



(10) **DE 697 37 909 T3** 2014.07.24

(12) **Übersetzung der geänderten europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 927 214 B2**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 37 909.4**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US97/16857**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 94 4351.2**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/012243**
(86) PCT-Anmeldetag: **23.09.1997**
(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **26.03.1998**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.07.1999**
(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **11.07.2007**
(97) Veröffentlichungstag
des geänderten Patents beim EPA: **12.03.2014**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.07.2014**

(51) Int Cl.: **C08G 65/00** (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
C08G 85/00 (2006.01)

Patentschrift wurde im Einspruchsverfahren geändert

(30) Unionspriorität:
710689 **23.09.1996** **US**
54849 P **06.08.1997** **US**

(73) Patentinhaber:
Genzyme Corp., Cambridge, Mass. 02142, US

(74) Vertreter:
Patentanwälte Henkel, Breuer & Partner, 80333, München, DE

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

(72) Erfinder:
JARRETT, Peter, K., Sudbury, MA 01776, US;
SAWHNEY, Amarpreet, Bedford, MA 01730, US;
COURY, Arthur, J., Boston, MA 02116, US;
RUDOWSKY, Ronald, S., Sudbury, MA 01776, US;
POWELL, Michelle, D., Tewksbury, MA 01876, US;
AVILA, Luis, Z., Arlington, MA 02174, US;
ENSCORE, David, J., Sudbury, MA 01776, US;
GOODRICH, Stephen, D., Woburn, MA 01801, US;
NASON, William, C., Westford, MA 01886, US;
YAO, Fei, North Andover, MA 01845, US;
WEAVER, Douglas, Bedford, MA 01730, US;
BARMAN, Shikha, P., Bedford, MA 01730, US

(54) Bezeichnung: **POLYMERISIERBARE BIOLOGISCH ABBAUBARE POLYMERE MIT CARBONAT-ODER DIOXANONBINDUNGEN**

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft verbesserte photopolymerisierbare, biologisch abbaubare Hydrogele zur Verwendung als Gewebeklebstoffe, -beschichtungen, -versiegelungsmittel und in Vorrichtungen zur gesteuerten Arzneistoffabgabe. Die verbesserten Materialien enthalten Trimethylencarbonat- und/oder Dioxanonverknüpfungen. Diese biologisch abbaubaren Verknüpfungen ermöglichen eine verbesserte Kontrolle verschiedener Eigenschaften der Makromere, insbesondere eine Erhöhung der Viskosität unter Beibehalten der biologischen Abbaubarkeit.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Das US-Patent 5 410 016 von Hubbell et al. offenbart biologisch kompatible, biologisch abbaubare Makromere, die unter Bildung von Hydrogelen polymerisiert werden können. Die Makromere sind Blockcopolymeren, die einen biologisch abbaubaren Block, einen wasserlöslichen Block mit ausreichend hydrophilem Charakter, um das Makromer wasserlöslich zu machen, und eine oder mehrere polymerisierbare Gruppen umfassen. Die polymerisierbaren Gruppen sind voneinander durch mindestens eine abbaubare Gruppe getrennt, wobei Hubbell speziell die Verwendung von Polyhydroxysäuren, wie Polylactid, Polyglykolid und Polycaprolacton, als die biologisch abbaubaren Polymerblöcke offenbart. Eine der offenbarten Verwendungsmöglichkeiten für die Makromere ist das Verstopfen oder Versiegeln von Lecks in Gewebe.

[0003] Andere Hydrogele wurden beispielsweise in US-Patent 4 938 763 von Dunn et al., US-Patent 5 100 992 und 4 826 945 von Cohn et al., US-Patent 4 741 872 und 5 160 745 von De Luca et al., US-Patent 5 527 864 von Suggs et al. und US-Patent 4 511 478 von Nowinski et al. beschrieben. Verfahren zur Verwendung derartiger Polymere sind in US-Patent 5 573 934 von Hubbell et al. und PCT WO 96/29370 von Focal beschrieben.

[0004] Zwar offenbaren zahlreiche Literaturstellen die Verwendung von Homopolymeren und Copolymeren, die Carbonatverknüpfungen umfassen, zur Bildung fester medizinischer Vorrichtungen, wie Nähte, Nahtmaterialbeschichtungen und Arzneistoffabgabevorrichtungen, (siehe beispielsweise US-Patent 3 301 824 von Hostettler et al., US-Patent 4 243 775 von Rosensaft et al., US-Patent 4 429 080 von Casey et al., US-Patent 4 716 20 von Casey et al., US-Patent 4 857 602 von Casey et al., US-Patent 4 882 168 von Casey et al., EP 0 390 860 B1 von Boyle et al., US-Patent 5 066 772 von Tang et al., US-Patent 5 366 756 von Chesterfield et al., US-Patent 5 403 347 von Roby et al. und US-Patent 5 522 841 von Roby et al.), doch offenbart keine dieser Veröffentlichungen das Einarbeiten polymerisierbarer Gruppen an den Polymeren derart, dass die Polymere weiter polymerisiert werden können. Entsprechend kann keines dieser Polymere auf die gleiche Weise wie die Makromere in US-Patent 5 410 016 von Hubbell et al. verwendet werden.

[0005] Das Versiegeln oder Verstopfen von Löchern in Lungengewebe ist inhärent schwieriger als das Versiegeln anderer Gewebearten, da das Gewebe während der normalen Atmung konstant ausgedehnt und kontrahiert wird. Es wäre vorteilhaft, Makromere bereitzustellen, die in vivo rasch unter Bildung von Hydrogelen, die elastischer als herkömmliche Hydrogele sind, polymerisiert werden können, beispielsweise zur Verwendung bei der Versiegelung von Lungengewebe.

[0006] Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Bereitstellung von biologisch abbaubaren, biologisch kompatiblen Makromeren, die rasch in vivo unter Bildung von Hydrogelen, die elastischer als herkömmliche Hydrogele sind, polymerisiert werden können.

[0007] Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung einer Makromerlösung, die während einer Operation oder Maßnahmen außerhalb des Patienten verabreicht werden kann und als Gewebeklebstoff, Zellverkapselungsmedium, Geweberversiegelungsmittel, Wundauflage oder Arzneistoffabgabevorrichtung polymerisiert werden kann.

[0008] Eine noch weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung einer Makromerlösung, die in vivo auf einer zu beschichtenden Oberfläche in einem sehr kurzen Zeitrahmen unter Bildung konformer Beschichtungsschichten polymerisiert werden kann.

Zusammenfassung der Erfindung

[0009] Biologisch kompatible, biologisch abbaubare, polymerisierbare und zumindest im wesentlichen wasserlösliche Makromere und Verfahren zur Herstellung und Verwendung derselben werden offenbart. Die Makromere sind Blockcopolymere, die mindestens einen wasserlöslichen Block, mindestens einen biologisch abbaubaren Block und mindestens eine polymerisierbare Gruppe umfassen. Mindestens einer der biologisch abbaubaren Blöcke umfasst eine Verknüpfung auf der Basis einer Trimethylencarbonat- oder Dioxanongruppe und die Makromere können andere abbaubare Verknüpfungen oder Gruppen zusätzlich zu Trimethylencarbonat oder Dioxanon enthalten.

[0010] Die Carbonat- und Dioxanonverknüpfungen verleihen dem Polymer mehr Elastizität und sie werden mit einer anderen Rate als Hydroxysäureverknüpfungen abgebaut. Carbonatverknüpfungen können auch die Makromerviskosität bei einer gegebenen Konzentration erhöhen, ohne dass ein erhöhtes Molekulargewicht der nicht-abbaubaren Komponenten des Makromers erforderlich ist. Die Makromere können auch Poly(hydroxysäure)verknüpfungen, die durch Hydrolyse zu relativ nichttoxischen Hydroxysäureresten abgebaut werden, oder andere biologisch abbaubare Blöcke, wie Polycaprolactone, Polyorthoester, Polyanhydride und Polypeptide, umfassen. Die Abbauphase der Polymere kann beispielsweise durch Wahl der Arten und des Anteils der biologisch abbaubaren Blöcke gesteuert werden.

[0011] Die polymerisierbaren Gruppen können durch entweder (homolytische) Verfahren mit freien Radikalen oder durch heterolytische Verfahren (wie kationische Polymerisation) polymerisiert werden. Vorzugsweise werden die Gruppen photochemisch polymerisiert. Das Makromer kann in Gegenwart prophylaktischer, therapeutischer oder diagnostischer Mittel zur Abgabe der eingearbeiteten Mittel in gesteuerter Weise, wenn das gebildete Polymer abgebaut wird, polymerisiert werden. Die Makromere sind zur Abgabe von hydrophoben, hydrophilen und/oder labilen Materialien verwendbar. Sie können besonders günstig zur Abgabe hydrophober Materialien sein.

