gewünschte therapeutische Resultate zu erzielen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Es gibt heutzutage viele therapeutische Indikationen, die Probleme in Bezug auf Technik oder Kosteneffektivität oder Wirksamkeit oder Kombinationen davon aufwerfen.

[0003] Z. B. verbleibt nach einem Eingriff, wie beispielsweise einer Gefäßplastik oder dem Setzen eines Stent eine Arteriotomie von 5 Fr bis 8 Fr. Typischerweise wird das Bluten aus der Arteriotomie durch Druck beherrscht, der von Hand, durch einen Sandsack oder eine C-Klemme für mindestens 30 min. aufgebracht wird. Während der Druck letztlich zur Blutstillung führen wird, vertragen sich der umfangreiche Einsatz und die Kosten von Pflegepersonal nicht mit gemanagten Pflegezielen.

[0004] Als anderes Beispiel sind Blutungen aus einer Vielzahl von unterschiedlichen Geweben während chirurgischen Eingriffen üblich. Beispiele umfassen Blutungen nach einem Trauma oder einer Resektion der Leber, der Milz oder der Nieren, vaskuläre Anastomosen und Knochenblutung während der Sternotomie. Derzeit hat der Chirurg eine begrenzte Anzahl von Optionen, um Blutungen zu beherrschen, typischerweise Druck, Trombin, Fibrinkleber, Knochenwachs und/oder Kollagenschwämme.

[0005] In gleicher Weise ist das Beherrschen von Luftaustritten aus Lungengewebe während Thoraxeingriffen schwierig zu erreichen. Beispiele umfassen Lungenresektionen und Lungenvolumen reduzierende chirurgische Eingriffe. Derzeit hat der Chirurg eine begrenzte Anzahl von Optionen, um Luftaustritte zu beherrschen; typischerweise wird ein Thoraxtubus benötigt, um Luft aus der Thoraxkavität zu entfernen. Die Anwesenheit eines Thoraxtubus verlängert den Aufenthalt des Patienten im Hospital. Wenn die Luftaustritte zum Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs abgedichtet werden könnten, könnte der Patient früher entlassen werden.

[0006] In gleicher Weise ist das Beherrschen von Flüssigkeitsaustritten aus Gewebe während chirurgischer Eingriffe schwer zu erreichen. Beispiele umfassen Lecks in der harten Hirnhaut und Lymphflüssigkeitsaustritte während chirurgischer Eingriffe. Typischerweise beherrscht der Chirurg Lecks in der harten Hirnhaut aufgrund des Fehlens eines effektiven Substituts für die harte Hirnhaut nicht, was potentiell das Risiko der Übertragung von infektiöser Substanzen erhöht. Das Beherrschen von Feststoffaustritten während chirurgischer Eingriffe ist in gleicher Weise schwierig zu erreichen. Beispiele umfassen Austritte aus Eingeweiden während chirurgischer Eingriffe. Typischerweise beherrscht der Chirurg Austritte aus Eingeweiden durch Setzen zusätzlicher Stiche, bis der Austritt nicht länger beobachtet wird.

[0007] Ein anderes Beispiel sind Verwachsungen, bei denen es sich um abnormale fasrige Verbindungen von Geweben handelt, die normalerweise nicht miteinander verbunden sind. Verwachsungen werden als Teil der normalen Wundheilungsantwort von Gewebe gebildet; sie können jedoch in Unfruchtbarkeit und Schmerzen resultieren. Verschieden Produkte sind für die Verwendung durch den Chirurgen erhältlich, um die Bildung von Verwachsungen zu verhindern; die Wirksamkeit der am Markt befindlichen Produkte ist jedoch noch nicht schlüssig nachgewiesen worden.

[0008] Gleichermassen können Gewebelöcher durch eine Vielzahl von Eingriffen erzeugt werden. Z. B. ist das ABB1™-System, das von der United States Surgical Company vertrieben wird, ein minimal invasives Brustbiopsiesystem, das einen Kern von Brustgewebe für die Analyse durch einen Pathologen entnimmt. Die Kerne reichen in der Größe von 5 bis 20 mm Durchmesser. Nach der Entfernung des Kerns wird ein Loch erzeugt, und das umgebende Gewebe lässt Blut in das Loch austreten.

[0009] Verschiedene Gewebe können auch vergrößert werden, um eine stärker gewünschte Erscheinungsform zu erzeugen. Z. B. kann ein injizierbares bovines Kollagen, das von der Inamed Corporation vertrieben wird, verwendet werden, um das Sichtbarwerden von Gesichtsfalten zu reduzieren oder um die Erscheinung vollerer Lippen zu erzeugen. Während die Behandlung wirksam ist, ist ihr Anhalten kurz.

[0010] Die Behandlung von arteriovenösen Fehlbildungen (Arterio-Venous Malformations = AVMs) und Aneurysmas sind weitere Beispiele. AVMs sind verflochtene Massen von Blutgefäßen, die weder Arterien noch

Venen sind und die gemeinhin im Hirn gefunden werden, was möglicherweise zu einem hämorrhagischen Schlaganfall führt. Klinisch werden AVMs durch chirurgische Entfernung behandelt. Vor dem Entfernen muss die AVM embolisiert werden, um unkontrolliertes Bluten zu verhindern. Aneurysmas sind abnormale Erweiterungen von Teilen der Blutgefäße, die zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Risses führen. Klinisch werden Aneurysmas durch chirurgische Entfernung, das Einsetzen von Stents oder Spulen behandelt. Eine andere mögliche Behandlungsform ist es, den ballonförmig erweiterten Abschnitt des Blutgefäßes mit einem Biomaterial zu füllen, das das erkrankte Gewebe schützt und stärkt.

[0011] Es gibt auch einen zunehmenden Trend in Richtung auf die platzgerichtete Austragung von Pharmazeutika und Vektoren. Der Hauptvorteil ist die Austragung einer hohen Dosis an das erkrankte Gewebe, aber eine niedrige systemische Dosis. Z. B. kann ein mit Antikrebsmitteln gefülltes Depot direkt auf einem Tumor angeordnet werden. Die Gebiete, die das Depot umgeben, weisen eine hohe Konzentration des Antikrebsmittels auf, aber die systemische Dosierung ist gering, was Nebenwirkungen minimiert.

[0012] Zellen sowie Pharmazeutika und Vektoren können in gleicher Weise an einem erkrankten Gewebeort ausgetragen werden. Die Zellen könnten genetisch modifiziert, autolog oder aus anderen Quellen erhalten sein.

[0013] Es bleibt ein Bedürfnis nach Biomaterialien, die die Technik, Kosteneffektivität und Wirksamkeit bei diesen und anderen therapeutischen Indikationen verbessern.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0014] Ein Aspekt der Erfindung stellt eine biokompatible Materialzusammensetzungsgattung bereit, auf der aufbauend eine verzweigte Familie von biokompatiblen Materialzusammensetzungsarten erzeugt werden kann. Die Arten sind erstaunlich gut an bestimmte therapeutische Indikationen angepasst, obwohl sich die therapeutischen Indikationen selbst signifikant unterscheiden.

[0015] In einer Ausführungsform weist das biokompatible Gattungsmaterial eine Mischung aus einer Proteinlösung und einer Polymerlösung auf. Die Polymerlösung umfasst ein Derivat eines hydrophilen Polymers mit einer Funktionalität von mindestens drei. Beim Mischen vernetzen die Proteinlösung und die Polymerlösung, um ein nicht flüssiges dreidimensionales Netzwerk auszubilden.

[0016] In einer Ausführungsform baut sich das Netzwerk mit der Zeit zurück in eine flüssige Form ab. In dieser Ausführungsform umfasst das Polymer eine Abbausteueregion, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum zu erreichen. Die Abbausteueregion kann ausgewählt werden, um verschiedene Arten auszubilden, von denen jede einen anderen Abbauezeitraum aufweist. Die Abbauezeiträume können beispielsweise innerhalb eines Bereichs von einem Tag bis zu mehr als 500 Tagen variieren.

[0017] In einer Ausführungsform umfasst das Polymer eine Vernetzungsgruppe, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum zu erreichen. Die Vernetzungsgruppe kann ausgewählt werden, um verschiedene Arten zu erreichen, von denen jede ihren eigenen gewünschten Vernetzungszeitraum aufweist. Die Vernetzungszeiträume können variieren, beispielsweise in einem Bereich von weniger als 1 sek. bis zu mehr als 10 h.

[0018] In einer Ausführungsform umfasst das Polymer sowohl eine Abbausteueregion als auch eine Vernetzungsgruppe. Bei dieser Ausführungsform kann jede Region individuell ausgewählt werden, um unterschiedliche Arten auszubilden, wobei jede Art ihren eigenen Abbauezeitraum und ihren eigenen Vernetzungszeitraum aufweist, die abgestimmt sind, um ein oder mehrere therapeutische Ziele zu erreichen.

[0019] Ein anderer Aspekt der vorliegenden Erfindung stellt ein System bereit, das für unterschiedliche therapeutische Indikationen von den verschiedenen Arten Gebrauch macht. Jedes System umfasst Anweisungen zum Ausbilden einer Mischung aus der Proteinlösung und der Polymerlösung und zum Anwenden der Mischung, um ein bestimmtes therapeutisches Ziel zu erreichen. Das bestimmte therapeutische Ziel kann z. B. das Abdichten des Orts einer Gefäßpunktion, das Abdichten von Gewebe gegenüber Blut- oder Gas- oder Flüssigkeitsaustritt, das Abdichten von Gewebe gegenüber Feststoffaustritt, das Verhindern von postoperativen Verwachsungen, das Reparieren eines Gewebelochs, das Vergrößern von Gewebe, das Embolisieren einer arteriovenösen Fehlbildung, das Füllen eines Aneurysma und das Austragen eines Pharmazeutikums oder das Austragen von Zellen sein.

[0020] Ein anderer Aspekt der Erfindung stellt ein biokompatibles Material bereit, das eine Mischung aus einer Proteinlösung und einer Polymerlösung aufweist, die beim Mischen vernetzen, um ein nicht flüssiges dreidimensionales Netzwerk auszubilden. Das Material umfasst ein Mittel, das als Antwort auf die Vernetzung der Mischung eine Farbveränderung durchläuft.

[0021] In einer Ausführungsform durchläuft das Mittel eine Farbveränderung als Antwort auf eine Änderung des pH-Werts während des Vernetzens.

[0022] In einer Ausführungsform zeigt das Mittel eine erste Farbe, wenn sich die Mischung in einem flüssigen Zustand befindet, und eine zweite Farbe, die sich von der ersten Farbe unterscheidet, wenn die Mischung das nicht flüssige dreidimensionale Netzwerk ausbildet.

[0023] In einer Ausführungsform zeigt das Mittel eine erste Farbe, wenn sich die Mischung in einem Übergang zwischen einem flüssigen Zustand und dem nicht-flüssigen dreidimensionalen Netzwerk befindet, und eine zweite Farbe, die sich von der ersten Farbe unterscheidet, wenn die Mischung das nicht flüssige dreidimensionale Netzwerk ausbildet.

[0024] Merkmale und Vorteile der Erfindungen werden in der nachfolgenden Beschreibung und den Zeichnungen sowie in den angehängten Patentansprüchen dargelegt.

KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0025] [Fig. 1](#) ist eine zeichnerische Ansicht einer Zusammensetzungsgattung eines biokompatiblen Materials, die die Basis für eine Vielzahl von Zusammensetzungsarten bildet, von denen jede gut an eine spezifische therapeutische Indikation angepasst ist;

[0026] [Fig. 2](#) ist eine zeichnerische Ansicht eines Systems, das einen ersten und einen zweiten Funktionsteil aufweist, die für das Anwenden oder Austragen einer gegebenen Zusammensetzungsart, die in [Fig. 1](#) gezeigt ist, an dem vorgesehenen Austragungsort einsetzbar sind;

[0027] [Fig. 3](#) ist eine Draufsicht auf die Details der in [Fig. 2](#) gezeigten repräsentativen Teilesätze, wobei ein Teilesatz die Ausbildungsgrundkomponenten der Zusammensetzungsgattung enthält und der andere Teilesatz eine Misch-/Abgabeanordnung für die Arten;

[0028] [Fig. 4](#) ist eine perspektivische Ansicht einer repräsentativen Misch-/Abgabeanordnung, die in dem zweiten Teilesatz enthalten ist, der in [Fig. 3](#) gezeigt ist;

[0029] [Fig. 5](#) ist ein Flussdiagramm, das eine Methodik zum Entwickeln von Zusammensetzungsarten illustriert, die auf der in [Fig. 1](#) gezeigten Zusammensetzungsgattung basieren; und

[0030] [Fig. 6](#) ist eine Grafik, die die Änderungen beim pH-Wert zeigt, wenn eine gegebene Zusammensetzung vernetzt, um ein festes dreidimensionales Netzwerk auszubilden.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

I. Übersicht

[0031] [Fig. 1](#) zeigt eine Zusammensetzungsgattung **10**, die ein biokompatibles Material aufweist. Die Zusammensetzungsgattung **10** ist die Basis für eine Vielzahl von Materialzusammensetzungsarten **12**.

[0032] Die Materialzusammensetzungsarten **12** der Zusammensetzungsgattung **10** teilen einige gemeinsame fundamentale Eigenschaften, welche einschließen:

- (i) jede Zusammensetzungsart **12** ist in der Lage, in situ durch Mischen von Ausbildungsgrundkomponenten erzeugt zu werden, wobei mindestens zwei von diesen über die gesamte Gattung hinweg gleich sind;
- (ii) die Ausbildungsgrundkomponenten sind beim Mischen in der Lage, sich von einem flüssigen Zustand in eine biokompatible feste Zustand umzuwandeln (in einem Prozess, der "Gelierung" genannt wird);
- (iii) nach der Gelierung entwickelt die feste Zusammensetzung gewünschte mechanische Eigenschaften, einschließlich Adhäsionsstärke, Kohäsionsstärke und Elastizität;
- (iv) nach der Gelierung ist die feste Zusammensetzung auch in der Lage, sich mit der Zeit durch physiologische Mechanismen aus dem festen Zustand in einen biokompatiblen flüssigen Zustand umzuwandeln, in

dem sie von dem Körper beseitigt werden kann (in einen Prozess, der "Abbau" genannt wird); und (v) jede der Eigenschaften (ii) bis (iv) kann selektiv und unabhängig voneinander innerhalb weiter physikalischer Bereiche gesteuert werden.

[0033] Die gemeinsamen fundamentalen Eigenschaften der Gattung **10** führen zu einer diversifizierten Familie von biokompatiblen Materialzusammensetzungsarten **12**, die unterschiedliche Gelierungsraten, Abbauraten und mechanische Eigenschaften aufweisen. Die Arten sind bemerkenswert gut an bestimmte therapeutische Indikationen angepasst, obwohl sich die therapeutischen Indikationen selbst signifikant unterscheiden.

[0034] In der illustrierten Ausführungsform (siehe [Fig. 1](#)) ist die Gattung **10** so dargestellt, dass sie beispielsweise zwölf unterschiedliche Arten **12** umfasst, von denen jede eine entsprechende unterschiedliche Indikation aufweist, wie sie auch in der folgenden Tabelle aufgelistet ist.

Tabelle 1

Biokompatible Materialzusammensetzungsarten und entsprechende therapeutische Indikationen

Art	therapeutische Indikation
1	Abdichtung von Gefäßpunktionsorten
2	Abdichtung von Gewebe gegenüber Blutung
3	Abdichtung von Gewebe gegenüber Gasaustritt
4	Abdichtung von Gewebe gegenüber Flüssigkeitsaustritt
5	Abdichtung von Gewebe gegenüber Feststoffaustritt
6	Verhinderung von postoperativen Verwachsungen
7	Reparatur von Gewebelöchern
8	Vergrößerung von Gewebe
9	Embolisierung von arteriovenösen Fehlbildungen (AVMs)
10	Auffüllung von Aneurysmas
11	Austragung von Pharmazeutika
12	Austragung von Zellen

[0035] Wie [Fig. 2](#) zeigt, machen es die gemeinsamen fundamentalen Eigenschaften der Zusammensetzungsgattung **10** möglich, eine Familie von Systemen **14** für das Anwenden oder Austragen der Arten **12** an den vorgesehenen Behandlungsorten zu entwickeln. Jedes Austragungssystem **14** teilt aufgrund der Eigenschaften, die der Zusammensetzungsgattung **10** gemein sind, bestimmte gemeinsame Merkmale. Dennoch unterscheiden sich die Austragungssysteme **14** in Bezug auf bestimmte Punkte, weil jede Art **12** zugeschnitten ist, um die Bedürfnisse einer bestimmten gewünschten therapeutischen Indikation zu erfüllen.

[0036] Aufgrund der gemeinsamen fundamentalen Eigenschaften (i) und (ii) der Gattung **10** kann jedes Austragungssystem in Form zweier funktionaler Teilesätze **16** und **18** realisiert werden. Der erste Teilesatz **16** enthält die Ausbildungsgrundkomponenten **20** der Zusammensetzungsgattung **10**. Der Teilesatz **16** lagert die Ausbildungsgrundkomponenten **20** vor der Verwendung in einem nicht vermischten Zustand. Bestimmte Aspekte der Ausbildungsgrundkomponenten **20** unterscheiden sich je nach der Art **12**, die das System **14** austrägt bzw. anwendet. Jedoch ist die fundamentale Eigenschaft des Haltens der Ausbildungsgrundkomponente **20** in ungemischtem Zustand bis zum Zeitpunkt der Verwendung allen Austragungssystemen **14** der Familie gemein.

[0037] Der zweite Teilesatz **18** enthält eine Misch-/Abgabeanordnung **22** für jede Art **12**. Die Misch-/Abgabe-

anordnung **22** bringt die Ausbildungskomponenten **20** in flüssiger Form in mischenden Kontakt. Die Misch-/Abgabeanordnung **22** gibt die flüssige Mischung an den vorgesehenen therapeutischen Ort ab, wo sich die flüssige Mischung in situ in eine feste Form umwandelt. Zwischen den einzelnen Austragungssystemen **14** unterscheiden sich bestimmte Aspekte der Misch-/Abgabeanordnung **22** gemäß den Erfordernissen der konkreten therapeutischen Indikation. Jedoch ist die fundamentale Eigenschaft des Mischens der Ausbildungskomponenten **20** für die in situ-Austragung allen Austragungssystemen **14** gemein.

[0038] Ein oder beide Teilesätze **16** und **18** umfassen vorzugsweise Anweisungen zum Ausbilden der flüssigen Mischung und zum Abgeben der Flüssigkeit durch die Misch-/Abgabeanordnung **22**, um die spezielle gewünschte therapeutische Indikation zu erreichen.

II. Die Materialzusammensetzungsgattung

[0039] In einer bevorzugten Ausführungsform erzeugt die Materialzusammensetzungsgattung **10** ein nicht flüssiges dreidimensionales Netzwerk, das als Hydrogel bezeichnet wird. In dieser Ausführungsform gibt es zwei fundamentale Ausbildungskomponenten, die der Gattung **10** gemein sind, nämlich: (i) ein Protein und (ii) ein Polymer.

[0040] Das Hydrogel wird durch die Reaktion zwischen einer oder mehreren nukleophilen (Elektronendonator-) Gruppen an einer der Komponenten (entweder des Proteins oder des Polymers) und einer oder mehreren elektrophilen (Elektronen aufnehmenden) Gruppen an der anderen der Komponenten erzeugt. Das Polymer kann eine oder mehrere nukleophile Gruppen umfassen, wie beispielsweise Aminogruppen (-NH₂), oder Thiolgruppen (-SH) oder eine oder mehrere elektrophile Gruppen, wie beispielsweise Alkoholgruppen (-OH) oder Karboxylgruppen (-COOH) oder Kombinationen davon. In gleicher Weise kann die die Aminosäuresequenz, die das Protein bildet (und die Bioaktivität des Proteins bestimmt), nukleophile Aktivität bereitstellen (z. B. Lysin, Arginin, Asparagin, Glutamin oder Zystein) oder sie kann elektrophile Reaktivitäten bereitstellen (z. B. Aspartansäure, Glutaminsäure, Serin, Threonin oder Tyrosin) oder beides. Die Aminosäuresequenz des Proteins kann so die Auswahl des Polymers diktieren und umgekehrt.

[0041] Die Proteinkomponente nimmt vorzugsweise die Form einer Proteinlösung mit nukleophilen Gruppen an. Die Polymerkomponente nimmt vorzugsweise die Form einer Lösung eines elektrophilen Derivats eines hydrophilen Polymers mit einer Funktionalität von mindestens 3 an. Bei dieser Anordnung reagiert die elektrophile Gruppe an dem Polymer mit der nukleophilen an dem Protein, um das Hydrogel auszubilden.

[0042] Die Verbindung dieser zwei fundamentalen Komponenten erlaubt es, die Gelierungs- und Abbauraten genau und vorhersagbar zu steuern, um eine Vielzahl von Arten **12** zu erzeugen. Weiterhin besitzt eine Materialzusammensetzungsgattung **10**, die auf diesen zwei fundamentalen Komponenten basiert, wünschenswerte mechanische Eigenschaften, die ebenfalls genau und selektiv zwischen den einzelnen Arten manipuliert werden können. Die Fähigkeit, die Gelierungsrate, die Abbaurate und die mechanischen Eigenschaften genau und selektiv zu steuern, erlaubt die Erzeugung von unterschiedlichen Arten, von denen jede optimiert ist, um die Anforderungen einer bestimmten therapeutischen Indikation zu erfüllen.

A. Die fundamentale Proteinkomponente

[0043] Geeignete Proteinlösungen für den Einsatz bei der Materialgattung **10** umfassen hydrophile Proteine, die keine Immunreaktion auslösen. Beispiele umfassen Serum, Serumfraktionen und Lösungen von Albumin, Gelatine, Antikörper, Fibrinogen und Serumproteine. Zusätzlich können wasserlösliche Derivate von hydrophilen Proteinen verwendet werden. Beispiele umfassen Lösungen von Kollagen, Elastin, Chitosan und Hyaluronsäure. Zusätzlich können Hybridproteine mit einer oder mehreren Substitutionen, Auslassungen oder Einfügungen bei der Primärstruktur verwendet werden.

[0044] Weiterhin muss die primäre Proteinstruktur nicht auf jene beschränkt werden, die in der Natur gefunden werden. Eine Aminosäuresequenz kann synthetisch konstruiert werden, um eine bestimmte Struktur und/oder Funktion zu erreichen, und dann bei dem Gattungsmaterial verwendet werden. Das Protein kann rekombinant produziert oder aus natürlich austretenden Quellen gesammelt werden.

[0045] Die bevorzugte Proteinlösung ist 25 % humanes Serumalbumin, USP. Humanes Serumalbumin ist aufgrund seiner Biokompatibilität und seiner schnellen Verfügbarkeit bevorzugt.

B. Die fundamentale Polymerkomponente

[0046] Die fundamentale Polymerkomponente der Materialzusammensetzungsgattung ist ein hydrophiles biokompatibles Polymer, das mit einer Funktionalität von mindestens 3 elektrophil derivatisiert ist. Beispiele umfassen Poly(Ethylenglykol), Poly(Ethylenoxid), Poly(Vinylalkohol), Poly(Vinylpyrrolidinon), Poly(Ethyloxazolin) und Poly(Ethylglykol)-Co-Poly(Propylenglykol)-Blockcopolymer.

[0047] Die fundamentale Polymerkomponente ist nicht auf synthetische Polymere beschränkt, da Polysaccharide, Kohlenhydrate und Proteine mit einer Funktionalität von mindestens drei elektrophil derivatisiert werden könnten. Zusätzlich können Hybridproteine mit einer oder mehrerer Substitutionen, Auslassungen oder Einfügungen bei der Primärstruktur als die Polymerkomponenten verwendet werden. Bei dieser Anordnung ist die primäre Struktur des Proteins nicht auf jene beschränkt, die in der Natur gefunden werden, da eine Aminosäuresequenz synthetisch konstruiert werden kann, um eine bestimmte Struktur und/oder Funktion zu erreichen, und dann bei dem Material verwendet werden kann. Die Protein- oder Polymerkomponente kann rekombinant erzeugt werden oder aus natürlich auftretenden Quellen gesammelt werden.

[0048] Vorzugsweise besteht die Polymerkomponente aus Poly(Ethylenglykol) (PEG) mit einem Molekulargewicht zwischen 1.000 und 30.000 g/mol, mehr bevorzugt zwischen 2.000 und 15.000 und am meisten bevorzugt zwischen 10.000 und 15.000 g/mol. Von PEG ist gezeigt worden, dass es in einer Vielzahl von physiologischen Anwendungen biokompatibel und nicht toxisch ist. Die bevorzugten Konzentrationen des Polymers betragen 5 % bis 35 % Gewicht/Gewicht, mehr bevorzugt 5 % bis 20 % Gewicht/Gewicht. Das Polymer kann in einer Vielzahl von wässrigen Lösungen aufgelöst werden, aber Wasser ist bevorzugt.

[0049] Das bevorzugte Polymer kann allgemein als eine Verbindung der Formel:



ausgedrückt werden, wobei:

DCR eine Abbausteueregion (Degradation Control Region) ist

CG eine Vernetzungsgruppe (Crosslinking Group) ist

$n > 3$ ist.

[0050] Während das bevorzugte Polymer eine mehrarmige Struktur ist, kann ein lineares Polymer mit einer Funktionalität bzw. reaktiven Gruppen pro Molekül von mindestens 3 ebenfalls verwendet werden. Die Nützlichkeit eines gegebenen PEG-Polymers wächst signifikant an, wenn die Funktionalität so erhöht wird, dass sie größer oder gleich 3 ist. Der beobachtete inkrementale Anstieg in der Funktionalität tritt auf, wenn die Funktionalität von 2 auf 3 erhöht wird, und erneut, wenn die Funktionalität von 3 auf 4 erhöht wird. Weitere inkrementale Anstiege sind minimal, wenn die Funktionalität etwa 4 übersteigt.

[0051] Die Verwendung von PEG-Polymeren mit einer Funktionalität von mehr als 3 stellt einen überraschenden Vorteil dar. Wenn es mit PEG-Polymeren höherer Funktionalität vernetzt wird, kann die Konzentration von Albumin auf 25 % und darunter reduziert werden. Verwendungen von zweifach funktionalen PEG-Polymeren in der Vergangenheit erforderten Albuminkonzentrationen klar oberhalb von 25 %, beispielsweise von 35 % bis 45 %. Die Verwendung von niedrigen Albuminkonzentrationen resultiert in überlegene Gewebeabdichtungseigenschaften mit erhöhter Elastizität, einem weiteren gewünschten Resultat. Zusätzlich ist 25 %iges humanes Serumalbumin, USP, kommerziell aus verschiedenen Quellen erhältlich, höhere Konzentrationen an humanem Serumalbumin, USP, sind jedoch nicht kommerziell erhältlich. Durch Verwenden kommerziell erhältlicher Materialien wird die Dialyse und Ultrafiltration der Albuminlösung, wie sie im Stand der Technik offenbart ist, beseitigt, was die Kosten und die Komplexität der Zubereitung der Albuminlösung signifikant reduziert.

C. Die resultierende Hydrogelzusammensetzung der Gattung 10

[0052] Beim Mischen der fundamentalen Proteinlösungskomponente mit der fundamentalen Polymerlösung wird das nicht-flüssige dreidimensionale Netzwerk (d. h. das Hydrogel) gebildet.

[0053] Um die Freisetzung von Wärme während der Vernetzungsreaktion zu minimieren, wird die Konzentration an Vernetzungsgruppen der fundamentalen Polymerkomponente vorzugsweise kleiner als 5 % der Gesamtmasse der reaktiven Lösung gehalten, und mehr bevorzugt bei 1 % oder weniger. Die niedrige Konzentration der Vernetzungsgruppe ist auch nützlich, indem die Länge der abgebenden Gruppe ebenfalls minimiert ist. Bei einer typischen klinischen Anwendung werden während der Vernetzungsreaktion etwa 50 mg einer

nicht-toxischen abgehenden Gruppe produziert, ein weiteres gewünschtes Resultat. In einer bevorzugten Ausführungsform hat die Vernetzungsgruppe, die einen N-Hydroxysukziminidester aufweist, die Fähigkeit gezeigt, an der Vernetzungsreaktion mit Albumin teilzunehmen, ohne dass bei Menschen nachteilige Immunantworten hervorgerufen wurden.

[0054] Die Materialzusammensetzungsgattung wird vom Körper gut toleriert, ohne eine ernste Fremdkörperreaktion hervorzurufen. Über einen kontrollierten Zeitraum wird das Material durch physiologische Mechanismen abgebaut. Histologische Studien haben eine Fremdkörperreaktion konsistent mit einem bioabbaubaren Material, wie beispielsweise VICRYL™-Fäden gezeigt. Wenn das Material abgebaut wird, kehrt das Gewebe in einen erhaltenen Zustand zurück. Die Moleküle der abgebauten Hydrogelzusammensetzungen der Gattung werden durch die Nieren aus dem Blutstrom entfernt und im Urin aus dem Körper beseitigt. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung verliert das Material seine physikalische Festigkeit während der ersten 15 Tage und wird in etwa vier Wochen vollständig resorbiert.

III. Erzeugen der Zusammensetzungsarten

[0055] Zusammensetzungsarten werden aus der Zusammensetzungsgattung durch Steuern der Gelierungsrate oder Steuern der Abbaurate oder Steuern der mechanischen Eigenschaften oder Kombinationen davon erzeugt. Die gesteuerten Eigenschaften der Raten erlauben die Verwendung der Materialzusammensetzungsgattung **10** bei verschiedenen therapeutischen Indikationen.