[0012] Die Makromere können in Grenzflächenform unter Bildung ultradünner Beschichtungen, die innig an der beschichteten Oberfläche haften, oder in massiger Form unter Bildung relativ dicker Beschichtungen, die an der beschichteten Oberfläche innig haften können oder auch nicht, polymerisiert werden. Alternativ können die zwei Verfahren zur Bildung einer relativ dicken Beschichtung, die innig an der Oberfläche haftet, kombiniert werden. Jedes dieser Verfahren ist für bestimmte Anwendungen vorteilhaft.

[0013] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Makromer gemäß der Definition in den Ansprüchen 1 bis 24. In einem Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung gemäß der Definition in Anspruch 25 und eine zweite medizinische Verwendung gemäß der Definition in Anspruch 26. Ein Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung ist in Anspruch 27 definiert und eine weitere Ausführungsform dieses Verfahrens ist in Anspruch 28 definiert. Eine weitere Verwendung ist in Anspruch 29 definiert. Ein Verfahren zur Herstellung eines Makromers ist in Anspruch 30 definiert. Die Verwendung des Makromers zur Herstellung eines gefügigen Polymermaterials ist in Anspruch 31 definiert. Ein biologisch abbaubares Polymer ist in Anspruch 32 definiert. Die Verwendung eines gefügigen Materials ist in Anspruch 33 definiert. Eine Verwendung des Polymers ist in Anspruch 34 definiert.

Kurze Beschreibung der Figuren

[0014] Fig. 1 ist ein Diagramm der Dehnungsfestigkeit (Dichtungsdruck, mm Hg) über die Zeit (h) von fünf verschiedenen Versiegelungsmaterialien: 10% 35KT, 20% 35KT, 10% 20KTL, 10% 20KTL und 20% 35KTL, wobei K als 100 Dalton (massegemittelttes Molekulargewicht) definiert ist, T für Trimethylencarbonat (TMC) steht, L für Lactid steht und TL für ein Copolymer von TMC und Lactid steht.

[0015] Die Fig. 2A und Fig. 2B sind Diagramme des Abbaus (% Massenabnahme) über die Zeit (Tage) für 20 KT (Fig. 2A) und 35KT (Fig. 2B) für subkutane Polymerimplantate in Ratten.

[0016] Fig. 3 zeigt die Kurve von Belastung gegen Dehnung eines gefügigen Versiegelungsmittels, das durch Photopolymerisation eines Poly(ethylenglykol)-Oligotrimethylencarbonat-Copolymers, das mit Acryltester endüberkappt ist, gebildet wurde.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Definitionen

[0017] Der hier verwendete Ausdruck "Versiegelungsmittel" bezeichnet ein Material, das die Migration eines Fluidums aus einer Oberfläche, wie einer Gewebeoberfläche, oder in diese verringert oder verhindert. Versiegelungsmittel werden typischerweise durch die Applikation von Vorstufenmolekülen auf ein Gewebe und anschließende lokale Polymerisation gebildet. Die gleichen Materialien können auch zum Zusammenkleben von Materialien verwendet werden, wenn sie entweder zwischen diesen appliziert und polymerisiert werden oder wenn sie zur gemeinsamen Einbettung dieser Materialien verwendet werden.

[0018] Der hier verwendete Ausdruck "Biokompatibilität" im Zusammenhang von biologisch bedingten Verwendungsmöglichkeiten bezeichnet das Nichtvorhandensein einer Stimulation einer schweren, langlebigen oder eskalierenden biologischen Reaktion auf ein Implantat oder eine Beschichtung und er ist zu unterscheiden von einer milden vorübergehenden Entzündung, die typischerweise einen chirurgischen Eingriff oder eine Implantation fremder Objekte in einen lebenden Organismus begleitet.

[0019] Der hier verwendete Ausdruck "biologische Abbaubarkeit" bezeichnet die Desintegration, die vorzugsweise vorhersagbar ist, eines Implantats in kleine Einheiten, die unter den normalerweise in einem lebenden Gewebe vorhandenen Bedingungen metabolisiert oder ausgeschieden werden.

[0020] Die Eigenschaften der hierin offenbarten speziellen Beschichtungs- oder Barrierematerialien werden als "Materialeigenschaften" bezeichnet und sie umfassen:

den "Young-Modul" (der Elastizität), der auf die Dehnungsbeanspruchung null extrapolierte Grenzelastizitätsmodul ist;

den "Elastizitätsmodul", der ein beliebiger Elastizitätsmodul, nicht auf den Young-Modul beschränkt, ist und den "Sekantenmodul" und andere Deskriptoren nichtlinearer Bereiche der Belastung-Dehnung-Kurve umfassen kann;

den "Volumenelastizitätsmodul" oder "Kompressionsmodul", der in dessen üblichem Sinn des Verhältnisses der Belastung zu einer gegebenen Druckbeanspruchung verwendet wird;

die "Defektdehnung", die die relative Dehnung oder Verlängerung eines Testprüflings ist, bei der eine irreversible oder Hysterese induzierende Änderung in dem Prüfling auftritt; und

die "Bruchdehnung" oder "Reißdehnung", die die relative Dehnung (Verlängerung) eines Testprüflings ist, bei der ein mechanisches Brechen erfolgt.

[0021] Der hier verwendete Ausdruck "Compliance" wird im allgemeinen Sinne verwendet und er bezeichnet beispielsweise die Fähigkeit eines Implantats, eng mit den physiologischen und mechanischen Eigenschaften von Geweben am Implantatort übereinzustimmen, außer wenn "Compliance" in einem speziellen technischen Sinn als Reziprokwert eines Moduls verwendet wird.

[0022] Bei Anwendung für ein relativ dünnes flaches Material, wie ein Gewebe oder eine Versiegelungsmittelschicht, ist "genormte Compliance" (NC) hierin als die Dehnungsbeanspruchung (d. h. die Dehnung oder Kompression pro Längeneinheit eines Prüflings), geteilt durch die angelegte Kraft pro Querschnittsflächeneinheit, ferner geteilt durch die Dicke des Prüflings definiert. Daher ist für einen Prüfling der Breite w (beispielsweise die Breite der Klammern der Testvorrichtung) und der Dicke t , wenn eine angelegte Kraft F die Dehnungsbeanspruchung S produziert, die Compliance C dann

$$C = \frac{S}{F/wt} = \frac{S \cdot wt}{F}$$

und die genormte Compliance

$$NC = \frac{C}{T} = \frac{S}{F/w} = \frac{Sw}{F}$$

d. h. die Dehnungsbeanspruchung in der Probe geteilt durch die an den Prüfling angelegte Kraft pro Breiteinheit. Die genormte Compliance ermöglicht einen direkten Vergleich der Kräfte, die zur Verformung des Gewebes gegenüber einer Beschichtung auf dem Gewebe erforderlich sind, ungeachtet der relativen Dicke dieser Materialien.

[0023] Das genormte-Compliance-Verhältnis (abgekürzt NCR) ist als der Wert der genormten Compliance des Gewebes oder eines anderen Substrats dividiert durch die genormte Compliance des Versiegelungsmaterials definiert. Wenn beide Messungen an Streifen der gleichen Breite und mit der gleichen Kraft durchgeführt werden, ist das NCR einfach das Verhältnis der Dehnungsbeanspruchungen bei einer speziellen Kraft. Ein niedriges NCR (weniger als 1) wird erhalten, wenn das Versiegelungsmaterial leichter zu verformen ist als das Gewebe, während eine hohe NCR (größer als 1) erhalten wird, wenn das Gewebe leichter zu verformen ist als das Versiegelungsmaterial.

[0024] Der hier verwendete Ausdruck "Elastomer" bezeichnet ein Polymermaterial, das bei Raumtemperatur nach dem Entfernen einer Verformungskraft zur wiederholten Wiedergewinnung der Größe und Form fähig ist. In einigen Ausführungsformen ist ein Elastomer ein Material, das wiederholt zum Zweifachen von dessen ursprünglicher Länge gestreckt werden kann und bei Aufheben der Belastung wiederholt zu dessen nährungsweiser Länge zurückkehrt.