A. Steuerung der Gelierungsrate

[0056] Die Gelierungsrate wird optimal durch Auswahl der Vernetzungsgruppe (CG) und des pH-Werts der Reaktion gesteuert. Die Konzentration der Vernetzungsgruppe in der Polymerlösung und die Konzentration der nukleophilen Gruppen in der Polymerlösung kann ebenfalls verwendet werden, um die Gelierungsrate zu steuern; Änderungen bei diesen Konzentrationen resultieren jedoch typischerweise in Änderungen sowohl der mechanischen Eigenschaften des Hydrogels als auch der Gelierungsrate.

[0057] Die elektrophile Vernetzungsgruppe ist verantwortlich für das Vernetzen des Albumins sowie das Anbinden des Hydrogels an das umgebende Gewebe. Die Vernetzungsgruppe kann ausgewählt werden, um selektiv mit Thiolen zu reagieren, um selektiv mit Aminen zu reagieren oder um mit Thiolen und Aminen zu reagieren. Vernetzungsgruppen, die selektiv für Thiole sind, umfassen Vinylsulfon, N-Ethylmaleimid, Jodazetamid und Orthopyridyldisulfid. Vernetzungsgruppen, die selektiv für Amide sind, umfassen Aldehyde. Nicht-selektive elektrophile Gruppen umfassen aktive Ester, Epoxide, Oxykarbonylimidazol, Nitrophenylkarbonat, Tresylat, Mesylat, Tosylat und Isocyanat. Die bevorzugten reaktiven Gruppen sind aktive Ester, mehr bevorzugt ein Ester von N-Hydroxysukziminid. Die aktiven Ester sind bevorzugt, da sie schnell mit nukleophilen Gruppen reagieren und eine nicht-toxische abgehende Gruppe aufweisen.

[0058] Die Gelierungsrate kann auch durch die Auswahl des pH-Werts der Reaktion gesteuert werden. Bei einem niedrigeren pH-Wert ist ein größerer Anteil der nukleophilen Gruppen für die Reaktion mit der elektrophilen Substanz nicht verfügbar. Bei höheren pH-Werten ist ein größerer Anteil der nukleophilen Gruppen für die Reaktion mit der elektrophilen Substanz verfügbar. Letztlich steuert der pH-Wert die Konzentration der nukleophilen Gruppen, die für die Reaktion verfügbar sind. Der pH-Wert der Reaktion ist ein nützlicher Mechanismus, um die Gelierungsrate zu steuern, da er die Rate steuert, ohne die mechanischen Eigenschaften des resultierenden Hydrogels zu beeinträchtigen.

[0059] Der pH-Wert der Reaktion wird optimal durch die Pufferzusammensetzung und -konzentration gesteuert. Bevorzugte Puffersysteme sind Natriumphosphat und Natriumkarbonat, die allein oder in Kombination Puffer von niedrigem und hohem pH-Wert bereitstellen können. Ein Puffer von hohem pH-Wert ist bevorzugt, wenn hohe Gelierungsraten erwünscht sind. Ein Puffer von niedrigem pH-Wert ist für langsamere Gelierungsraten bevorzugt. Die Pufferkonzentration spielt auch eine signifikante Rolle bei der Gelierungsrate. Aufgrund der Vernetzung wird eine abgehende Gruppe gebildet. In der bevorzugten Ausführungsform ist die abgehende Gruppe sauer. Während also die Reaktion fortschreitet, fällt der pH-Wert ab und die Gelierungsrate verlangsamt sich. Bei höheren Pufferkonzentrationen wird die schnelle Gelierungsrate über die Dauer der Reaktion beibehalten. Bei niedrigen Konzentrationen wird das Puffersystem gesättigt und funktioniert nicht länger.

[0060] Aufgrund der Auswahl der Vernetzungsgruppe und des pH-Werts der Reaktion kann die Umwandlung des Materials von einer Flüssigkeit in einen Feststoff von weniger als einer Sekunde bis mehr als 10 Stunden gesteuert werden, mehr bevorzugt von weniger als einer Sekunde bis 10 min. und am meisten bevorzugt von

weniger als einer Sekunde bis 2 min.

[0061] Es kann wünschenswert sein, den Fortschritt der Vernetzung zu überwachen. Wenn z.B. die Art 1 verwendet wird (um Orte von Gefäßpunktionen abzudichten), ist es wünschenswert, zu wissen, wann die Zusammensetzung halb fest ist, was anzeigt, dass es jetzt an der Zeit ist, den Katheter/das Führungsrohr zu entfernen und Druck auf den Ort der Punktion auszuüben. Es ist auch wünschenswert, als nächstes zu wissen, wann die Zusammensetzung fest ist, was anzeigt, dass der Druck von dem Ort der Punktion entfernt werden kann. Die Übergänge von flüssig zu halbfest und von halbfest zu fest können durch den Zeitablauf der Reaktion bestimmt werden.

[0062] Der pH-Wert der Zusammensetzung (Protein und Polymer) ändert sich, während das Vernetzen fortschreitet (s. [Fig. 6](#)). Die Änderung bei dem pH-Wert während des Vernetzens kann für eine gegebene Zusammensetzung unter Verwendung eines Spektrophotometers empirisch bestimmt werden. Der pH-Wert ist hoch (beispielsweise pH 9 bis 10), wenn das Polymer flüssig ist (Zeit t_1 in [Fig. 6](#)). Der pH-Wert ist niedriger (z. B. pH 7) (Zeit t_3 in [Fig. 6](#)) wenn die Zusammensetzung fest ist. Der pH-Wert hat einen Zwischenwert (z. B. pH 8) wenn sich die Zusammensetzung in dem Übergang zwischen flüssig und fest befindet (Zeitpunkt t_2 in [Fig. 6](#)). Die Zusammensetzung kann einen oder mehrere kolorimetrische pH-Indikatoren umfassen, um durch Farbveränderungen den Fortschritt der Gelierung anzuzeigen.

[0063] Z. B. zeigt Xylenolblau eine purpurne Farbe bei pH 9 bis 10, eine gelbe Farbe bei pH 8 und eine gelbe Farbe bei pH 7. Phenolrot zeigt eine rote Farbe bei pH 9 bis 10, eine rote Farbe bei pH 8 und eine gelbe Farbe bei pH 7. Durch Einschließen einer Mischung von Xylenolblau und Phenolrot in die Zusammensetzung zeigt die Zusammensetzung, während sie vernetzt, eine purpurne/blauere Farbe (Mischung von Purpur und Rot) zum Zeitpunkt t_1 (pH > 9), was einen flüssigen Zustand anzeigt, eine orange Farbe (Mischung von gelb und rot) zum Zeitpunkt t_2 (pH ~ 8), was einen halbfesten Zustand anzeigt; und eine gelbe Farbe (Mischung von gelb und gelb), zum Zeitpunkt t_3 (pH ~ 8), was einen festen Zustand anzeigt.

[0064] Als anderes Beispiel (bei dem niedrigere pH-Werte unterschieden werden können) entwickeln Phenolphthalein oder o-Kresolphthalein eine rote Farbe bei pH 9 bis 10 und zeigen eine klare Farbe (d. h. sind "farblos") bei pH 8 und darunter. Bromthymolblau zeigt eine blaue Farbe bei pH 7 und darüber und eine gelbe Farbe bei pH 6 und darüber. Durch Einschließen einer Mischung von Phenolphthalein (oder o-Kresolphthalein) und Bromthymolblau wird die Zusammensetzung, während sie vernetzt, eine purpurne/rote Farbe (Mischung von Purpur und Rot) zeigen, wenn der pH-Wert größer als 9 ist, was einen flüssigen Zustand anzeigt; eine blaue Farbe (Mischung von Klar und Blau), wenn der pH-Wert ungefähr 8 ist, was einen halbfesten Zustand anzeigt; und eine gelbe Farbe (Mischung von Klar und Gelb), wenn der pH-Wert etwa 6 bis 7 ist, was einen festen Zustand anzeigt.

B. Steuern der Abbaurrate

[0065] Die Abbaurrate wird durch die Abbausteuerregion (DCR), die Konzentration der Vernetzungsgruppen in der Polymerlösung und die Konzentration der nukleophilen Gruppen in der Polymerlösung gesteuert. Änderungen bei diesen Konzentrationen resultieren typischerweise auch in Änderungen sowohl bei den mechanischen Eigenschaften des Hydrogels als auch bei der Abbaurrate.

[0066] Die Abbaurrate wird am Besten durch die Auswahl des chemischen Anteils der Abbausteuerregion (DCR) kontrolliert. Wenn kein Abbau erwünscht ist, kann eine Abbausteuerregion ausgewählt werden, die den Bioabbau verhindert, oder das Material kann ohne Abbausteuerregion erzeugt werden. Wenn jedoch Abbau erwünscht ist, kann eine hydrolytisch oder enzymatisch abbaubare Abbausteuerregion ausgewählt werden. Beispiele für hydrolytisch abbaubare Anteile umfassen gesättigte zweiwertige Säuren, ungesättigte zweiwertige Säuren, Poly(Glykolsäure), Poly(DL-Milchsäure), Poly(L-Milchsäure), Poly(ξ -Kaprolakton), Poly(δ -Valerolakton), Poly(γ -Butyrolakton), Poly(Aminosäure), Poly(Anhydride), Poly(Orthoester), Poly(Orthokarbonate) und Poly(Phosphorester). Beispiele für enzymatisch abbaubare Abbausteuerregionen umfassen Leu-Gly-Pro-Ala (Collagenase-sensitive Verknüpfung) und Gly-Pro-Lys (Plasmin-sensitive Verknüpfung). Es sollte auch erkannt werden, dass die Abbausteuerregion Kombinationen von abbaubaren Gruppen, z. B. Poly(Glykolsäure) und zweiwertige Säure enthalten könnte.

[0067] Durch die Auswahl der Abbausteuerregion kann die Umwandlung des Materials von einem festen Hydrogel in eine abgebaute Flüssigkeit von so wenig wie einem Tag bis zu mehr als 500 Tagen, vorzugsweise von 5 Tagen bis 30 Tagen, gesteuert werden.

C. Steuerung der mechanischen Eigenschaften

[0068] Die gewünschten mechanischen Eigenschaften des Hydrogels umfassen Kohäsionsstärke, Adhäsionsstärke und Elastizität. Durch die Auswahl der Funktionalität, der Konzentration und des Molekulargewichts des Proteins und des Polymers können die mechanischen Eigenschaften des Hydrogels abgestimmt werden, um eine Vielzahl von klinischen Bedürfnissen zu erfüllen.

[0069] Die mechanischen Eigenschaften des Hydrogels werden zum Teil durch die Anzahl an Vernetzungen bei dem Hydrogelnetzwerk sowie durch den Abstand zwischen den Vernetzungen gesteuert. Sowohl die Anzahl der Vernetzungen als auch der Abstand zwischen den Vernetzungen ist abhängig von der Funktionalität, der Konzentration und dem Molekulargewicht des Polymers und des Proteins.

[0070] Die Funktionalität oder die Anzahl der reaktiven Gruppen pro Molekül beeinflusst die mechanischen Eigenschaften des resultierenden Hydrogels durch Beeinflussen sowohl der Anzahl als auch des Abstands zwischen den Vernetzungen. Wie zuvor diskutiert wurde, steigt die Nützlichkeit eines gegebenen Polymers signifikant an, wenn die Funktionalität so erhöht wird, dass sie größer oder gleich 3 ist. Der beobachtete inkrementale Anstieg bei der Funktionalität tritt auf, wenn die Funktionalität von 2 auf 3 erhöht wird, und erneut, wenn die Funktionalität von 3 auf 4 erhöht wird. Durch Erhöhen der Funktionalität des Polymers oder Proteins bei einer konstanten Konzentration wird die Konzentration der Vernetzungsgruppen, die für die Reaktion verfügbar sind, erhöht, und mehr Vernetzungen werden ausgebildet. Verbesserte mechanische Eigenschaften können jedoch nicht allein mit der Funktionalität gesteuert werden. Letztlich dominieren die räumlichen Behinderungen des Proteins oder des Polymers, an das die reaktiven Gruppen angebonden sind, und weitere Änderungen bei den mechanischen Eigenschaften des Hydrogels werden nicht beobachtet. Der Effekt der Funktionalität ist gesättigt, wenn die Funktionalität etwa 4 erreicht.

[0071] Die Konzentration des Proteins und des Polymers beeinflusst ebenfalls die mechanischen Eigenschaften des resultierenden Hydrogels durch Beeinflussen sowohl der Anzahl als auch des Abstands zwischen den Vernetzungen. Die Erhöhung der Protein- und Polymerkonzentration erhöht die Anzahl der verfügbaren Vernetzungsgruppen, wodurch die Festigkeit des Hydrogels erhöht wird. Jedoch werden Abnahmen bei der Elastizität des Hydrogels beobachtet, wenn die Konzentration des Proteins und des Polymers ansteigt. Die Auswirkungen der Konzentration auf die mechanischen Eigenschaften sind durch die Löslichkeit des Proteins und des Polymers beschränkt.

[0072] Das Polymer- und Proteinmolekulargewicht beeinflusst die mechanischen Eigenschaften des resultierenden Hydrogels durch Beeinflussen sowohl der Anzahl also auch des Abstands zwischen den Vernetzungen. Erhöhung des Molekulargewichts des Proteins und des Polymers reduziert die Anzahl der verfügbaren Vernetzungsgruppen, wodurch die Festigkeit des Hydrogels abnimmt. Jedoch werden Anstiege bei der Elastizität des Hydrogels mit ansteigendem Molekulargewicht des Proteins und des Polymers beobachtet. Proteine und Polymere von niedrigem Molekulargewicht resultieren in Hydrogele, die fest aber spröde sind. Höher molekulargewichtige Proteine und Polymere resultieren in schwächere aber elastischere Gele. Die Auswirkungen des Molekulargewichts auf die mechanischen Eigenschaften sind durch die Löslichkeit des Proteins und des Polymers beschränkt. Es sollten jedoch die Fähigkeit des Körpers berücksichtigt werden, das Polymer abzuführen, da hochmolekulargewichtige Polymere schwer zu beseitigen sind.

IV. Beispielhafte Zusammensetzungsarten

[0073] Es sollte erkannt werden, dass durch Einstellen der Gelierungsrate, der mechanischen Eigenschaften des resultierenden Hydrogels und der Abbaurate die Materialzusammensetzungsgattung für eine Verwendung bei einer Vielzahl von medizinischen Indikationen angepasst werden kann.

[0074] Die folgenden Zusammensetzungsarten und ihre therapeutischen Indikationen werden als Beispiele angegeben.

A. Art 1: Abdichtung von Orten von Gefäßpunktionen

[0075] Für die Abdichtung von Orten von Gefäßpunktionen ist eine Biomaterialformulierung mit einer Gelierungszeit von 15 bis 60 s, insbesondere zwischen 15 und 30 s, bevorzugt. Dieser Zeitraum erlaubt es dem Biomaterial, vor der Verfestigung durch die Austragseinrichtung ausgetragen zu werden und in Oberflächenunregelmäßigkeiten einzufließen. Der Zeitraum vor der Verfestigung erhöht auch die Patientensicherheit im Vergleich zu Alternativen des Stands der Technik.