[0025] Die Phrase "elastomere Materialien" ist eine Phrase, die in der Literatur verwendet wird. Es gibt viele Veröffentlichungen, die Struktur-Eigenschaft-Beziehungen von Elastomeren und anderen verformbaren Materialien beschreiben. Ein geringeres Elastizitätsmodul und häufig eine erhöhte reversible Bruch- oder Reißdehnung werden ermittelt, wenn einer der folgenden Fälle auftritt:

1. Der Abstand zwischen Knoten oder Verbindungen oder stärker kristallinen ("harten") Segmenten nimmt zu.
2. Die Vernetzungsdichte nimmt ab. Dies kann durch die Menge eines Vernetzungsmittels, die Natur eines Vernetzungsmittels und den Härtegrad sowie durch die Segmentlänge von entweder der vernetzten Spezies oder der Vernetzungsspezies, wenn diese verschieden sind, gesteuert werden.
3. Für ein Material, das im Gleichgewicht mit einer kontinuierlichen Phase steht, eine Erhöhung der Plastifizierung des Elastomers durch die kontinuierliche Phase. Für Anwendungen, in denen die kontinuierliche Phase Wasser, insbesondere physiologische Kochsalzlösung, ist, tendiert ein Erhöhen der Hydrophilie dazu, die Compliance zu erhöhen.

[0026] Um Fluidumlecks in Gewebe zu versiegeln, muss das Versiegelungsmaterial während Bewegungen, die für das Gewebe während des Heilungsverfahrens erforderlich sind, fest an das Gewebe gebunden bleiben. Für Gewebe und Organe, die nicht immobilisiert werden können, beispielsweise die Lunge, ist ein wirksames Versiegelungsmaterial sowohl fest haftend als auch gefügig, wobei das Material Eigenschaften ähnlich denen des Gewebes aufweist. Beispiele für gefügige haftende Materialien und Verfahren für deren Konstruktion und Verwendung werden bereitgestellt.

[0027] In einer Ausführungsform werden ein oder mehrere Initiatoren auf eine Oberfläche zur Bildung einer absorbierten Schicht appliziert. "Absorbiert" wird hierin derart verwendet, dass es sowohl "absorbiert" als auch "adsorbiert" umfasst. Eine Lösung polymerisierbarer Moleküle, die hierin als "Monomere" bezeichnet werden, wird dann appliziert.

Verfahren

[0028] In einer Ausführungsform werden ein oder mehrere Initiatoren oder Komponenten eines Initiationssystems direkt auf die Oberfläche appliziert und der nicht-absorbierte Überschuss optional durch Waschen oder Abtupfen entfernt. Die Initiatorlösung kann ferner ein oder mehrere polymerisierbare Monomere und andere verwendbare Formulierungsbestandteile, die Beschleuniger, Co-Initiatoren, Sensibilisierungsmittel und Co-Monomere umfassen, enthalten. Dann wird eine Flüssigkeit, die polymerisierbare Monomere in Kombination mit einem oder mehreren Initiatoren oder Komponenten eines Initiationssystems, die die gleichen wie die in der ersten Stufe absorbierten oder davon verschiedene sein können, enthält, appliziert. Das System wird, wenn es nicht selbstpolymerisierend ist, dann zur Polymerisation stimuliert, beispielsweise durch Anwendung einer geeigneten Lichtwellenlänge.

[0029] Die Grundierungs- und Monomerapplikationsstufen können auch kombiniert werden. Beispielsweise ergibt, wenn überschüssiger Initiator vor der Monomerzugabe nicht entfernt wird, dann die anschließende Applikation eines Monomers ein Gemisch von Initiator in der Monomerschicht. Ähnlich ist es, wenn die Monomerschicht einen Initiator mit hoher Affinität für die Oberfläche enthält, dann möglich, eine Initiator enthaltende Monomerschicht zu applizieren und einen geeigneten Zeitraum abzuwarten, um eine bevorzugte Absorption des Initiators an der Oberfläche zu ermöglichen, um die gleiche Wirkung zu erreichen.

[0030] Alle diese Verfahren können kollektiv als Applikation des Monomers in einer "die Initiierung enthaltenden Weise" beschrieben werden, wobei diese alle Mittel der Applikation und des Mischens umfassen, die dazu führen, dass sowohl eine absorbierte Schicht eines Initiators als auch eine einen Initiator enthaltende Schicht eines Monomers auf einer zu beschichtenden Oberfläche vorhanden sind.

[0031] Die Initiatoren können chemische, photochemische oder eine Kombination derselben sein. Bei nicht-photochemischen Systemen können eine Reduktionsmittelkomponente und eine Oxidationsmittelkomponente in den zwei Teilen der Lösung, d. h. in der Grundierschicht und der Beschichtungsschicht, vorhanden sein.

[0032] Alternativ kann ein zweistufiges Verfahren zur Bildung von Polymeren, insbesondere biologisch absorbierbaren Hydrogelen auf Gewebe, verwendet werden. In der ersten Stufe wird das Gewebe mit einem Initiator oder einem Teil eines Initiatorsystems für die Polymerisation von olefinischen Monomeren (beispielsweise Acrylmonomeren) oder anderen funktionalen Monomeren, optional mit Monomer in der Grundierlösung, behandelt. Dies ergibt eine aktivierte Geweboberfläche. In der zweiten Stufe werden ein Monomer bzw. Monomere und ggf. der Rest eines Initiatorsystems zusammen in Kontakt mit dem aktivierten Gewebe gebracht, was zur Polymerisation an dem Gewebe führt. Ein Beispiel für ein derartiges System ist die Kombination von einer Persauerstoffverbindung in einem Teil und einem reaktiven Ion, beispielsweise einem Übergangsmetall, in einem anderen.

[0033] Dieses Verfahren einer spontanen Polymerisation erfordert keine Verwendung einer getrennten Energiequelle. Darüber hinaus gibt es, da das Verfahren der Polymerisation initiiert wird, wenn Teil eins mit Teil zwei in Kontakt gelangt, keine "Topfzeit"-Probleme aufgrund des Initiierens der Polymerisation. Falls gewünscht, können Teil eins oder Teil zwei Farbstoffe oder andere Mittel zur Sichtbarmachung der Hydrogelbeschichtung enthalten.

[0034] Ein Beispiel für ein System, das in diesem Verfahren verwendet werden kann, sind die Initiatorsysteme mit spontanem "Kontakt", die beispielsweise in zweiteiligen "Acrylstrukturklebstoffen" gefunden werden. Alle Komponenten der hierin beschriebenen verwendeten Materialien müssen jedoch Biokompatibilität sowie die Fähigkeit der spontanen Polymerisation an Gewebe zeigen. Die Verwendung von Tributylboran für diesen Zweck wird hier erläutert.

[0035] Diese Systeme können die Zufuhr eines Gels zu Gewebe, insbesondere in Bereichen, die für ein photochemisches System hart zu erreichen oder zu halten sind, deutlich vereinfachen. Das Zufuhrsystem kann viel einfacher sein. Darüber hinaus wurde entdeckt, dass ein zweiteiliges chemisches System, wie ein Redoxsystem, und insbesondere eines auf der Basis von Persauerstoff, zur chemischen Verstärkung des Härtens eines photochemischen Systems verwendet werden kann, wodurch die Steuerung eines photochemischen Systems mit der Fähigkeit eines chemischen Systems, farbige Verunreinigungen, wie Blut, zu bewältigen, kombiniert wird.

Polymere

[0036] Wasserlösliche, biologisch kompatible, biologisch abbaubare Makromere und Verfahren zur Herstellung und Verwendung derselben werden offenbart. Die Makromere umfassen mindestens einen wasserlöslichen Block, mindestens einen biologisch abbaubaren Block und mindestens eine polymerisierbare Gruppe. Mindestens ein biologisch abbaubarer Block enthält eine Trimethylencarbonat- oder Dioxanongruppe. Um ein biologisch abbaubares Material nach der Polymerisation zu erhalten, muss jede polymerisierbare Gruppe von einer anderen polymerisierbaren Gruppe an dem Makromer durch mindestens eine biologisch abbaubare Verknüpfung oder Gruppe getrennt sein.

[0037] Mindestens ein Teil der Makromere soll mehr als eine reaktive Gruppe enthalten und daher als Vernetzer wirksam sein, so dass die Makromere zur Bildung eines Gels vernetzt werden können. Der erforderliche minimale Anteil variiert mit der Natur des Makromers und dessen Konzentration in Lösung und der Anteil des Vernetzers in der Makromerlösung kann bis zu 100% der Makromerlösung betragen.

[0038] Beispielsweise umfassen die Makromere mindestens 1,02 polymerisierbare Gruppen im Mittel und noch besser umfassen die Makromere jeweils zwei oder mehr polymerisierbare Gruppen im Mittel.

[0039] Da in den bevorzugten homolytischen (freie Radikale) Polymerisationsreaktionen jede polymerisierbare Gruppe zu einer Kette polymerisiert, können vernetzte Hydrogele unter Verwendung von nur etwas mehr als einer reaktiven Gruppe pro Makromer (d. h. etwa 1,02 polymerisierbare Gruppen im Mittel) produziert wer-

den. Jedoch sind höhere Prozentmengen bevorzugt und hervorragende Gele können in Polymergemischen erhalten werden, in denen die meisten oder alle Moleküle zwei oder mehr reaktive Doppelbindungen aufweisen. Polyoxamine, ein Beispiel für einen wasserlöslichen Block, weisen vier Arme auf und können daher ohne weiteres derart modifiziert werden, dass sie vier polymerisierbare Gruppen umfassen.

[0040] Ein hierin verwendetes "biologisch kompatibles" Material ist eines, das nur eine milde, häufig vorübergehende, Implantationsreaktion im Gegensatz zu einer schweren oder eskalierenden Reaktion stimuliert.

[0041] Ein hierin verwendetes "biologisch abbaubares" Material ist eines, das unter normalen physiologischen In-vivo-Bedingungen in Komponenten zersetzt wird, die metabolisiert oder ausgeschieden werden können.

[0042] Ein hierin verwendeter "Block" ist eine Region eines Copolymers, die sich im Hinblick auf die Zusammensetzung der Untereinheit von Nachbarregionen unterscheidet. Blocks enthalten allgemein mehrere Untereinheiten, bis zu etwa eintausend Untereinheiten oder weniger für nicht-abbaubare Materialien, und mit einer Obergrenze für abbaubare Materialien. Im Hinblick auf die Untergrenze hängt die Größe eines Blocks von dessen Funktion ab; die minimale Größe ist eine, die zur Ausübung der Funktion ausreichend ist. Für den Fall eines Blocks, der dem Makromer Wasserlöslichkeit verleiht, weist dieser typischerweise 400 Dalton oder mehr, vorzugsweise 600 Dalton oder mehr, noch günstiger mindestens 1000 Dalton auf und er liegt noch besser im Bereich von 2000 bis 40000 Dalton. Für abbaubare Verknüpfungen ist die minimale Blockgröße eine einzige Verknüpfung des geeigneten Abbauvermögens für die Funktion. Vorzugsweise beträgt die Blockgröße zwei bis vierzig Gruppen, noch besser drei bis zwanzig. Die reaktiven Gruppen können als Block für einige Zwecke betrachtet werden; die typische Zahl der Einheiten in einem derartigen Block beträgt eins, sie kann jedoch zwei bis fünf sein.

[0043] Das hierin verwendete Dioxanon ist eine Wiederholungseinheit mit der Struktur $-O-C(O)-R-O-$, worin R für eine gerade, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe steht. Ein Beispiel für ein cyclisches Dioxanon ist 1,4-Dioxan-2-on. 1,4-Dioxan-2-on ist ein bevorzugtes Dioxanon.

[0044] Das hierin verwendete Hydrogel ist eine Substanz, die gebildet wird, wenn ein (natürliches oder synthetisches) organisches Polymer über kovalente, ionische oder Wasserstoffbrückenbindungen unter Erzeugung einer dreidimensionalen offenen Gitterstruktur, die Wassermoleküle unter Bildung eines Gels einfängt, vernetzt wird.

[0045] Das hierin verwendete "wasserlöslich" ist als eine Löslichkeit von mindestens 1 g/l in einer wässrigen Lösung bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0°C und 50°C definiert. Wässrige Lösungen können kleine Mengen wasserlöslicher organischer Lösemittel, wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Alkohole, Aceton und/oder Glykolether, umfassen.

Arten von Blockcopolymeren

[0046] In allgemeinen Ausdrücken sind die Makromere Blockcopolymere, die einen biologisch abbaubaren Block, einen wasserlöslichen Block und mindestens eine polymerisierbare Gruppe umfassen. Vorzugsweise umfassen die Makromere mindestens 1,02 polymerisierbare Gruppen im Mittel und noch besser umfassen sie mindestens zwei polymerisierbare Gruppen pro Makromer im Mittel. Mittlere Zahlen polymerisierbarer Gruppen können beispielsweise durch Mischen von Makromeren mit verschiedenen Mengen polymerisierbarer Gruppen erhalten werden.

[0047] Die individuellen Polymerblöcke können derart angeordnet werden, dass sie verschiedene Arten von Blockcopolymeren bilden, die Di-block-, Tri-block- und Multiblockcopolymere umfassen. Die polymerisierbaren Blöcke können direkt an biologisch abbaubaren Blöcken oder indirekt über wasserlösliche nicht-abbaubare Blöcke angebracht werden und sie werden vorzugsweise so angebracht, dass die polymerisierbaren Gruppen voneinander durch einen biologisch abbaubaren Block getrennt sind. Wenn beispielsweise das Makromer einen wasserlöslichen Block an einen biologisch abbaubaren Block gekoppelt enthält, kann eine polymerisierbare Gruppe an dem wasserlöslichen Block angebracht sein und eine andere an dem biologisch abbaubaren Block angebracht sein. Vorzugsweise sind beide polymerisierbaren Gruppen mit dem wasserlöslichen Block durch mindestens eine abbaubare Verknüpfung verknüpft.

[0048] Die Di-blockcopolymere umfassen einen wasserlöslichen Block, der mit einem biologisch abbaubaren Block verknüpft ist, wobei ein Ende oder beide Enden mit einer polymerisierbaren Gruppe überkappt sind. Die Triblockcopolymere können einen zentralen wasserlöslichen Block und außen biologisch abbaubare Blö-

cke umfassen, wobei ein Ende oder beide Enden mit einer polymerisierbaren Gruppe überkappt sind. Alternativ können der zentrale Block ein biologisch abbaubarer Block und die äußeren Blöcke wasserlöslich sein. Die Multiblockcopolymeren können einen oder mehrere der wasserlöslichen Blöcke und biologisch kompatiblen Blöcke in linearer Weise zusammengekoppelt umfassen. Alternativ können die Multi-blockcopolymeren Bürsten-, Kamm-, dendritische oder Sternkopolymeren sein. Wenn das Rückgrat aus einem wasserlöslichen Block gebildet ist, ist mindestens einer der Äste oder Pfropfteile, die an das Rückgrat gebunden sind, ein biologisch abbaubarer Block. Wenn alternativ das Rückgrat aus einem biologisch abbaubaren Block gebildet ist, ist mindestens einer der Äste oder Pfropfteile, die an das Rückgrat gebunden sind, ein wasserlöslicher Block, falls nicht der biologisch abbaubare Block ebenfalls wasserlöslich ist. In einer weiteren Ausführungsform kann eine multifunktionale Verbindung, wie ein Polyol, an mehrere Polymerblöcke, von denen mindestens einer wasserlöslich ist und mindestens einer biologisch abbaubar ist, gekoppelt sein.

[0049] Allgemein muss jede Formulierung des Makromers, die biologisch abbaubar sein soll, derart konstruiert werden, dass jede polymerisierbare Gruppe von jeder anderen polymerisierbaren Gruppe durch eine oder mehrere Verknüpfungen, die biologisch abbaubar sind, getrennt ist. Nicht-biologisch abbaubare Materialien unterliegen dieser Beschränkung nicht.

[0050] Dem Fachmann ist bekannt, dass die individuellen Polymerblöcke gleichförmige Zusammensetzungen aufweisen können oder einen Bereich von Molekulargewichten aufweisen können und Kombinationen von relativ kurzen Ketten oder individuellen Arten, die dem fertigen Hydrogel spezielle gewünschte Eigenschaften verleihen, während die erforderlichen Eigenschaften des Makromers beibehalten werden, sein können. Die Länge der hierin angegebenen Oligomere kann von Einzeleinheiten (in den biologisch abbaubaren Bereichen) bis zu vielen unter der Beschränkung, dass die Gesamtwasserlöslichkeit des Makromers beibehalten wird, variieren.

[0051] In der folgenden Diskussion und den Beispielen werden Makromere häufig durch einen Code der Form xxKZn bezeichnet. xxK steht für das Molekulargewicht des Rückgratpolymers, das, falls nicht anders angegeben, Polyethylenglykol ("PEG") in tausend Dalton ist. Z bezeichnet die biologisch abbaubare Verknüpfung unter Verwendung eines Codes, wobei L für Milchsäure, G für Glykolsäure, D für Dioxanon, C für Caprolacton, T für Trimethylencarbonat steht und n für die mittlere Zahl abbaubarer Gruppen im Block steht. Die Moleküle enden in Acrylestergruppen, falls nicht anders angegeben. Dies wird manchmal auch durch das Suffix A2 angegeben.