[0076] Kollagenstopfen oder -breie sind zuvor verwendet worden, um Orte von Gefäßpunktionen abzudichten. Wenn jedoch der Kollagenstopfen oder -brei in das Gefäß eintritt, ist eine Embolie stromab der Arteriotomie eine realistische Möglichkeit. Im Gegensatz dazu haben vorklinische Studien gezeigt, dass sich keine Embolien bilden, wenn das Biomaterial der Art 1 vor der Verfestigung in den Blutkreislauf eintritt. Biomaterial der Art 1 wird in dem fließenden Blut bis zu einem Punkt verdünnt, an dem keine Embolien auftreten können. Weiterhin wird die Gelierungsrate bei dem pH-Wert des fließenden Bluts reduziert, was den Verdünnungseffekt weiter fördert.

[0077] Für diese Indikation besitzt das Hydrogel der Art 1 ausreichend Adhäsionsstärke, um eine Verlagerung von der Arteriotomie zu verhindern. Das Hydrogel der Art 1 weist auch ausreichend Kohäsionsstärke auf, um einen Riss unter arteriellem Druck zu verhindern, d. h. bis etwa 200 mm Hg. Das Hydrogel der Art 1 dichtet die Arteriotomie auch für bis zu 15 Tagen nach der Anwendung ab, bevor es seine mechanischen Eigenschaften durch Abbau verliert, und es wird in den 30 Tagen nach Anwendung vollständig abgebaut.

[0078] Das Folgende ist eine repräsentative Zusammensetzung für die Art 1:
Polymerkomponente: 17 % Gewicht/Gewicht vierarmiges Poly(Ethylenglykol)-Tetrasukzinimidylglutarat, MW 10.000 in Wasser für die Injektion.
Proteinkomponente: 25 % Gewicht/Gewicht humanes Serumalbumin, USP, angereichert mit 300 mM zweibasischem Natriumphosphat, USP.

B. Art 2: Abdichtung von Gewebe gegenüber Blutung

[0079] Vorklinische Studien haben gezeigt, dass ein Biomaterial der Art 2 wirksam beim Beherrschen von diffusen Organblutungen ist. Die Blutung wird nicht durch physiologische Interaktionen mit der Gerinnungskaskade beherrscht, sondern das Biomaterial der Art 2 dichtet das Gewebe vielmehr mechanisch ab, um die Blutung zu beherrschen.

[0080] Für diese Indikation besitzt die Biomaterialformulierung der Art 2 eine instantane Gelierungszeit. Um bei dieser Indikation Blutungsstillung zu erreichen, verfestigt sich das Biomaterial der Art 2, bevor es durch Schwerkraft von seinem Ort entfernt oder durch fließendes Blut verdünnt wird. Das resultierende Hydrogel der Art 2 besitzt auch ausreichende Adhäsionskraft, um eine Verlagerung von der Wunde zu verhindern und ausreichende Kohäsionskraft, um Risse unter arteriellem Druck von bis zu 200 mm Hg zu verhindern. Das Hydrogel der Art 2 dichtet die Wunde für bis zu 15 Tagen nach der Anwendung ab, bevor es seine mechanischen Eigenschaften durch Abbau verliert, und baut vollständig binnen 30 Tagen nach der Anwendung ab.

[0081] Das Folgende ist eine repräsentative Zusammensetzung für die Art 2:
Polymerkomponente: 17 % Gewicht/Gewicht vierarmiges Poly(Ethylenglykol)-Tetrasukzinimidylsukzinat, MW 10.000 in Wasser für die Injektion.
Proteinkomponente: 25 % Gewicht/Gewicht humanes Serumalbumin, USP, angereichert mit 250 mM Natriumkarbonat und 50 mM Natriumdikarbonat.

C. Art 3: Abdichtung von Gewebe gegenüber Gasaustritt

[0082] Vorklinische Studien haben gezeigt, dass die Art 3 wirksam beim Beherrschen von Luftaustritten aus der Lunge ist. Das Biomaterial der Art 3 bildet eine mechanische Barriere über der Naht- oder Stoßlinie.

[0083] Bei dieser Indikation besitzt das Biomaterial der Art 3 eine instantane Gelierungszeit. Um bei dieser Indikation Abdichtung zu erreichen, verfestigt das Biomaterial, bevor es durch Schwerkraft von seinem Ort entfernt wird. Das resultierende Hydrogel der Art 3 besitzt ausreichend Adhäsionskraft, um ein Entfernen von der Wunde zu verhindern, und ausreichende Kohäsionskraft, um Risse unter physiologischem Lungendruck zu verhindern. Das Hydrogel der Art 3 zeigt auch ausreichende Elastizität, um wiederholten Lungenaufblasungen Stand zu halten. Das Hydrogel der Art 3 dichtet die Wunde für bis zu 15 Tage nach der Anwendung ab, bevor es seine mechanischen Eigenschaften durch Abbau verliert, und baut vollständig binnen 30 Tagen nach der Anwendung ab.

[0084] Das Folgende ist eine repräsentative Zusammensetzung für die Art 3:
Polymerkomponente: 17 % Gewicht/Gewicht vierarmiges Poly(Ethylenglykol)-Tetrasukzinimidylsukzinat, MW 10.000 in Wasser für die Injektion.
Proteinkomponente: 25 % Gewicht/Gewicht humanes Serumalbumin, USP, angereichert mit 250 mM Natriumkarbonat und 50 mM Natriumdikarbonat.

D. Art 4: Abdichtung von Gewebe gegenüber dem Austreten von Flüssigkeit

[0085] Um einen Flüssigkeitsaustritt abzudichten, bildet das Biomaterial der Art 4 eine mechanische Barriere über der Wunde, der Naht oder der Stoßlinie. Das Biomaterial der Art 4 besitzt eine instantane Gelierungszeit, um zu verfestigen, bevor es durch Schwerkraft von seinem Ort entfernt wird. Das resultierende Hydrogel der Art 4 entwickelt ausreichend Adhäsionskraft, um eine Verlagerung von der Wunde zu verhindern, und ausreichend Kohäsionskraft, um Riss unter physiologischem Druck zu verhindern. Das Hydrogel der Art 4 dichtet für bis zu 15 Tagen nach der Anwendung ab, bevor es seine mechanischen Eigenschaften aufgrund von Abbau verliert, und baut binnen 30 Tagen nach der Anwendung vollständig ab.

[0086] Das vorliegende ist eine repräsentative Zusammensetzung für die Art 4:
Polymerkomponente: 17 % Gewicht/Gewicht vierarmiges Poly(Ethylenglykol)-Tetrasukzcinimidylsukzinat, MW 10.000 in Wasser für die Injektion.
Proteinkomponente: 25 % Gewicht/Gewicht humanes Serumalbumin, USP, angereichert mit 250 mM Natriumkarbonat und 50 mM Natriumdikarbonat.

E. Art 5: Abdichtung von Gewebe gegenüber dem Austritt von Feststoffen

[0087] Um einen Feststoffaustritt abzudichten, bildet das Biomaterial der Art 5 eine mechanische Barriere über der Wunde, der Naht oder der Stoßlinie. Das Biomaterial der Art 5 weist eine instantane Gelierzeit auf, um zu verfestigen, bevor es durch Schwerkraft von seinem Ort entfernt wird. Das resultierende Hydrogel der Art 5 weist ausreichend Adhäsionskraft auf, um eine Verlagerung von der Wunde zu verhindern, und ausreichend Kohäsionskraft, um Riss unter physiologischem Druck zu verhindern. Das Hydrogel der Art 5 dichtet für bis zu 15 Tagen nach der Anwendung ab, bevor sie ihre mechanischen Eigenschaften aufgrund von Abbau verliert, und baut binnen 30 Tagen nach der Anwendung vollständig ab.

[0088] Das vorliegende ist eine repräsentative Zusammensetzung für die Art 5:
Polymerkomponente: 17 % Gewicht/Gewicht vierarmiges Poly(Ethylenglykol)-Tetrasukzinimidylsukzinat, MW 10.000 in Wasser für die Injektion.
Proteinkomponente: 25 % Gewicht/Gewicht humanes Serumalbumin, USP, angereichert mit 250 mM Natriumkarbonat und 50 mM Natriumdikarbonat.

F. Art 6: Verhinderung von postoperativen Verwachsungen

[0089] In das Biomaterial der Art 6 bedeckt die verletzte Gewebeoberfläche, verhindert die Ablagerung von Fibrin und erlaubt die Bildung einer neuen Schicht von Epithelialzellen. Für die Verhinderung von postoperativen Verwachsungen ist das Biomaterial der Art 6 in der Lage, laparoskopisch ausgetragen zu werden, und besitzt eine instantane Gelierungszeit. Für diese Indikation verfestigt das Biomaterial der Art 6, bevor es von seinem Ort durch Schwerkraft entfernt wird.

[0090] Die resultierende Hydrogelart 6 hat ausreichende Adhäsionskraft, um eine Verlagerung von der Wunde zu verhindern. Die Hydrogelart 6 haftet an dem Gewebe für drei bis 15 Tage nach der Anwendung, vorzugsweise sieben bis zehn Tage, bevor Abbau in signifikantem Umfang erfolgt. Das Biomaterial der Art 6 wird in fünf bis 180 Tagen nach der Anwendung vollständig abgebaut, vorzugsweise in fünf bis 30 Tagen.

[0091] Das Folgende ist eine repräsentative Zusammensetzung für die Art 6:
Polymerkomponente: 9 % Gewicht/Gewicht 4-armiges Poly(Ethylenglykol)-Tetrasukzinimidylsukzinat, MW 10.000 in Wasser für die Injektion.
Proteinkomponente: 13 % Gewicht/Gewicht humanes Serumalbumin, USP, angereicht mit 250 mM Natriumkarbonat und 50 mM Natriumbikarbonat.

G. Art 7: Reparatur von Gewebelöchern

[0092] Das Biomaterial der Art 7 füllt die Gewebelöcher und verfestigt sich. Zum Reparieren von Gewebelöchern besitzt ein Biomaterial der Art 7 eine Gelierungszeit von ungefähr fünf Sekunden. Die fünf Sekunden Gelierungszeit erlauben es der Formulierung, in das Loch einzutreten, Oberflächenunregelmäßigkeiten aufzufüllen, Blutstillung zu erreichen und die Bildung von Luftsaschen innerhalb des Hydrogels zu verhindern. Das resultierende Hydrogel der Art 7 weist ausreichend Adhäsionskraft auf, um eine Verlagerung von dem Loch zu verhindern, und ausreichend Kohäsionskraft, um Riss unter Venendruck von bis zu 100 mm Hg zu verhindern. Das Hydrogel 7 dichtet die Wunde für bis zu 15 Tage nach der Anwendung ab, bevor es seine mechanischen

Eigenschaften durch Abbau verliert, und wird vollständig binnen 30 bis 60 Tagen nach der Anwendung abgebaut.

[0093] Das Folgende ist eine repräsentative Zusammensetzung für die Art 7:

Polymerkomponente: 17 % Gewicht/Gewicht 4-armiges Poly(Ethylenglykol)-Tetrasukzinimidylglutarat, MW 10.000 in Wasser für die Injektion.

Proteinkomponente: 25 % Gewicht/Gewicht humanes Serumalbumin, USP, angereichert mit 100 mM Natriumkarbonat und 50 mM Natriumbikarbonat.

H. Art 8: Vergrößerung von Gewebe

[0094] Das Biomaterial der Art 8 erweitert das gewünschte Gewebe und verfestigt. Für Gewebevergrößerung weist das Biomaterial der Art 8 eine Gelierungszeit von ungefähr 120 Sekunden auf, um es der Formulierung zu erlauben, in die Oberflächenunregelmäßigkeiten einzutreten, um die Bildung von Lufttaschen innerhalb des Hydrogels zu vermeiden und um es dem Benutzer zu erlauben, Volumen hinzuzufügen oder zu entfernen, um den gewünschten Effekt zu erreichen.

[0095] Das resultierende Hydrogel der Art 8 hat ausreichend Adhäsionskraft, um eine Verlagerung von seinem Gewebeort zu verhindern. Das Hydrogel der 8 zersetzt sich nicht für bis zu einem Jahr nach der Anwendung.

[0096] Das Folgende ist eine repräsentative Zusammensetzung für die Art 8:

Polymerkomponente: 17 % Gewicht/Gewicht 4-armiger Poly(Ethylenglykol)-Tetrapropionsäuresukzinimidylester, MW 10.000 in Wasser für die Injektion.

Proteinkomponente: 25 % Gewicht/Gewicht humanes Serumalbumin, USP.

I. Art 9: Embolisierung von arteriovenösen Fehlbildungen (AVM's)

[0097] Das Biomaterial der Art 9 wird als Flüssigkeit ausgetragen, wandelt sich aber schnell in einen Feststoff um, wodurch die AVM embolisiert wird. Für die Embolisierung von AVM's weist das Biomaterial der Art 9 eine Gelierungszeit von ungefähr 30 bis 120 Sekunden auf. Die Zeit vor der Verfestigung erlaubt es dem Biomaterial der Art 9, die verwirbelte Masse der Blutgefäße vollständig zu füllen.

[0098] Das resultierende Hydrogel der Art 9 weist ausreichend Adhäsionskraft auf, um eine Verlagerung von seinem Gewebeort zu verhindern. Der Abbau des Hydrogels der Art 9 ist nicht relevant, da die AVM direkt nach der Embolisierung entfernt wird.

[0099] Das Folgende ist eine repräsentative Zusammensetzung für die Art 9:

Polymerkomponente: 17 % Gewicht/Gewicht 4-armiges Poly(Ethylenglykol)-Tetrasukzinimidylglutarat, MW 10.000 in Wasser für die Injektion.

Proteinkomponente: 25 % Gewicht/Gewicht humanes Serumalbumin, USP.

J. Art 10: Füllung von Aneurysmas

[0100] Das Biomaterial der Art 10 wird als Flüssigkeit ausgetragen, bildet aber schnell einen Feststoff aus, um das Aneurysma zu füllen. Für die Aneurysmafüllung entwickelt das Biomaterial der Art 10 eine Gelierungszeit von ungefähr fünf bis 30 Sekunden. Die Zeit vor der Verfestigung erlaubt es der Formulierung, das Aneurysma vollständig zu füllen.

[0101] Das resultierende Hydrogel der Art 10 weist ausreichend Adhäsionskraft auf, um seine Verlagerung von dem Aneurysma zu verhindern, und ausreichend Kohäsionskraft, um einen Riss unter arteriellem Druck von bis zu 200 mm Hg zu verhindern. Das Hydrogel der Art 10 wird für bis zu einem Jahr nach der Anwendung nicht abgebaut.