[0052] Zwar sind die bevorzugten biologisch abbaubaren Gruppen (zusätzlich zu Trimethylencarbonat oder Dioxanon) Hydroxysäuren, Orthoester, Anhydride oder andere synthetische oder halbsynthetische abbaubare Verknüpfungen, doch können natürliche Materialien in den biologisch abbaubaren Abschnitten verwendet werden, wenn ihr Grad des Abbauvermögens für die geplante Verwendung des Makromers ausreichend ist. Derartige biologisch abbaubare Gruppen können natürliche oder nicht-natürliche Aminosäuren, Kohlehydratreste und andere natürliche Verknüpfungen umfassen. Die Bioabbauphase wird durch die lokale Verfügbarkeit von Enzymen, die derartige Verknüpfungen hydrolysieren, gesteuert. Die Verfügbarkeit derartiger Enzyme kann einschlägig oder durch Routineexperimente festgestellt werden.

Wasserlösliche Bereiche

[0053] Geeignete wasserlösliche Polymerblöcke umfassen solche, die aus Poly(ethylenglykol), Poly(ethylenoxid), partiell oder vollständig hydrolysiertem Poly(vinylalkohol), Poly(vinylpyrrolidon), Poly(ethyloxazolin), Poly(ethylenoxid)-co-Poly(propylenoxid)-Blockcopolymeren (Poloxameren und Merxapolen), Poloxaminen, Carboxymethylcellulose, hydroxy-alkylierten Cellulosearten, wie Hydroxyethylcellulose und Methylhydroxypropylcellulose, Polypeptiden, Polynucleotiden, Polysacchariden oder Kohlehydraten, wie Ficoll®-Polysaccharose, Hyaluronsäure, Dextran, Heparansulfat, Chondroitinsulfat, Heparin oder Alginat und Proteinen, wie Gelatine, Kollagen, Albumin oder Ovalbumin, hergestellt wurden. Vorzugsweise bestehen die wasserlöslichen Polymerblöcke aus Poly(ethylenglykol) oder Poly(ethylenoxid).

[0054] Die löslichen Polymerblöcke können intrinsisch biologisch abbaubar sein oder im Körper schlecht biologisch abbaubar oder effektiv biologisch nicht abbaubar sein. In den letzteren zwei Fällen sollten die löslichen Blöcke eines ausreichend niedrigen Molekulargewichts sein, um eine Ausscheidung zu ermöglichen. Das maximale Molekulargewicht, damit eine Ausscheidung in menschlichen Wesen (oder anderen Arten, in denen die Verwendung geplant ist) möglich ist, variiert mit der Polymerart, es beträgt jedoch häufig etwa 40000 Dalton oder weniger. Wasserlösliche natürliche Polymere und synthetische Äquivalente oder Derivate, die Polypeptide, Polynucleotide und abbaubare Polysaccharide umfassen, können verwendet werden.

[0055] Die wasserlöslichen Blöcke können ein einziger Block mit einem Molekulargewicht von mindestens 600, vorzugsweise 2000 oder mehr und noch besser mindestens 3000 Dalton sein. Alternativ können die wässrigen Blöcke zwei oder mehrere wasserlösliche Blöcke, die durch andere Gruppen verbunden sind, sein. Derartige verbindende Gruppen können biologisch abbaubare Verknüpfungen, polymerisierbare Verknüpfungen oder beide umfassen. Beispielsweise kann eine ungesättigte Dicarbonsäure, wie Maleinsäure, Fumarsäure oder Aconitsäure, mit abbaubaren Gruppen, die im folgenden beschrieben sind, verestert werden und derartige Verknüpfungsgruppen können an einem Ende oder beiden Enden mit hydrophilen Gruppen, wie Polyethylenglykolen, konjugiert sein.

Biologisch abbaubare Blöcke

[0056] Die biologisch abbaubaren Blöcke sind vorzugsweise unter In-vivo-Bedingungen hydrolysierbar. Mindestens ein biologisch abbaubarer Bereich ist eine Trimethylencarbonat- oder Dioxanonverknüpfung. Weitere biologisch abbaubare Polymerblöcke können Polymere und Oligomere von Hydroxysäuren oder anderen biologisch abbaubaren Polymeren, die Materialien ergeben, die nichttoxisch sind und als normale Metabolite im Körper vorhanden sind, umfassen. Bevorzugte Poly(hydroxysäure)n sind Poly(glykolsäure), Poly(DL-milchsäure) und Poly(L-milchsäure). Andere verwendbare Materialien umfassen Poly(aminosäuren), Poly(anhydride), Poly(orthoester) und Poly(phosphoester). Polylactone, wie Poly(epsilon-caprolaton), Poly(delta-valerolacton), Poly(gamma-butyrolacton) und Poly(beta-hydroxybutyrat) sind beispielsweise ebenfalls verwendbar.

[0057] Biologisch abbaubare Bereiche können ausgehend von Monomeren, Oligomeren oder Polymeren unter Verwendung von Verknüpfungen, die für biologischen Abbau empfindlich sind, wie Ester-, Peptid-, Anhydrid-, Orthoester- und Phosphoesterbindungen, konstruiert werden.

[0058] Durch Variieren der Gesamtmenge an biologisch abbaubaren Gruppen und Wahl des Verhältnisses zwischen der Zahl der Dioxanonverknüpfungen (die relativ langsam zu hydrolysieren sind) und Verknüpfungen niedrigerer Hydroxysäuren (insbesondere Glykolid oder Lactid, die relativ schnell hydrolysieren) kann die Abbauezeit von aus den Makromeren gebildeten Hydrogelen gesteuert werden.

Dioxanone

[0059] Geeignete Dioxanone umfassen Dioxanon (p-Dioxanon, 1,4-Dioxan-2-on, 2-Keto-1,4-dioxan) und die eng verwandten Materialien 1,4-Dioxolan-2-on, 1,4-Dioxepan-2-on und 1,5-Dioxepan-2-on. Niederalkylderivate, beispielsweise C1-C4-Alkylderivate dieser Verbindungen, werden ebenfalls in Betracht gezogen, beispielsweise 2-Methyl-p-dioxanon (cyclischer O-Hydroxyethylether von Milchsäure).

Polymerisierbare Gruppen

[0060] Der Ausdruck "polymerisierbare Gruppe" ist als reaktive funktionelle Gruppe, die die Fähigkeit zur Bildung zusätzlicher kovalenter Bindungen, die zu einer Makromerverknüpfung führen, aufweist, definiert. Polymerisierbare Gruppen umfassen speziell Gruppen mit der Fähigkeit zur Polymerisation durch Radikalkettenpolymerisation und Gruppen mit der Fähigkeit zur Polymerisation durch kationische oder heterolytische Polymerisation. Geeignete Gruppen umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein, ethylenisch oder acetylenisch ungesättigte Gruppen, Isocyanate, Epoxide (Oxirane), Sulfhydryle, Succinimide, Maleimide, Amine, Imine, Amide, Carbonsäuren, Sulfonsäuren und Phosphatgruppen. (Aliphatische Hydroxygruppen werden für die hierin offenbarte Chemie nicht als reaktive Gruppen betrachtet, außer in Formulierungen, die auch Gruppen mit der Fähigkeit zur kovalenten Vernetzung mit derartigen Hydroxylen enthalten.) Ethylenisch ungesättigte Gruppen umfassen Vinylgruppen, wie Vinylether, N-Vinylamide, Allylgruppen, ungesättigte Monocarbonsäuren, ungesättigte Dicarbonsäuren und ungesättigte Tricarbonsäuren. Ungesättigte Monocarbonsäuren umfassen Acrylsäure, Methacrylsäure und Crotonsäure. Ungesättigte Dicarbonsäuren umfassen Maleinsäure, Fumarsäure, Itaconsäure, Mesaconsäure oder Citraconsäure. Ungesättigte Tricarbonsäuren umfassen Aconitsäure. Polymerisierbare Gruppen können auch Derivate derartiger Materialien, wie Acrylamid, N-Isopropylacrylamid, Hydroxyethylacrylat, Hydroxyethylmethacrylat und analoge Vinyl- und Allylverbindungen sein. Eine reaktive Gruppe bildende Verbindungen sind vorzugsweise in einer stabilen aktivierten Form verfügbar, um einen einfachen Einbau in das Makromer zu ermöglichen. Beispiele für derartige Materialien sind (Meth)acrylylchlorid, Acrylsäureanhydrid und Allylglycidylether. Die polymerisierbaren Gruppen sind vorzugsweise an einem oder mehreren Enden des Makromers lokalisiert. In einer weniger bevorzugten Ausführungsform können die polymerisierbaren Gruppen in dem Makromer lokalisiert sein.

[0061] Die Polymerisation wird durch eine beliebige geeignete Reaktion, die Photopolymerisation, chemische oder thermische Radikalkettenpolymerisation, Redoxreaktionen, kationische Polymerisation und chemische Reaktion aktiver Gruppen (beispielsweise Isocyanate) umfasst, initiiert. Die Polymerisation wird vorzugsweise unter Verwendung von Photoinitiatoren initiiert. Photoinitiatoren, die ein freies Radikal oder ein Kation bei Einwirken von UV-Licht erzeugen, sind dem Fachmann bekannt. Freie Radikale können auch auf relativ milde Weise durch Photonenabsorption von bestimmten Farbstoffen und chemischen Verbindungen gebildet werden. Die polymerisierbaren Gruppen sind vorzugsweise durch Radikalkettenpolymerisation polymerisierbar. Die bevorzugten polymerisierbaren Gruppen sind Acrylate, Diacrylate, Oligoacrylate, Methacrylate, Dimethacrylate, Oligomethacrylate, Cinnamate, Dicinnamate, Oligocinnamate und andere biologisch akzeptable photopolymerisierbare Gruppen.

[0062] Diese Gruppen können unter Verwendung von Photoinitiatoren, die freie Radikale bei Einwirken von Licht, das UV(Ultraviolett)- und IR(Infrarot)licht, vorzugsweise langwelliges Ultraviolettlicht (LWUV) oder sichtbares Licht umfasst, erzeugen, polymerisiert werden. LWUV und sichtbares Licht sind bevorzugt, da sie eine geringere Schädigung von Gewebe und anderen biologischen Materialien als kurzwelliges UV-Licht verursachen. Verwendbare Photoinitiatoren sind solche, die zur Initiierung der Polymerisation der Makromere ohne Cytotoxizität und innerhalb eines kurzen Zeitrahmens, höchstens Minuten und vorzugsweise Sekunden, verwendet werden können.

[0063] Einwirkung von Licht, vorzugsweise sichtbares oder LWUV-Licht, auf Farbstoffe, vorzugsweise in Kombination mit Co-Katalysatoren, wie ein Amin, kann freie Radikale erzeugen. Die Lichtabsorption durch den Farbstoff bewirkt, dass der Farbstoff einen Triplettzustand erhält und der Triplettzustand reagiert anschließend mit dem Amin unter Bildung eines freien Radikals, das die Polymerisation entweder direkt oder über ein geeignetes Elektronentransferreagens oder einen Co-Katalysator, wie ein Amin, initiiert. Eine Polymerisation kann durch Bestrahlung mit Licht mit einer Wellenlänge von zwischen etwa 200 und 1200 nm, noch günstiger im langwelligen Ultraviolettbereich oder sichtbaren Bereich, 320 nm oder höher, und noch besser zwischen etwa 365 und 550 nm initiiert werden.

[0064] Zahlreiche Farbstoffe können zur Photopolymerisation verwendet werden. Geeignete Farbstoffe sind dem Fachmann geläufig. Bevorzugte Farbstoffe umfassen Erythrosin, Phloxim, Diodeosin, Thionin, Campherchinon, Ethyleosin, Eosin, Methylenblau, Riboflavin, 2,2-Dimethyl-2-phenylacetophenon, 2-Methoxy-2-phenylacetophenon, 2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenon, andere Acetophenonderivate und Campherchinon. Geeignete Co-Katalysatoren umfassen Amine, wie N-Methyldiethanolamin, N,N-Dimethylbenzylamin, Triethanolamin, Triethylamin, Dibenzylamin, N-Benzylethanolamin, N-Isopropylbenzylamin. Triethanolamin ist ein bevorzugter Co-Katalysator.

[0065] Geeignete chemische, thermische und Redoxsysteme können die Polymerisation ungesättigter Gruppen durch die Erzeugung freier Radikale in den Initiator-molekülen und anschließende Übertragung dieser freien Radikale auf die ungesättigten Gruppen zum Initiieren einer Kettenreaktion initiieren. Peroxide und andere Persauerstoffverbindungen sind im Hinblick darauf bekannt und können als chemische oder thermische Initiatoren betrachtet werden. Azobisbutyronitril ist ein chemischer Initiator. Die Kombination aus einem Übergangsmetall, insbesondere Eisen, und einem Persauerstoff und vorzugsweise einem Stabilisierungsmittel, wie Glucuronsäure, ermöglicht die Erzeugung freier Radikale zur Initiierung einer Polymerisation durch eine cyclische Redoxreaktion.

[0066] Die Effektivität von Kombinationen von chemischen oder Redoxsystemen mit photoinitierten Systemen wurde in WO 96/29370 belegt und diese sind ein bevorzugtes Initiationssystem für viele Anwendungen der Makromere der vorliegenden Erfindung.

[0067] Es ist auch möglich, die Makromere mit anderen Arten von Vernetzungsreaktionen zu verwenden. Beispielsweise kann ein Makromer mit einem Aminende konstruiert werden, wobei das Amin als aktive Gruppe betrachtet wird; und ein weiteres Makromer kann mit einem Isocyanatende mit dem Isocyanat als der aktiven Gruppe konstruiert werden. Beim Mischen reagieren die Materialien spontan unter Bildung eines Gels. Alternativ kann ein isocyanatendiges Makromer mit einem Gemisch von Diaminen und Triaminen polymerisiert und vernetzt werden. Eine derartige Reaktion ist schwieriger zu steuern als eine photoinitierte Reaktion, sie kann jedoch für eine hochvolumige extrakorporale Produktion von Gelen zur Implantation, vielleicht als Arzneistoff-abgabesysteme, bevorzugt sein. Andere Paare von Reaktionsteilnehmern umfassen Maleimide mit Aminen oder Sulphydrylen oder Oxirane mit Aminen, Sulphydrylen oder Hydroxylen.

Bevorzugte Makromere

[0068] Vorzugsweise enthalten die Makromere zwischen etwa 0,3 und 20 Gew.-% an Dioxanonresten, noch günstiger zwischen etwa 0,5 und 15% an Dioxanonresten und noch besser etwa 1 bis 5% an Dioxanonresten. In den Ausführungsformen, in denen Hydroxysäurereste gewünscht werden, enthält das Makromer zwischen etwa 0,1 und 10 Dioxanonreste, noch günstiger zwischen etwa 0,2 und 5 und noch besser einen oder mehr derartige Reste pro Makromer.

[0069] In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das Makromer einen Kern, ein Verlängerungsteil an jedem Ende des Kerns und eine Endkappe an jedem Verlängerungsteil. Der Kern ist ein hydrophiles Polymer oder Oligomer; jedes Verlängerungsteil ist ein biologisch abbaubares Oligomer, das eine oder mehrere Dioxanonverknüpfungen umfasst; und jede Endkappe umfasst eine oder mehrere funktionelle Gruppen, die die Makromere verknüpfen können. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform umfasst der Kern hydrophile Poly(ethylenglykol)oligomere mit einem Molekulargewicht zwischen etwa 400 und 40000 Da; jedes Verlängerungsteil 1 bis 10 Reste, die aus Dioxanon ausgewählt sind, und optional sind ferner zwischen einem und fünf Hydroxysäureresten, vorzugsweise alpha-Hydroxysäurereste, enthalten; wobei die Gesamtmenge aller Reste in den Verlängerungsteilen ausreichend klein ist, um die Wasserlöslichkeit des Makromers beizubehalten, wobei die Gesamtmenge typischerweise weniger als etwa 20 Gew.-%, noch besser 10% oder weniger des Makromers beträgt.

[0070] Vorzugsweise umfasst jede Endkappe eine polymerisierbare Gruppe. Die bevorzugten Gruppen sind (homolytisch) durch freie Radikale polymerisierbar. Noch günstiger sind sie ethylenisch ungesättigt (d. h. sie enthalten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen) mit einem bevorzugten Molekulargewicht zwischen etwa 50 und 300 Da, durch die die Makromere vernetzt und/oder polymerisiert werden können. Eine bevorzugte Ausführungsform umfasst einen Kern, der aus Poly(ethylenglykol)oligomeren eines Molekulargewichts von etwa 25000 Da besteht; Verlängerungsteile, die Poly(dioxanon)oligomere mit einem Molekulargewicht von etwa 200 bis 1000 D allein oder in Kombination mit Verlängerungsteilen, die aus Hydroxysäureoligomeren gebildet werden, umfassen; und Endkappen, die aus Acrylateinheiten (die ein Molekulargewicht von etwa 55 Da aufweisen) bestehen.