[0102] Das Folgende ist eine repräsentative Zusammensetzung für die Art 10:

Polymerkomponente: 17 % Gewicht/Gewicht 4-armiger Poly(Ethylenglykol)-Tetrapropionsäuresukzinimidylester, MW 10.000 in Wasser für die Injektion.

Proteinkomponente: 25 % Gewicht/Gewicht humanes Serumalbumin, USP, angereichert mit 100 mM Natriumkarbonat und 50 mM Natriumbikarbonat.

K. Art 11: Austragung von Pharmazeutika

[0103] Das Biomaterial der Art 11 dient als Depot für das Pharmazeutikum oder den Vektor. Das resultierende Hydrogel der Art 11 kann direkt an dem erkrankten Gewebe verfestigt werden. Für den Austrag von Pharmazeutika weist ein Biomaterial der Art 11 eine Gelierungszeit von ungefähr fünf bis 30 Sekunden auf. Das resultierende Hydrogel der Art 11 weist ausreichend Adhäsionskraft auf, um eine Verlagerung von dem Gewebe zu verhindern, und ausreichend Kohäsionskraft, um eine Fragmentierung zu verhindern. Der Abbau des Hydrogels der Art 11 hängt von dem gewünschten Zeitrahmen für die Freisetzung des Pharmazeutikums ab, wobei er von einer Woche bis zu einem Jahr reicht.

[0104] Das Folgende ist eine repräsentative Zusammensetzung für die Art 11:

Polymerkomponente: 17 % Gewicht/Gewicht 4-armiges Poly(Ethylenglykol)-Tetrasukzinimidylglutarat, MW 10.000 in Wasser für die Injektion.

Proteinkomponente: 25 % Gewicht/Gewicht humanes Serumalbumin, angereichert mit 75 mM Natriumkarbonat und 75 mM Natriumbikarbonat.

L. Art 12: Austrag von Zellen

[0105] Das Biomaterial der Art 12 dient als Matrix für auszutragende Zellen. Für den Austrag von Zellen weist das Biomaterial der Art 12 eine Gelierungszeit von ungefähr fünf bis 30 Sekunden auf.

[0106] Das resultierende Hydrogel der Art 12 weist ausreichend Adhäsionskraft auf, um eine Verlagerung von dem Gewebe zu verhindern, und ausreichend Kohäsionskraft, um eine Fragmentierung zu verhindern. Der Abbau der Hydrogelart 12 hängt von dem für die Zellen gewünschten Zeitrahmen, um das Gewebe wieder aufzubauen, ab, der von einer Woche bis zu sechs Monaten reicht.

[0107] Das Folgende ist eine repräsentative Zusammensetzung für die Art 12:

Polymerkomponente: 17 % Gewicht/Gewicht 4-armiges Poly(Ethylenglykol)-Tetrasukzinimidylglutarat, MW 10.000 in Wasser für die Injektion.

Proteinkomponente: 25 % Gewicht/Gewicht humanes Serumalbumin, angereichert mit 75 mM Natriumkarbonat und 75 mM Natriumbikarbonat.

[0108] Die folgende Tabelle fasst die Gelierungszeit, die Abbaupzeit und mechanische Eigenschaften der Arten 1 bis 12 der Zusammensetzungsgattung **10** zusammen.

Tabelle 2

Prinzipielle Eigenschaften und therapeutische Indikationen der Arten 1 bis 12 der fundamentalen Zusammensetzungsgattung

Art	Gelierungszeit	Abbauzeit	Mechanische Eigenschaften	Therapeutische Indikation
1	15-60 Sekunden	30 Tage	Adhäsionskraft: Verhinderung von Verlagerung Kohäsionskraft: Verhinderung von Riss unter arteriellem Druck	Abdichtung von Orten von Gefäßpunktionen
2	instantan	30 Tage	Adhäsionskraft: Verhinderung von Verlagerung Kohäsionskraft: Verhinderung von Riss unter arteriellem Druck	Abdichtung von Gewebe gegenüber Blutung
3	instantan	30 Tage	Adhäsionskraft: Verhinderung von Verlagerung Kohäsionskraft: Verhinderung von Riss unter Lungendruck Elastizität: um wiederholten Lungenaufblasungen zu widerstehen	Abdichtung von Gewebe gegenüber Gasaustritten
4	instantan	30 Tage	Adhäsionskraft: Verhinderung von Verlagerung Kohäsionskraft: Verhinderung von Riss unter physiologischem Druck	Abdichtung von Gewebe gegenüber Flüssigkeitsaustritten
5	instantan	30 Tage	Adhäsionskraft: Verhinderung von Verlagerung Kohäsionskraft: Verhinderung von Riss unter physiologischem Druck	Abdichtung von Gewebe gegenüber Feststoffaustritten
6	instantan	5-30 Tage	Adhäsionskraft: Verhinderung von Verlagerung	Verhinderung von postoperativen Verwachsungen
7	5 Sekunden	30-60 Tage	Adhäsionskraft: Verhinderung von Verlagerung Kohäsionskraft: Verhinderung von Riss unter venösem Druck	Reparatur von Gewebelöchern
8	120 Sekunden	1 Jahr	Adhäsionskraft: Verhinderung von Verlagerung	Vergrößerung von Gewebe
9	30-120 Sekunden	keine Angabe	Adhäsionskraft: Verhinderung von Verlagerung	Embolisierung von AVM's
10	5-30 Sekunden	1 Jahr	Adhäsionskraft: Verhinderung von Verlagerung Kohäsionskraft: Verhinderung von Riss unter arteriellem Druck	Auffüllung von Aneurysmas
11	5-30 Sekunden	1 Jahr	Adhäsionskraft: Verhinderung von Verlagerung Kohäsionskraft: Verhinderung von Fragmentierung	Austrag von Pharmazeutika
12	5-30 Sekunden	1 Woche - 6 Monate	Adhäsionskraft: Verhinderung von Verlagerung Kohäsionskraft: Verhinderung von Fragmentierung	Austrag von Zellen

VI. Generelle Methodik für die Artenentwicklung

[0109] **Fig. 5** zeigt ein Flussdiagramm, das eine Methodik 200 zum Entwickeln von Zusammensetzungsarten illustriert, die auf der Zusammensetzungsgattung **10** basieren.

[0110] Der erste Schritt **202** ist es, eine gewünschte klinische Indikation auszuwählen. Basierend auf den the-

rapeutischen Anforderungen der ausgewählten klinischen Indikation wird den Schritten 204, 206 und 208 gefolgt, um jeweils die mechanischen Eigenschaften, die Gelierungsrate und die Abbauraten zu identifizieren, die für die Indikation geeignet sind.

[0111] Auf das Identifizieren der mechanischen Eigenschaften hin, die für die Indikation gewünscht sind, wird ein Schritt **210** ausgeführt, um die Komponenten der Zusammensetzungsgattung **10** selektiv auszuwählen, um so eine Art zu erzeugen, die die gewünschten mechanischen Eigenschaften aufweist. Wie zuvor diskutiert wurde, können die mechanischen Eigenschaften durch die Konzentration und des Proteins ausgewählt werden. Elastizität kann durch geringere Konzentrationen des Proteins und des Polymers und Erhöhen des Molekulargewichts des Polymers erhalten werden. Kohäsionskraft kann durch höhere Konzentration des Proteins und des Polymers und durch Reduzieren des Molekulargewichts des Polymers erreicht werden. Erhöhte Adhäsionskraft kann durch Erhöhen des Verhältnisses der Konzentration des Polymers zu der Konzentration des Proteins erhalten werden. Bis das Puffersystem vollständig optimiert ist, sollte die Evaluierung der mechanischen Eigenschaften nach einem geeigneten Vernetzungszeitraum, um den Abschluss der Vernetzungsreaktion zu erlauben, in diesem Schritt **210** durchgeführt werden.

[0112] Nachdem die gewünschten mechanischen Eigenschaften erreicht worden sind, kann ein Schritt **212** ausgeführt werden, um die Komponenten der Kompositionsgattung **10** weiter selektiv zuzuschneiden, um für die Art die gewünschte Gelierungsrate zu erzeugen. Wie zuvor diskutiert wurde, kann die Gelierungsrate mit dem Puffersystem und der Vernetzungsgruppe des Polymers ausgewählt werden. Vergrößerte Gelierungsraten können durch Verwendung von Karbonatpuffern, höheren pH-Werten und höheren Pufferkonzentrationen erreicht werden. Reduzierte Gelierungsraten können durch Verwenden von Phosphatpuffern, niedrigeren pH-Werten und niedrigeren Pufferkonzentrationen erreicht werden. Nachdem die gewünschte Gelierungsrate erhalten worden ist, sollte verifiziert werden, dass die gewünschten mechanischen Eigenschaften während des klinisch relevanten Zeitraums weiterhin vorliegen.

[0113] Nachdem die gewünschten mechanischen Eigenschaften und die Gelierungsrate erreicht worden sind, kann ein Schritt **214** ausgeführt werden, um die Komponenten der Zusammensetzungsgattung **10** weiter selektiv zuzuschneiden, um für die Art die gewünschte Abbauraten zu erzeugen. Wie zuvor diskutiert wurde, kann die Abbauraten durch Ändern der Abbausteuerregion an dem Polymeranteil der Gattungszusammensetzung ausgewählt werden. Erhöhte Abbauraten können durch Verwenden von Glykolid oder Lactid erreicht werden, während reduzierte Abbauraten durch Verwenden von Glutarsäure als Abbausteuerregion erreicht werden kann. Eine Formulierung, die nicht abgebaut wird, kann durch Eliminierung der Abbausteuerregion ebenfalls erreicht werden. Nachdem die gewünschte Abbauraten erreicht worden ist, sollte verifiziert werden, dass die gewünschten mechanischen Eigenschaften und die gewünschte Gelierungsrate beibehalten sind.

[0114] Ein Schritt **216** kann jetzt durchgeführt werden, um die Art in in vitro-Modellen zu evaluieren, falls sie verfügbar sind. Diese Modelle werden verwendet, um die mechanischen Eigenschaften und die Gelierungsrate in einer klinisch relevanten Weise zu verifizieren. Wenn die Resultate anzeigen, dass diese Eigenschaften eingestellt werden müssen, können sie verfeinert werden.

[0115] Ein letzter Schritt **218** weist in vivo-Experimente auf. In den in vivo-Experimenten werden die Biokompatibilität, die Wirksamkeit und die Abbauraten der Art bestätigt.

VII. Beispielhafte Austragssysteme

[0116] Das Austragssystem **14** dient zum Mischen der fundamentalen Protein- und Polymerlösungskomponenten, unter Verwendung von Atomisierung, statischen Mischern oder Inline-Kanal Mischung. Die verwendete Mischungstechnik hängt von den Erfordernissen der speziellen therapeutischen Indikation ab und insbesondere von der Gelierungszeit und der Morphologie des Behandlungsorts.

[0117] Ein typisches Austragssystem **14** für die Materialzusammensetzungsgattung umfasst (siehe [Fig. 3](#)) in dem ersten Teilesatz **16** erste und zweite Abgabespritzen **60** und **62**, in denen die Ausbildungskomponenten der Materialzusammensetzungsgattung enthalten sind.

[0118] Die erste Abgabespritze **60** enthält eine Konzentration an gepufferter Proteinlösungskomponente **100**. Die Proteinlösung ist mit den geeigneten Puffern angereichert, sterilgefiltert sowie aseptisch in die Spritze **60** gefüllt, und die Spritze **60** ist für die Lagerung vor ihrer Verwendung mit einer Kappe verschlossen.

[0119] Die zweite Abgabespritze **62** enthält eine inerte, elektrophile, wasserlösliche Polymerkomponente **102**.

Die Polymerkomponente **102** ist anfänglich vor der Verwendung in der zweiten Abgabespritze **62** in einer inerten Atmosphäre (beispielsweise Argon) in einer stabilen Pulverform verpackt.

[0120] Bei dieser Anordnung umfasst der erste Teilesatz **16** eine dritte Spritze **104**, die steriles Wasser **106** für die Auflösung des pulverförmigen Polymers **102** direkt vor dem Mischen mit der Albuminkomponente **100** enthält. Zum Erleichtern des Mischens wird ein Sperrventil **108** auf dem Luer-Anschluss **88** an dem Abgabende der zweiten Abgabespritze **62** befestigt. Das Abgabende **110** der Wasserspritze **104** schließt an das Sperrventil **108** an, so dass vor der Verwendung das Wasser **106** mit dem Polymer **102** in der Abgabespritze **62** gemischt werden kann.

[0121] Wie [Fig. 3](#) ebenfalls zeigt, trägt der zweite Teilesatz **18** den Materialeinführer/-mischer **22**. Wie [Fig. 4](#) zeigt, sind die zwei Abgabespritzen **60** und **62** an den Materialeinführer/-mischer **22** angerastet. Der Materialeinführer/-mischer **22** umfasst einen Verbinder **84**. Der Verbinder **84** umfasst nebeneinander angeordnete weibliche Luer-Anschlüsse **86**. Die weiblichen Luer-Anschlüsse **86** nehmen jeweils die mit Gewinde versehenen männlichen Luer-Anschlüsse **88** an den Abgabenden der Abgabespritzen **60** und **62** auf.

[0122] Der Verbinder **84** umfasst innere Kanäle **90**, die an die weiblichen Luer-Anschlüsse **86** angeschlossen sind. Die Kanäle **90** laufen an einer Y-Verzweigung in einen einzigen Auslassanschluss **92** zusammen. Der Verbinder **84** hält die beiden Flüssigkeiten, die von den Spritzen **60** und **62** abgegeben werden, getrennt, bis sie den Verbinder **84** verlassen. Diese Konstruktion minimiert das Verstopfen des Verbinders **84** aufgrund einer Mischungsreaktion zwischen den beiden Flüssigkeiten. Ein Spritzenclip **68** kann vorgesehen sein, um eine gleichmäßige Abgabe der einzelnen Lösungen durch den Verbinder **84** sicherzustellen.

[0123] Die Teile des Einführers/Mischers **22** und des Verbinders sind beispielsweise durch Spritzen von Kunststoffmaterialien in medizinischer Qualität, wie beispielsweise Polycarbonat und Acryl, hergestellt.

[0124] Für jene therapeutischen Indikationen, bei denen die Zusammensetzungsart eine instantane Gelierung oder eine Gelierung innerhalb eines Zeitraums von wenigen Sekunden durchlaufen muss und bei denen der Anwendungsort exponiert ist (wie z. B. bei den Arten 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9), kann der Materialeinführer/-mischer **22** einen Mischsprühkopf **64** umfassen, der an den Verbinder angeschlossen ist (siehe [Fig. 4](#)). Vorzugsweise enthält der Teilesatz für den Fall, dass ein Mischsprühkopf **94** während der Verwendung verstopft wird, mehrere austauschbare Mischsprühköpfe **94**.

[0125] Der Mischsprühkopf **94** kann verschieden konstruiert sein und einen konventionellen Sprühkopf aufweisen.

[0126] Alternativ kann der Materialeinführer/-mischer **22** eine Kanüle **152** umfassen, die in der Verwendung an den Verbinder angeschlossen werden kann.

[0127] Für jene therapeutische Indikationen, bei denen die Zusammensetzungsart einen längeren Gelierungszeitraum durchlaufen muss und bei denen Zugang zu einem unter der Oberfläche liegenden Gewebeort erforderlich ist (vgl. die Arten 1 und 10), kann der Materialeinführer/-mischer **22** eine Katheterrohranordnung **24** umfassen (s. [Fig. 3](#)), die an den Verbinder **84** anschließt.

[0128] Die Katheterrohranordnung **24** umfasst an ihrem distalen Ende ein Feld von in Umfangsrichtung beabstandeten Düsen **34**. Das Barrierematerial wird in flüssiger Form gefördert und in einer ringförmigen Weise durch die Düsen **34** an dem Punktionsort abgegeben.

[0129] Aus den Abgabespritzen **60** und **62**, die durch den Verbinder **84** miteinander verbunden sind, gleichzeitig herausgepresst, kommen die zwei fundamentalen Komponenten der Materialzusammensetzungsgattung in flüssigem Zustand entweder in dem Mischsprühkopf **94** oder der Kanüle **152** oder in der Katheterrohranordnung **26** in Kontakt. Atomisierung der beiden Komponenten tritt auf, wenn sie durch den Mischsprühkopf **94** dispergiert werden. Ein Durchtritt der flüssigen Komponenten durch die Kanüle **152** oder das Katheterrohr wird die Materialien kanalmischen. Entweder durch Atomisierung oder durch Kanalmischen werden die flüssigen Komponenten hinreichend gemischt, um die Vernetzungsreaktionen sofort zu beginnen.

[0130] Der Materialeinführer/-mischer **22** erlaubt es dem Mediziner, die beiden Komponenten in flüssigem Zustand gleichmäßig aus den Abgabespritzen **60** und **62** abzugeben. Der Materialeinführer/-mischer **22** mischt die Komponenten auch, während sie in dem flüssigen Zustand von den Abgabespritzen **60** und **62** fließen.

[0131] Weitere Details der Austragssysteme für jene Arten, die durch Sprühen auf exponierte Gewebeorte angewendet werden, werden in der parallel anhängigen Patentanmeldung für die Vereinigten Staaten mit der Seriennummer 09/283,535, eingereicht am 01. April 1999 und "Compositions, Systems, And Methods For Arresting or Controlling Bleeding or Fluid Leakage in Body Tissue" überschrieben, gefunden.

[0132] Weitere Details zu Austragssystemen für jene Arten, die durch Katheter-basierte Systeme eingeführt werden, werden in der parallel anhängigen V Patentanmeldung für die Vereinigten Staaten mit der Seriennummer 09/188,083, eingereicht am 06. November 1998 und "Compositions, Systems, and Methods for Creating in Situ, Chemically Cross-linked, Mechanical Barriers" überschrieben, gefunden. Zum Beispiel kann, wenn es zum Austragen der Materialzusammensetzung der Art 1 verwendet wird, ein 5,5 Fr-Katheterrohr verwendet werden, um Arteriotomien von 5 Fr bis 10 Fr abzudichten, ohne die Gewebespur mit der Art 1 Materialzusammensetzung aufzufüllen. Die Materialzusammensetzung der Art 1 wird neben der Arteriotomie ausgebracht, während die Austrageeinrichtung die Flüssigkeit daran hindert, die Gewebespur zu füllen. Dieses Merkmal stellt sicher, dass die Materialzusammensetzung der Art 1 zur Erzielung maximaler Wirksamkeit an der Arteriotomie verbleibt.

[0133] Die Merkmale der Erfindung sind in den folgenden Patentansprüchen dargelegt.

Patentansprüche

1. Biokompatibles Material mit einer Mischung aus einer Proteinlösung und einer Polymerlösung, die ein Derivat eines hydrophilen Polymers mit einer Funktionalität von mindestens drei umfasst, wobei beim Mischen die Proteinlösung und die Polymerlösung vernetzen, um ein nicht flüssiges dreidimensionales Netzwerk auszubilden, das mit der Zeit zurück in eine flüssige Form abgebaut wird, wobei das Polymer eine Abbausteueregion umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum zu erreichen.

2. Material nach Anspruch 1, wobei die Abbausteueregion ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum innerhalb eines Bereichs zwischen einem Tag und mehr als 500 Tagen zu erreichen.

3. Material nach Anspruch 1, wobei die Abbausteueregion ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum innerhalb eines Bereichs zwischen 5 Tagen und 30 Tagen zu erreichen.

4. Material nach Anspruch 1, wobei die Abbausteueregion mindestens eine selektierbare hydrolytisch abbaubare Einheit aufweist.

5. Material nach Anspruch 4, wobei die hydrolytisch abbaubare Einheit gesättigte zweibasige Säuren, ungesättigte zweibasige Säuren, Poly(Glykolsäure), Poly(DL-Milchsäure), Poly(L-Milchsäure), Poly(ξ -Kapolakton), Poly(δ -Valerolakton), Poly(γ -Butyrolakton), Poly(Aminosäuren), Poly(Anhydride), Poly(Orthoester), Poly(Orthokarbonate) oder Poly(Phosphorester) umfasst.

6. Material nach Anspruch 1, wobei die Abbausteueregion mindestens eine enzymatisch abbaubare Einheit umfasst.

7. Material nach Anspruch 6, wobei die enzymatisch abbaubare Einheit Leu-Gly-Pro-Ala (kollagenasesensitive Verknüpfung) oder Gly-Pro-Lys (plasminsensitive Verknüpfung) umfasst.

8. Biokompatibles Material mit einer Mischung aus einer Proteinlösung und einer Polymerlösung, die ein Derivat eines hydrophilen Polymers mit einer Funktionalität von mindestens drei umfasst, wobei beim Mischen die Proteinlösung und die Polymerlösung mit der Zeit vernetzen, um ein nicht flüssiges dreidimensionales Netzwerk auszubilden, wobei das Polymer eine Vernetzungsgruppe umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum zu erreichen.

9. Material nach Anspruch 8, wobei die Vernetzungsgruppe ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum innerhalb eines Bereichs von weniger als einer Sekunde bis mehr als 10 Stunden zu erreichen.

10. Material nach Anspruch 8, wobei die Vernetzungsgruppe ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum innerhalb eines Bereichs von weniger als einer Sekunde bis zu etwa 10 Minuten zu erreichen.

11. Material nach Anspruch 8, wobei die Vernetzungsgruppe ausgewählt ist, um einen gewünschten Ver-

netzungszeitraum innerhalb eines Bereichs von weniger als einer Sekunde bis etwa 2 Minuten zu erreichen.

12. Material nach Anspruch 8, wobei die Vernetzungsgruppe ausgewählt ist, um zumindest mit einem Thiol zu reagieren.

13. Material nach Anspruch 8, wobei die Vernetzungsgruppe aus einer Gruppe ausgewählt ist, die im Wesentlichen aus Vinylsulfon, N-Ethylmaleimid, Jodacetamid und Orthopyridyldisulfid besteht.

14. Material nach Anspruch 8, wobei die Vernetzungsgruppe ausgewählt ist, um mit mindestens einem Amin zu reagieren.

15. Material nach Anspruch 8, wobei die Vernetzungsgruppe aus einer Gruppe ausgewählt ist, die im Wesentlichen aus Aldehyden besteht.

16. Material nach Anspruch 8, wobei die Vernetzungsgruppe aus einer Gruppe ausgewählt ist, die im Wesentlichen aus aktiven Estern, Epoxiden, Oxykarbonylimidazol, Nitrophenylkarbonaten, Tresylat, Mesylat, Tosylat und Isozyanat besteht.

17. Material nach Anspruch 8, wobei die Vernetzungsgruppe ein Ester von N-Hydroxysukzinimid umfasst.

18. Material nach Anspruch 8, wobei die Proteinlösung einen Puffer umfasst.

19. Material nach Anspruch 18, wobei der Puffer Karbonat oder Phosphat umfasst.

20. Material nach Anspruch 1 oder 8, wobei das Polymer eine Verbindung der Formel PEG-(DCR-CG)_n ist, wobei PEG Poly(Ethylenglykol) ist, DCR die Abbausteueregion ist, CG die Vernetzungsgruppe ist und n gleich oder größer als 3 ist.

21. Material nach Anspruch 20, wobei die Verbindung eine vielarmige Polymerstruktur aufweist.

22. Material nach Anspruch 1 oder 8, wobei die Proteinlösung mindestens ein keine Immunreaktionen hervorrufendes hydrophiles Protein aufweist.

23. Material nach Anspruch 22, wobei das keine Immunreaktionen hervorrufende hydrophile Protein aus einer Gruppe ausgewählt ist, die im Wesentlichen aus Serum, Serumfraktionen und Lösungen von Albumin, Gelatine, Antikörpern, Fibrinogen und Serumproteinen besteht.

24. Material nach Anspruch 1 oder 8, wobei die Proteinlösung mindestens ein wasserlösliches Derivat eines hydrophoben Proteins aufweist.

25. Material nach Anspruch 24, wobei das wasserlösliche Derivat eines hydrophoben Proteins aus einer Gruppe ausgewählt ist, die im Wesentlichen aus Lösungen von Kollagen, Elastin, Chitosan und Hyaluronsäure besteht.

26. Material nach Anspruch 1 oder 8, wobei die Proteinlösung mindestens ein Hybridprotein aufweist.

27. Material nach Anspruch 1 oder 8, wobei die Proteinlösung mindestens eine synthetische Aminosäuresequenz aufweist.

28. Material nach Anspruch 1 oder 8, wobei die Proteinlösung rekombinantes oder natürliches humanes Serumalbumin aufweist.

29. Material nach Anspruch 28, wobei das humane Serumalbumin in einer Konzentration von 25 % oder weniger vorliegt.

30. Material nach Anspruch 1 oder 8, wobei die polymere Lösung ein Derivat eines Polymers umfasst, das aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus Poly(Ethylenglykol), Poly(Ethylenoxid), Poly(Vinylalkohol), Poly(Vinylpyrrolidon), Poly(Ethyloxazolin), Poly(Ethylenglykol)-Co-Poly(Propylenglykol)-Blockcopolymeren oder elektrophil abgeleiteten Polysacchariden, Kohlenhydraten oder Proteinen besteht.

31. Material nach Anspruch 1 oder 8, wobei die Polymerlösung mindestens ein Hybridprotein aufweist.
32. Material nach Anspruch 1 oder 8, wobei die Polymerlösung mindestens eine synthetische Aminosäuresequenz aufweist.
33. Material nach Anspruch 1 oder 8, wobei das Polymer aus Poly(Ethylenglykol) (PEG) besteht.
34. Material nach Anspruch 33, wobei das PEG ein Molekulargewicht zwischen 1.000 und 30.000 g/mol aufweist.
35. Material nach Anspruch 33, wobei das PEG ein Molekulargewicht zwischen 2.000 und 15.000 g/mol aufweist.
36. Material nach Anspruch 33, wobei das PEG ein Molekulargewicht zwischen 10.000 und 15.000 g/mol aufweist.
37. Material nach Anspruch 33, wobei das PEG eine vielarmige Polymerstruktur aufweist.
38. Biokompatibles Material mit einer Mischung aus einer Proteinlösung und einer Polymerlösung, die ein Derivat eines hydrophilen Polymers mit einer Funktionalität von mindestens drei umfasst, wobei beim Mischen die Proteinlösung und die Polymerlösung mit der Zeit vernetzen, um ein nicht flüssiges dreidimensionales Netzwerk auszubilden, das mit der Zeit zurück in eine flüssige Form abgebaut wird, wobei das Polymer eine Abbausteuerregion aufweist, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum zu erreichen, wobei das Polymer weiterhin eine Vernetzungsgruppe umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum zu erreichen.
39. Material nach Anspruch 38, wobei die Abbausteuerregion ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum innerhalb eines Bereichs zwischen einem Tag und mehr als 500 Tagen zu erreichen.
40. Material nach Anspruch 38, wobei die Abbausteuerregion ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum innerhalb eines Bereichs zwischen 5 Tagen und 30 Tagen zu erreichen.
41. Material nach Anspruch 38, wobei die Vernetzungsgruppe ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum innerhalb eines Bereichs von weniger als einer Sekunde bis mehr als 10 Stunden zu erreichen.
42. Material nach Anspruch 38, wobei die Vernetzungsgruppe ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum innerhalb eines Bereichs von weniger als einer Sekunde bis zu etwa 10 Minuten zu erreichen.
43. Material nach Anspruch 38, wobei die Vernetzungsgruppe ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum innerhalb eines Bereichs von weniger als einer Sekunde bis etwa 2 Minuten zu erreichen.
44. System zum Ausbilden eines biokompatiblen Materials mit einer Proteinlösung, einer Polymerlösung, die ein Derivat eines hydrophilen Polymers mit einer Funktionalität von mindestens drei umfasst, wobei beim Mischen die Proteinlösung und die Polymerlösung vernetzen, um ein nicht flüssiges dreidimensionales Netzwerk auszubilden, das mit der Zeit zurück in eine flüssige Form abgebaut wird, wobei das Polymer eine Abbausteuerregion umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum zu erreichen, wobei das Polymer außerdem eine Vernetzungsgruppe umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum zu erreichen, und Instruktionen zum Ausbilden einer Mischung der Proteinlösung und der Polymerlösung und zum Auftragen der Mischung, um einen vaskulären Punktionsort abzudichten.
45. System nach Anspruch 44, wobei die Abbausteuerregion ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum von ungefähr 30 Tagen zu erreichen.
46. System nach Anspruch 44 oder 45, wobei die Vernetzungsgruppe ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum innerhalb eines Bereichs von 15 bis 60 Sekunden zu erreichen.

47. System zum Ausbilden eines biokompatiblen Materials mit einer Proteinlösung, einer Polymerlösung, die ein Derivat eines hydrophilen Polymers mit einer Funktionalität von mindestens drei umfasst, wobei beim Mischen die Proteinlösung und die Polymerlösung vernetzen, um ein nicht flüssiges dreidimensionales Netzwerk auszubilden, das mit der Zeit zurück in eine flüssige Form abgebaut wird, wobei das Polymer eine Abbausteueregion umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum zu erreichen, wobei das Polymer außerdem eine Vernetzungsgruppe umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum zu erreichen, und Instruktionen zum Ausbilden einer Mischung der Proteinlösung und der Polymerlösung und zum Auftragen der Mischung, um ein Gewebe gegenüber dem Austreten von Blut abzudichten.

48. System nach Anspruch 47, wobei die Abbausteueregion ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum von ungefähr 30 Tagen zu erreichen.

49. System nach Anspruch 47 oder 48, wobei die Vernetzungsgruppe ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum von weniger als einer Sekunde zu erreichen.