Makromersynthese

[0071] Die Makromere können unter Verwendung von dem Fachmann geläufigen Mitteln synthetisiert werden. Allgemeine Syntheseverfahren finden sich in der Literatur, beispielsweise in US-Patent 5 410 016 von Hubbell et al., US-Patent 4 243 775 von Rosensaft et al., und US-Patent 4 526 938 von Churchill et al.

[0072] Beispielsweise kann ein Polyethylenglykolgerüst mit Trimethylencarbonat (TMC) in Gegenwart eines Lewis-Säure-Katalysators, wie Zinn(II)-octoat, umgesetzt werden, wobei ein TMC-Polyethylenglykol-Terpolymer gebildet wird. Das TMC-PEG-Polymer kann optional des weiteren mit zusätzlichen abbaubaren Gruppen, wie Lactatgruppen, derivatisiert werden. Die terminalen Hydroxylgruppen können dann mit Acryloylchlorid in Gegenwart eines tertiären Amins umgesetzt werden, um dem Polymer eine Endkappe mit Acrylatendgruppen zu verleihen. Eine ähnliche Kopplungschemie kann für Makromere, die andere wasserlösliche Blöcke, biologisch abbaubare Blöcke und polymerisierbare Gruppen enthalten, insbesondere diejenigen, die Hydroxylgruppen enthalten, verwendet werden.

[0073] Wenn Polyethylenglykol mit TMC und einer Hydroxysäure in Gegenwart eines sauren Katalysators umgesetzt wird, kann die Reaktion entweder gleichzeitig oder aufeinanderfolgend sein. Wie in den folgenden Beispielen angegeben wird, ergibt die gleichzeitige Reaktion ein mindestens teilweise statistisches Copolymer der drei Komponenten. Die aufeinanderfolgende Zugabe einer Hydroxysäure nach Reaktion des PEG mit dem TMC tendiert zur Bildung eines inneren Copolymers von TMC und einem oder mehreren PEGs, das statistisch mehr als einen PEG-Rest, der durch von TMC abgeleitete Verknüpfungen verknüpft ist, enthält, mit Hydroxysäure in großem Umfang an den Enden des (TMC, PEG)-Bereichs. Für TM-Gruppen besteht die Tendenz einer Umordnung durch "Zurückbeißen" während der Synthese, was der Grund dafür ist, weshalb mehrere PEG-Moleküle in dem gleichen Makromer eingearbeitet werden können. Wenn die Hydroxysäure ein zweites Hydroxyl wie in Milchsäure enthält, ist die Neigung zu einer Umordnung verringert.

[0074] Im Prinzip können die abbaubaren Blöcke oder Bereiche getrennt synthetisiert und dann an die Gerüstbereiche gekoppelt werden. In der Praxis scheint diese komplexere Reaktion zur Bildung verwendbarer Materialien nicht erforderlich zu sein.

Aufeinanderfolgende Zugabe

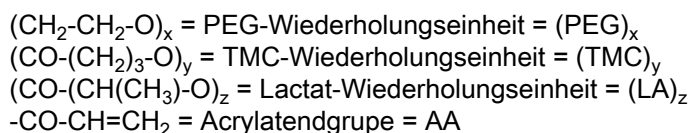
[0075] Bei Reaktion von Trimethylencarbonat (TMC) mit Polyethylenglykol (PEG) wurde gezeigt, dass die TMC-Verknüpfungen in den gebildeten Copolymeren endverknüpfte PEG-Spezies bilden, was zu segmentierten Copolymeren, d. h. PEG-Einheiten, die durch eine oder mehrere benachbarte TMC-Verknüpfungen gekoppelt sind, führt. Die Länge der TMC-Segmente kann variieren und es wird angenommen, dass sie eine statistische Verteilung zeigen. Eine Kopplung kann auch über die Carbonatuntereinheit von TMC erreicht werden. Diese segmentierten PEG/TMC-Copolymere bilden sich infolge von Umesterungsreaktionen, die die Carbonatverknüpfungen der TMC-Segmente umfassen, während des TMC-Polymerisationsverfahrens, wenn ein PEG-Diol als Initiator verwendet wird. Ein ähnliches Verhalten wird erwartet, wenn andere Polyalkylenglykolin-Initiatoren verwendet werden. Die Endverknüpfung kann während der Reaktion des TMC mit dem PEG beginnen und die Beendigung der Endverknüpfung und das Erreichen eines Gleichgewichts ist durch Aufhören der Zunahme der Viskosität der Lösung beobachtbar.

[0076] Wenn das Produkt dieser ersten Reaktionsstufe dann mit einem reaktiven Endüberkappungsmaterial, wie Acryloylchlorid, umgesetzt wird, kann ein signifikanter Prozentanteil der Makromerendgruppen PEG-Hydroxyle sein, was zur direkten Bindung der reaktiven Gruppen an ein Ende eines biologisch nicht abbaubaren PEG-Moleküls führt. Eine derartige Reaktion der segmentierten PEG/TMC-Copolymere kann durch Anfügen zusätzlicher Segmente von anderen hydrolysierbaren Co-monomeren (beispielsweise Lactat, Glykolat, 1,4-Dioxanon, Dioxepanon, Caprolacton) an jedem Ende des segmentierten PEG/TMC-Copolymers verhindert werden. Eine gewisse Knäuelung der Comonomersegmente mit dem PEG/TMC-Prepolymer wird erwartet, doch kann dies durch die Verwendung geeigneter Reaktionsbedingungen minimiert werden. Das grundlegende segmentierte PEG/TMC-Copolymer oder das weiter umgesetzte segmentierte PEG/TMC-Comonomer-Terpolymer wird dann weiter umgesetzt, wobei vernetzbare Makromere durch die Befestigung reaktiver Endgruppen (wie Acrylate) gebildet werden, wobei ein Makromer mit reaktiver Funktionalität erhalten wird. Die anschließende Reaktion der Endgruppen in einer wässrigen Umgebung ergibt ein biologisch absorbierbares Hydrogel. Ähnliche segmentierte Strukturen werden erwartet, wenn ein anderes Polyalkylenglykol (PAG), beispielsweise ein Poloxamer, verwendet wird.

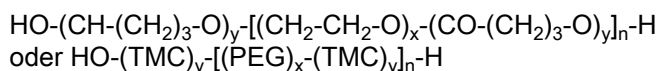
[0077] Die Copolymere und Makromere können Löslichkeits- und Lösungsviskositätseigenschaften, die maßgeschneidert werden können, aufweisen. Die Hydrogele können einen Modul und eine Abbaurrate, die maßgeschneidert werden können, aufweisen. Für eine gegebene Lösungskonzentration in Wasser wird die Viskosität durch den Grad der Endverknüpfung, die Länge der TMC (und andere hydrophobe Spezies)-Segmente und das Molekulargewicht des Ausgangs-PAG beeinflusst. Der Modul des Hydrogels wird durch das Molekulargewicht zwischen Vernetzungen beeinflusst. Die Hydrogelabbaurrate kann durch die Zugabe eines zweiten, leichter hydrolysierbaren Comonomers (beispielsweise Lactat, Glykolat, 1,4-Dioxanon) als Segment an den Enden des grundlegenden PAG/TMC-Copolymers vor der Zugabe der vernetzbaren Endgruppe zur Bildung des Makromers modifiziert werden.

[0078] Einige dieser hierin beschriebenen Strukturen werden im folgenden angegeben. PEG-, Lactat- und Acrylateinheiten werden nur für Erläuterungszwecke verwendet.