50. System zum Ausbilden eines biokompatiblen Materials mit einer Proteinlösung, einer Polymerlösung, die ein Derivat eines hydrophilen Polymers mit einer Funktionalität von mindestens drei umfasst, wobei beim Mischen die Proteinlösung und die Polymerlösung vernetzen, um ein nicht flüssiges dreidimensionales Netzwerk auszubilden, das mit der Zeit zurück in eine flüssige Form abgebaut wird, wobei das Polymer eine Abbausteueregion umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum zu erreichen, wobei das Polymer außerdem eine Vernetzungsgruppe umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum zu erreichen, und Instruktionen zum Ausbilden einer Mischung der Proteinlösung und der Polymerlösung und zum Auftragen der Mischung, um ein Gewebe gegenüber dem Austreten von Gas abzudichten.

51. System nach Anspruch 50, wobei die Abbausteueregion ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum von ungefähr 30 Tagen zu erreichen.

52. System nach Anspruch 50 oder 51, wobei die Vernetzungsgruppe ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum von weniger als einer Sekunde zu erreichen.

53. System zum Ausbilden eines biokompatiblen Materials mit einer Proteinlösung, einer Polymerlösung, die ein Derivat eines hydrophilen Polymers mit einer Funktionalität von mindestens drei umfasst, wobei beim Mischen die Proteinlösung und die Polymerlösung vernetzen, um ein nicht flüssiges dreidimensionales Netzwerk auszubilden, das mit der Zeit zurück in eine flüssige Form abgebaut wird, wobei das Polymer eine Abbausteueregion umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum zu erreichen, wobei das Polymer außerdem eine Vernetzungsgruppe umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum zu erreichen, und Instruktionen zum Ausbilden einer Mischung der Proteinlösung und der Polymerlösung und zum Auftragen der Mischung, um ein Gewebe gegenüber dem Austreten von Flüssigkeit abzudichten.

54. System nach Anspruch 53, wobei die Abbausteueregion ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum von ungefähr 30 Tagen zu erreichen.

55. System nach Anspruch 53 oder 54, wobei die Vernetzungsgruppe ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum von weniger als einer Sekunde zu erreichen.

56. System zum Ausbilden eines biokompatiblen Materials mit einer Proteinlösung, einer Polymerlösung, die ein Derivat eines hydrophilen Polymers mit einer Funktionalität von mindestens drei umfasst, wobei beim Mischen die Proteinlösung und die Polymerlösung vernetzen, um ein nicht flüssiges dreidimensionales Netzwerk auszubilden, das mit der Zeit zurück in eine flüssige Form abgebaut wird, wobei das Polymer eine Abbausteueregion umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum zu erreichen, wobei das Polymer außerdem eine Vernetzungsgruppe umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum zu erreichen, und Instruktionen zum Ausbilden einer Mischung der Proteinlösung und der Polymerlösung und zum Auftragen der Mischung, um ein Gewebe gegenüber dem Austreten

von Feststoff abzudichten.

57. System nach Anspruch 56, wobei die Abbausteueregion ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum von ungefähr 30 Tagen zu erreichen.

58. System nach Anspruch 56 oder 57, wobei die Vernetzungsgruppe ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum von weniger als einer Sekunde zu erreichen.

59. System zum Ausbilden eines biokompatiblen Materials mit einer Proteinlösung, einer Polymerlösung, die ein Derivat eines hydrophilen Polymers mit einer Funktionalität von mindestens drei umfasst, wobei beim Mischen die Proteinlösung und die Polymerlösung vernetzen, um ein nicht flüssiges dreidimensionales Netzwerk auszubilden, das mit der Zeit zurück in eine flüssige Form abgebaut wird, wobei das Polymer eine Abbausteueregion umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum zu erreichen, wobei das Polymer außerdem eine Vernetzungsgruppe umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum zu erreichen, und Instruktionen zum Ausbilden einer Mischung der Proteinlösung und der Polymerlösung und zum Auftragen der Mischung, um postoperative Verwachsungen zu verhindern.

60. System nach Anspruch 59, wobei die Abbausteueregion ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum von ungefähr 30 Tagen zu erreichen.

61. System nach Anspruch 59 oder 60, wobei die Vernetzungsgruppe ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum von weniger als einer Sekunde zu erreichen.

62. System zum Ausbilden eines biokompatiblen Materials mit einer Proteinlösung, einer Polymerlösung, die ein Derivat eines hydrophilen Polymers mit einer Funktionalität von mindestens drei umfasst, wobei beim Mischen die Proteinlösung und die Polymerlösung vernetzen, um ein nicht flüssiges dreidimensionales Netzwerk auszubilden, das mit der Zeit zurück in eine flüssige Form abgebaut wird, wobei das Polymer eine Abbausteueregion umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum zu erreichen, wobei das Polymer außerdem eine Vernetzungsgruppe umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum zu erreichen, und Instruktionen zum Ausbilden einer Mischung der Proteinlösung und der Polymerlösung und zum Auftragen der Mischung, um eine Gewebefehlstelle zu reparieren.

63. System nach Anspruch 62, wobei die Abbausteueregion ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum in einem Bereich von 30 bis 60 Tagen zu erreichen.

64. System nach Anspruch 62 oder 63, wobei die Vernetzungsgruppe ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum von ungefähr 5 Sekunden zu erreichen.

65. System zum Ausbilden eines biokompatiblen Materials mit einer Proteinlösung, einer Polymerlösung, die ein Derivat eines hydrophilen Polymers mit einer Funktionalität von mindestens drei umfasst, wobei beim Mischen die Proteinlösung und die Polymerlösung vernetzen, um ein nicht flüssiges dreidimensionales Netzwerk auszubilden, das mit der Zeit zurück in eine flüssige Form abgebaut wird, wobei das Polymer eine Abbausteueregion umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum zu erreichen, wobei das Polymer außerdem eine Vernetzungsgruppe umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum zu erreichen, und Instruktionen zum Ausbilden einer Mischung der Proteinlösung und der Polymerlösung und zum Auftragen der Mischung, um Gewebe zu vermehren.

66. System nach Anspruch 65, wobei die Abbausteueregion ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum von ungefähr einem Jahr zu erreichen.

67. System nach Anspruch 65 oder 66, wobei die Vernetzungsgruppe ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum von ungefähr 120 Sekunden zu erreichen.

68. System zum Ausbilden eines biokompatiblen Materials mit einer Proteinlösung, einer Polymerlösung, die ein Derivat eines hydrophilen Polymers mit einer Funktionalität von mindestens drei

umfasst, wobei beim Mischen die Proteinlösung und die Polymerlösung vernetzen, um ein nicht flüssiges dreidimensionales Netzwerk auszubilden, das mit der Zeit zurück in eine flüssige Form abgebaut wird, wobei das Polymer eine Abbausteueregion umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum zu erreichen, wobei das Polymer außerdem eine Vernetzungsgruppe umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum zu erreichen, und Instruktionen zum Ausbilden einer Mischung der Proteinlösung und der Polymerlösung und zum Auftragen der Mischung, um eine arteriovenöse Fehlformation zu verschließen.

69. System nach Anspruch 68, wobei die Vernetzungsgruppe ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum von 30 bis 120 Sekunden zu erreichen.

70. System zum Ausbilden eines biokompatiblen Materials mit einer Proteinlösung, einer Polymerlösung, die ein Derivat eines hydrophilen Polymers mit einer Funktionalität von mindestens drei umfasst, wobei beim Mischen die Proteinlösung und die Polymerlösung vernetzen, um ein nicht flüssiges dreidimensionales Netzwerk auszubilden, das mit der Zeit zurück in eine flüssige Form abgebaut wird, wobei das Polymer eine Abbausteueregion umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum zu erreichen, wobei das Polymer außerdem eine Vernetzungsgruppe umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum zu erreichen, und Instruktionen zum Ausbilden einer Mischung der Proteinlösung und der Polymerlösung und zum Auftragen der Mischung, um ein Aneurysma zu füllen.

71. System nach Anspruch 70, wobei die Abbausteueregion ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum von ungefähr einem Jahr zu erreichen.

72. System nach Anspruch 70 oder 71, wobei die Vernetzungsgruppe ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum von 5 bis 30 Sekunden zu erreichen.

73. System zum Ausbilden eines biokompatiblen Materials mit einer Proteinlösung, einer Polymerlösung, die ein Derivat eines hydrophilen Polymers mit einer Funktionalität von mindestens drei umfasst, wobei beim Mischen die Proteinlösung und die Polymerlösung vernetzen, um ein nicht flüssiges dreidimensionales Netzwerk auszubilden, das mit der Zeit zurück in eine flüssige Form abgebaut wird, wobei das Polymer eine Abbausteueregion umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum zu erreichen, wobei das Polymer außerdem eine Vernetzungsgruppe umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum zu erreichen, und Instruktionen zum Ausbilden einer Mischung der Proteinlösung und der Polymerlösung und zum Auftragen der Mischung, um ein Pharmazeutikum auszutragen.

74. System nach Anspruch 73, wobei die Abbausteueregion ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum von ungefähr einem Jahr zu erreichen.

75. System nach Anspruch 73 oder 74, wobei die Vernetzungsgruppe ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum von 5 bis 30 Sekunden zu erreichen.

76. System zum Ausbilden eines biokompatiblen Materials mit einer Proteinlösung, einer Polymerlösung, die ein Derivat eines hydrophilen Polymers mit einer Funktionalität von mindestens drei umfasst, wobei beim Mischen die Proteinlösung und die Polymerlösung vernetzen, um ein nicht flüssiges dreidimensionales Netzwerk auszubilden, das mit der Zeit zurück in eine flüssige Form abgebaut wird, wobei das Polymer eine Abbausteueregion umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum zu erreichen, wobei das Polymer außerdem eine Vernetzungsgruppe umfasst, die ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum zu erreichen, und Instruktionen zum Ausbilden einer Mischung der Proteinlösung und der Polymerlösung und zum Auftragen der Mischung, um Zellen auszutragen.

77. System nach Anspruch 76, wobei die Abbausteueregion ausgewählt ist, um einen gewünschten Abbauezeitraum von einer Woche bis 6 Monaten zu erreichen.

78. System nach Anspruch 76 oder 77, wobei die Vernetzungsgruppe ausgewählt ist, um einen gewünschten Vernetzungszeitraum von 5 bis 30 Sekunden zu erreichen.

79. System nach Anspruch 44 oder 47 oder 50 oder 53 oder 56 oder 59 oder 62 oder 65 oder 68 oder 71

oder 73 oder 76, wobei die Abbausteuerrregion mindestens eine selektierbare hydrolytisch abbaubare Einheit aufweist.

80. System nach Anspruch 79, wobei die hydrolytisch abbaubare Einheit gesättigte zweibasige Säuren, ungesättigte zweibasige Säuren, Poly(Glykolsäure), Poly(DL-Milchsäure), Poly(L-Milchsäure), Poly(ξ -Kapolakton), Poly(δ -Valerolakton), Poly(γ -Butyrolakton), Poly(Aminosäuren), Poly(Anhydride), Poly(Orthoester), Poly(Orthokarbonate) oder Poly(Phosphorester) umfasst.

81. System nach Anspruch 44 oder 47 oder 50 oder 53 oder 56 oder 59 oder 62 oder 65 oder 68 oder 71 oder 73 oder 76, wobei die Abbausteuerrregion mindestens eine enzymatisch abbaubare Einheit umfasst.

82. System nach Anspruch 81, wobei die enzymatisch abbaubare Einheit Leu-Gly-Pro-Ala (kollagenase-sensitive Verknüpfung) oder Gly-Pro-Lys (plasminsensitive Verknüpfung) umfasst.

83. System nach Anspruch 44 oder 47 oder 50 oder 53 oder 56 oder 59 oder 62 oder 65 oder 68 oder 71 oder 73 oder 76, wobei die Vernetzungsgruppe ausgewählt ist, um zumindest mit einem Thiol zu reagieren.

84. System nach Anspruch 44 oder 47 oder 50 oder 53 oder 56 oder 59 oder 62 oder 65 oder 68 oder 71 oder 73 oder 76, wobei die Vernetzungsgruppe aus einer Gruppe ausgewählt ist, die im Wesentlichen aus Vinylsulfon, N-Ethylmaleimid, Jodacetamid und Orthopyridyldisulfid besteht.

85. System nach Anspruch 44 oder 47 oder 50 oder 53 oder 56 oder 59 oder 62 oder 65 oder 68 oder 71 oder 73 oder 76, wobei die Vernetzungsgruppe ausgewählt ist, um mit mindestens einem Amin zu reagieren.

86. System nach Anspruch 44 oder 47 oder 50 oder 53 oder 56 oder 59 oder 62 oder 65 oder 68 oder 71 oder 73 oder 76, wobei die Vernetzungsgruppe aus einer Gruppe ausgewählt ist, die im Wesentlichen aus Aldehyden besteht.

87. System nach Anspruch 44 oder 47 oder 50 oder 53 oder 56 oder 59 oder 62 oder 65 oder 68 oder 71 oder 73 oder 76, wobei die Vernetzungsgruppe aus einer Gruppe ausgewählt ist, die im Wesentlichen aus aktiven Estern, Epoxiden, Oxykarbonylimidazol, Nitrophenylkarbonaten, Tresylat, Mesylat, Tosylat und Isozyanat besteht.

88. System nach Anspruch 44 oder 47 oder 50 oder 53 oder 56 oder 59 oder 62 oder 65 oder 68 oder 71 oder 73 oder 76, wobei die Vernetzungsgruppe ein Ester von N-Hydroxysukzinimid umfasst.

89. System nach Anspruch 44 oder 47 oder 50 oder 53 oder 56 oder 59 oder 62 oder 65 oder 68 oder 71 oder 73 oder 76, wobei die Proteinlösung einen Puffer umfasst.

90. System nach Anspruch 89, wobei der Puffer Karbonat oder Phosphat umfasst.

91. System nach Anspruch 44 oder 47 oder 50 oder 53 oder 56 oder 59 oder 62 oder 65 oder 68 oder 71 oder 73 oder 76, wobei das Polymer eine Verbindung der Formel PEG-(DCR-CG)_n ist, wobei PEG Poly(Ethylenglykol) ist, DCR die Abbausteuerrregion ist, CG die Vernetzungsgruppe ist und n gleich oder größer als 3 ist.

92. System nach Anspruch 91, wobei die Verbindung eine vielarmige Polymerstruktur aufweist.

93. System nach Anspruch 44 oder 47 oder 50 oder 53 oder 56 oder 59 oder 62 oder 65 oder 68 oder 71 oder 73 oder 76, wobei die Proteinlösung mindestens ein keine Immunreaktionen hervorrufendes hydrophiles Protein aufweist.

94. System nach Anspruch 93, wobei das keine Immunreaktionen hervorrufende hydrophile Protein aus einer Gruppe ausgewählt ist, die im Wesentlichen aus Serum, Serumfraktionen und Lösungen von Albumin, Gelatine, Antikörpern, Fibrinogen und Serumproteinen besteht.

95. System nach Anspruch 44 oder 47 oder 50 oder 53 oder 56 oder 59 oder 62 oder 65 oder 68 oder 71 oder 73 oder 76, wobei die Proteinlösung mindestens ein wasserlösliches Derivat eines hydrophoben Proteins aufweist.

96. System nach Anspruch 95, wobei das wasserlösliche Derivat eines hydrophoben Proteins aus einer

Gruppe ausgewählt ist, die im Wesentlichen aus Lösungen von Kollagen, Elastin, Chitosan und Hyaluronsäure besteht.

97. System nach Anspruch 44 oder 47 oder 50 oder 53 oder 56 oder 59 oder 62 oder 65 oder 68 oder 71 oder 73 oder 76, wobei die Proteinlösung mindestens ein Hybridprotein aufweist.

98. System nach Anspruch 44 oder 47 oder 50 oder 53 oder 56 oder 59 oder 62 oder 65 oder 68 oder 71 oder 73 oder 76, wobei die Proteinlösung mindestens eine synthetische Aminosäuresequenz aufweist.

99. System nach Anspruch 44 oder 47 oder 50 oder 53 oder 56 oder 59 oder 62 oder 65 oder 68 oder 71 oder 73 oder 76, wobei die Proteinlösung rekombinantes oder natürliches humanes Serumalbumin aufweist.

100. System nach Anspruch 99, wobei das humane Serumalbumin in einer Konzentration von 25 % oder weniger vorliegt.

101. System nach Anspruch 44 oder 47 oder 50 oder 53 oder 56 oder 59 oder 62 oder 65 oder 68 oder 71 oder 73 oder 76, wobei die polymere Lösung ein Derivat eines Polymers umfasst, das aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus Poly(Ethylenglykol), Poly(Ethylenoxid), Poly(Vinylalkohol), Poly(Vinylpyrrolidon), Poly(Ethylloxazolin), Poly(Ethylenglykol)-Co-Poly(Propylenglykol)-Blockcopolymeren oder elektrophil abgeleiteten Polysacchariden, Kohlenhydraten oder Proteinen besteht.

102. System nach Anspruch 44 oder 47 oder 50 oder 53 oder 56 oder 59 oder 62 oder 65 oder 68 oder 71 oder 73 oder 76, wobei die Polymerlösung mindestens ein Hybridprotein aufweist.

103. System nach Anspruch 44 oder 47 oder 50 oder 53 oder 56 oder 59 oder 62 oder 65 oder 68 oder 71 oder 73 oder 76, wobei die Polymerlösung mindestens eine synthetische Aminosäuresequenz aufweist.

104. System nach Anspruch 44 oder 47 oder 50 oder 53 oder 56 oder 59 oder 62 oder 65 oder 68 oder 71 oder 73 oder 76, wobei das Polymer aus Poly(Ethylenglykol) (PEG) besteht.

105. System nach Anspruch 104, wobei das PEG ein Molekulargewicht zwischen 1.000 und 30.000 g/mol aufweist.

106. System nach Anspruch 104, wobei das PEG ein Molekulargewicht zwischen 2.000 und 15.000 g/mol aufweist.

107. System nach Anspruch 104, wobei das PEG ein Molekulargewicht zwischen 10.000 und 15.000 g/mol aufweist.

108. System nach Anspruch 104, wobei das PEG eine vielarmige Polymerstruktur aufweist.

109. Biokompatibles Material mit einer Mischung aus einer Proteinlösung und einer Polymerlösung, die beim Mischen miteinander vernetzen, um ein nicht flüssiges dreidimensionales Netzwerk auszubilden, und mit einem Mittel, das als Antwort auf die Vernetzung der Mischung einen Farbwechsel durchläuft.

110. Material nach Anspruch 109, wobei das Mittel als Antwort auf eine pH-Wertänderung einen Farbwechsel durchläuft.

111. Material nach Anspruch 109, wobei das Mittel eine erste Farbe zeigt, wenn die Mischung in einem flüssigen Zustand ist, und eine zweite Farbe, die sich von der ersten Farbe unterscheidet, wenn die Mischung das nicht flüssige dreidimensionale Netzwerk ausbildet.

112. Material nach Anspruch 109, wobei das Mittel eine erste Farbe zeigt, wenn die Mischung in einem Übergang zwischen einem flüssigen Zustand und dem nicht flüssigen dreidimensionalen Netzwerk ist, und eine zweite Farbe, die sich von der ersten Farbe unterscheidet, wenn die Mischung das nicht flüssige dreidimensionale Netzwerk ausbildet.

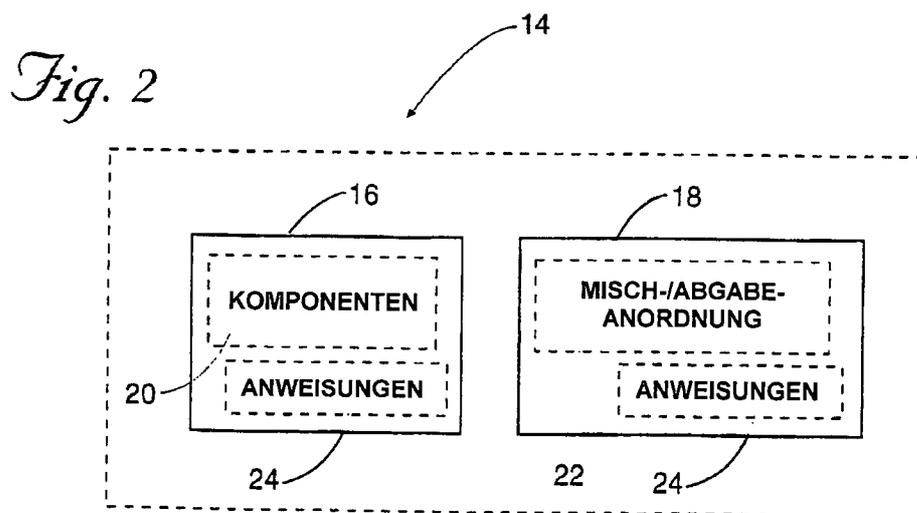
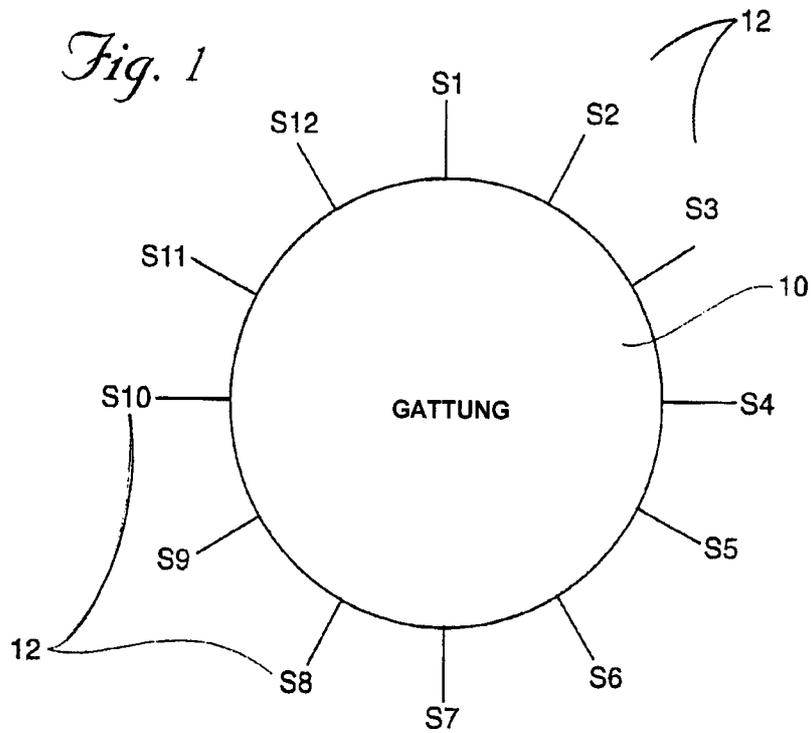
113. Material nach Anspruch 109, wobei das Mittel Xylenolblau umfasst.

114. Material nach Anspruch 109, wobei das Mittel Phenolrot umfasst.

- 115. Material nach Anspruch 109, wobei das Mittel eine Mischung von Xylenolblau und Phenolrot umfasst.
- 116. Material nach Anspruch 109, wobei das Mittel Phenolphthalein umfasst.
- 117. Material nach Anspruch 109, wobei das Mittel o-Kresolphthalein umfasst.
- 118. Material nach Anspruch 109, wobei das Mittel Bromthymolblau umfasst.
- 119. Material nach Anspruch 109, wobei das Mittel eine Mischung von Bromthymolblau und Phenolphthalein oder o-Kresolphthalein umfasst.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



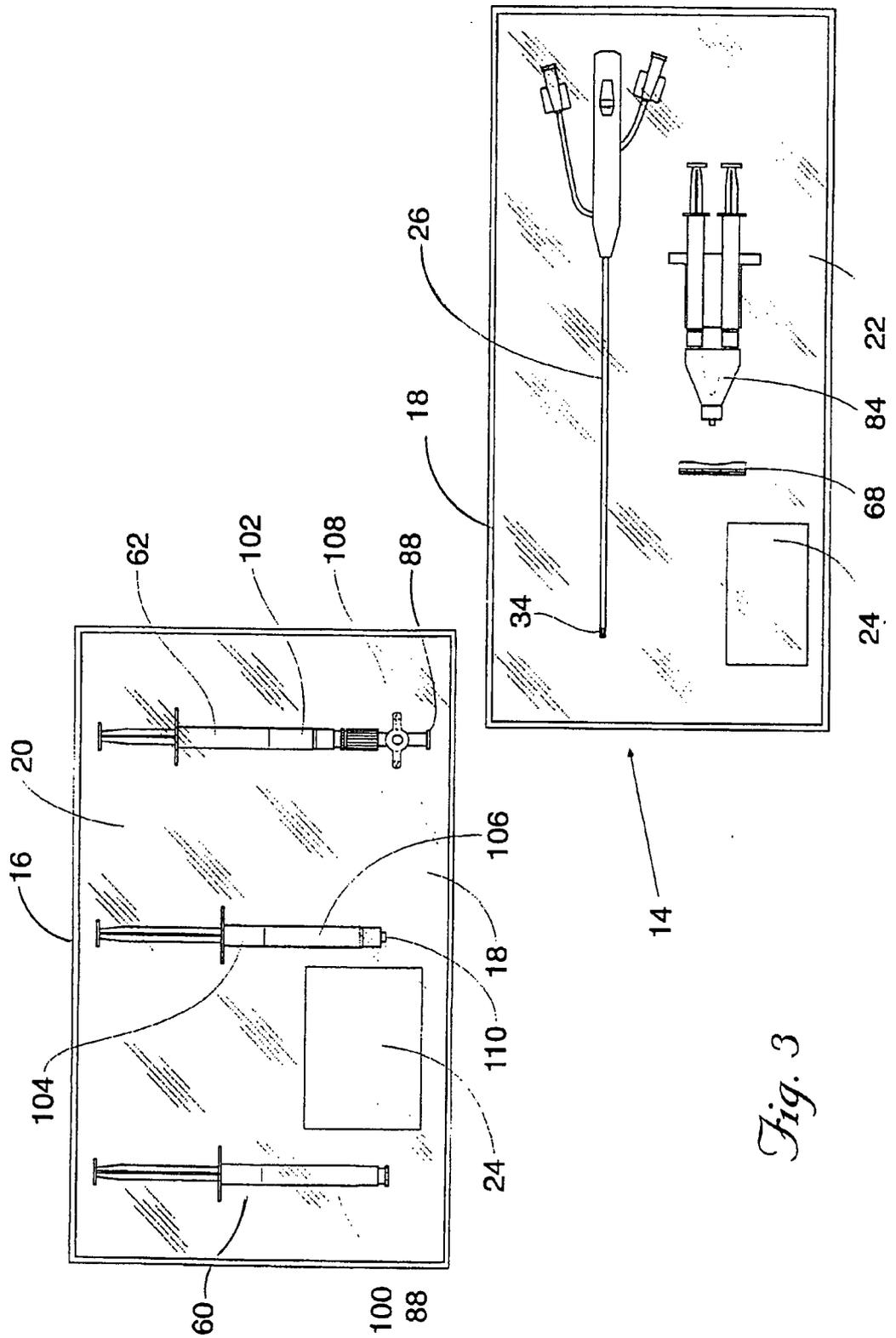


Fig. 3

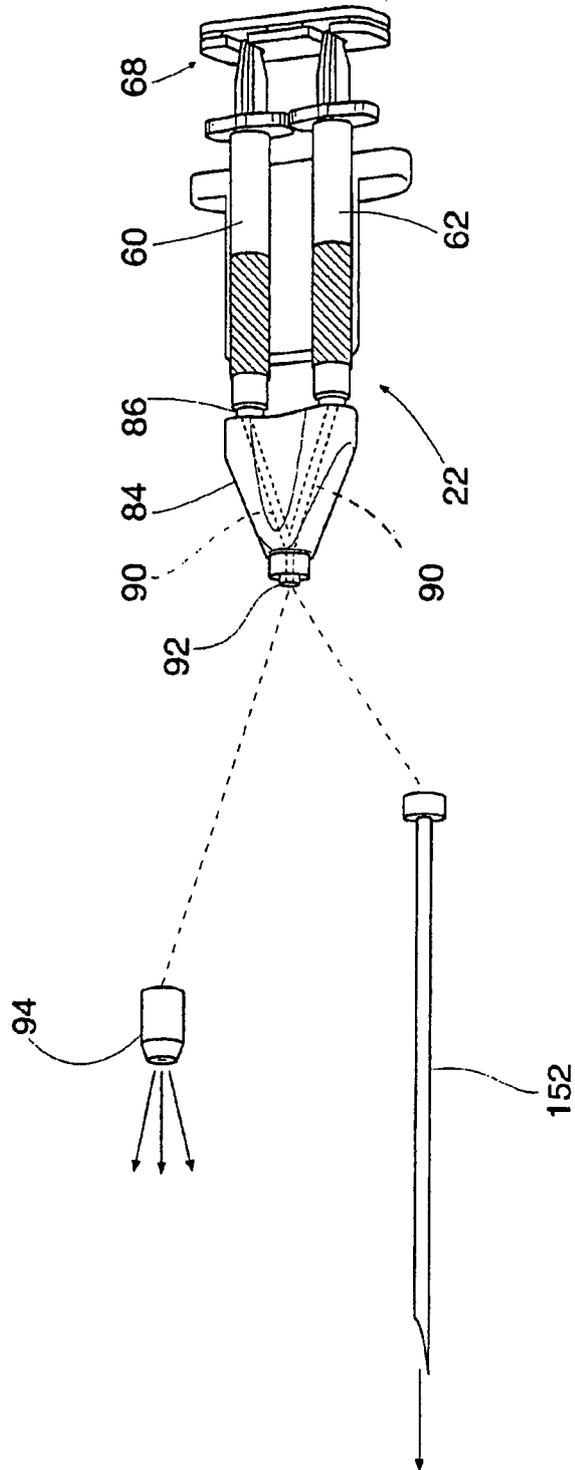


Fig. 4