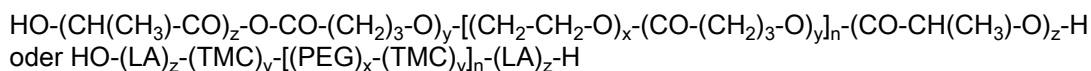
EINIGE BASISSTRUKTUREN:



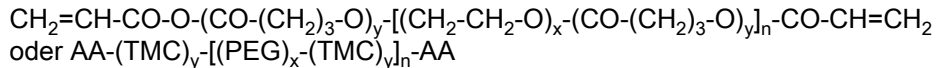
SEGMENTIERTES PEG/TMC-COPOLYMER:



SEGMENTIERTES PEG/TMC/LACTAT-TERPOLYMER:



SEGMENTIERTES PEG/TMC-MAKROMER (ACRYLIERT):



SEGMENTIERTES PEG/TMC/LACTAT-TERPOLYMERMAKROMER (ACRYLIERT):



Anwendungen für die Makromere

Behandlungsverfahren

[0079] Allgemein kann das Makromer der Erfindung bei jedem medizinischen Zustand verwendet werden, der eine Beschichtungs- oder Versiegelungsschicht erfordert, der durch die hierin beschriebenen Verfahren zur Bildung einer Beschichtung mit besserer Haftung behandelt werden kann. Beispielsweise kann Lungengewebe gegen ein Austreten von Luft nach einer Operation unter Verwendung der Grundbeschichtungstechnik versiegelt werden. In ähnlicher Weise können Wunden verschlossen werden; das Austreten von Blut, Serum, Harn, Rückenmarksflüssigkeit, Luft, Schleim, Tränen, Darminhalt oder anderen Körperflüssigkeiten gestoppt oder minimiert werden; Barrieren zur Verhinderung postoperativer Verklebungen, die solche am Becken und Bauch, Perikard, Rückenmark und Dura, Sehnen und Sehnenscheiden umfassen, appliziert werden. Die Technik kann auch zur Behandlung von freigelegter Haut, der Reparatur oder Heilung von Schnitten, Abtragungen, Verbrennungen, einer Entzündung und anderen Zuständen, die die Applikation einer Beschichtung auf die äußeren Oberflächen des Körpers erfordern, verwendbar sein. Die Technik ist auch zur Applikation von Beschichtungen auf andere Körperoberflächen, beispielsweise das Innere oder Äußere von Hohlorganen, die Blutgefäße umfassen, verwendbar. Insbesondere kann eine Restenose von Blutgefäßen oder anderen Passagen behandelt werden. Die Techniken können auch zur Befestigung von zellhaltigen Matrices oder Zellen an Geweben, wie Meniskus oder Knorpel, verwendet werden.

Versiegelung von Lecks in Gewebe

[0080] Eine bevorzugte Verwendung der Polymere besteht in einem Verfahren der Versiegelung von Lecks, beispielsweise Lecks von Gasen und/oder Körperflüssigkeiten (wie Blut, Rückenmarksflüssigkeit, Harn und Galle), in Geweben wie Lunge, Harnröhre, Harnleiter, Gastrointestinaltrakt, Reproduktionstrakt, Leber, Milz, Dura und Rückenmark.

[0081] In der Thoraxchirurgie umfassen Verwendungsmöglichkeiten die Versiegelung von bronchopleuralen Fisteln, die Verringerung von Mediastinumbutungen, die Versiegelung von Speiseröhrenanastomosen und die Versiegelung von pulmonalen Klammer- oder Nahtlinien. In der Neurochirurgie umfassen Verwendungsmöglichkeiten Durareparaturen, Mikrogefäßoperationen und periphere Nervenreparatur. In der allgemeinen Chirurgie umfassen Verwendungsmöglichkeiten Enteroanastomosen, Leberresektion, Gallengangreparatur, Bauchspeicheldrüsenoperation, Lymphknotenresektion, Verringerung von Serom- und Hämatombildung, endoskopieinduzierte Blutungen, Verstopfen oder Versiegeln von Trokareinschnitten und operative Versorgung bei generellem Trauma, insbesondere in Notverfahren.

[0082] In der plastischen Chirurgie umfassen Verwendungsmöglichkeiten Hauttransplantate, Verbrennungen, Debridement von Eschars und Blepharoplastiken (Augenlidwiederherstellung). In der Otorhinolaryngologie (ENT) umfassen Verwendungsmöglichkeiten Nasenverpackung, Gehörknöchelchenkettensrekonstruktion, Stimmbandrekonstruktion und Nasenwiederherstellung. In der Ophthalmologie umfassen Verwendungsmöglichkeiten Kornealazeration oder -ulzeration und Netzhautablösung. In der orthopädischen Chirurgie umfassen Verwendungsmöglichkeiten die operative Versorgung von Sehnen, Knochen, die das Auffüllen von Defekten umfasst, und Meniskuswiederherstellungen. In der Gynäkologie/Obstetrik umfassen Verwendungsmöglichkeiten die Behandlung von Myotomien, eine operative Versorgung nach Adhäsionolyse und die Verhinderung von Verklebungen. In der Urologie sind eine Versiegelung und Wiederherstellung geschädigter Gänge und die Behandlung nach einer partiellen Nephrektomie mögliche Verwendungen. Eine Versiegelung kann auch von Nutzen beim Stoppen diffuser Blutungen in einer Vielzahl von Situationen, die insbesondere die Behandlung von Blutern umfassen, sein. In der Zahnchirurgie umfassen Verwendungsmöglichkeiten die Behandlung einer Periodontiumerkrankung und die operative Versorgung nach einer Zahnextraktion. Die operative Versorgung von Einschnitten, die für Laparoskopie oder andere endoskopische Verfahren gemacht wurden, und anderer Öffnungen, die für operative Zwecke gemacht wurden, sind andere Verwendungsmöglichkeiten. Weitere Ver-

wendungsmöglichkeiten umfassen die Trennung von Geweben zur Verhinderung einer Schädigung durch Ungleichmäßigkeiten während der Heilung. Ähnliche Verwendungen können in veterinärmedizinischen Verfahren erfolgen. In jedem Fall können geeignete biologisch aktive Komponenten in die Versiegelungs- oder Bindungsmaterialien eingearbeitet werden.

[0083] Das Verfahren umfasst eine Grundierung der Oberfläche des Gewebes mit einem Polymerisationsinitiator, die Applikation einer Makromerlösung, die auch einen oder mehrere Polymerisationsinitiatoren enthält, auf die Oberfläche des zu beschichtenden Gewebes und dann die Polymerisation des Makromers. Vorzugsweise umfasst der Polymerisationsinitiator einen Photoinitiator.

[0084] Eine Applikation des Initiators auf die Oberfläche des Gewebes vor der Zugabe der Makromerlösung polymerisiert das Makromer an der Grenzfläche zwischen der Lösung und der Gewebeoberfläche. Diese "Grenzflächenpolymerisation" ergibt eine hervorragende Haftung des gebildeten Polymers an der Gewebeoberfläche. Das Bereitstellen eines Initiators in der Makromerlösung ermöglicht die Bildung einer relativ dicken, beispielsweise 1 mm bis 10 mm dicken Polymerschicht auf der Gewebeoberfläche. Relativ dicke Polymerschichten können zur effektiven Versiegelung von einigen Gewebearten, beispielsweise Lungengewebe oder Dura, in Abhängigkeit von der Größe des Lecks erforderlich sein.

Prävention von Operationsadhäsionen

[0085] Eine weitere bevorzugte Anwendung der Makromere besteht in einem Verfahren der Verringerung der Bildung von Adhäsionen nach einem chirurgischen Verfahren in einem Patienten. Das Verfahren umfasst die Beschichtung von geschädigten Gewebeoberflächen in einem Patienten mit einer wässrigen Lösung eines lichtempfindlichen Radikalkettenpolymerisationsinitiators und einer Makromerlösung gemäß der obigen Beschreibung. Die beschichteten Gewebeoberflächen werden mit Licht, das zur Polymerisation des Makromers ausreichend ist, belichtet. Der lichtempfindliche Radikalkettenpolymerisationsinitiator kann eine einzige Verbindung (beispielsweise 2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenon) oder eine Kombination von einem Farbstoff und einem Co-Katalysator (beispielsweise Ethyleosin oder Eosin Y und Triethanolamin) sein.

Gesteuerte Abgabe eingearbeiteter Mittel

[0086] Eine weitere bevorzugte Verwendung der Makromere umfasst die lokale Applikation eines eingearbeiteten Mittels, beispielsweise eines prophylaktischen, therapeutischen oder diagnostischen Mittels, auf Gewebeoberflächen eines Patienten. Das Verfahren umfasst die Stufen des Mischens einzuarbeitenden Mittels mit einer wässrigen Lösung, die einen geeigneten Polymerisationsinitiator, beispielsweise einen lichtempfindlichen Radikalkettenpolymerisationsinitiator, und ein Makromer umfasst, unter Bildung eines Beschichtungsgemischs. Gewebeoberflächen werden mit dem Beschichtungsgemisch beschichtet und das Makromer wird beispielsweise durch Bestrahlen des Beschichtungsgemischs mit einer wirksamen Menge von Licht einer passenden Wellenlänge polymerisiert.

[0087] Eine Vielzahl therapeutischer, prophylaktischer oder diagnostischer Mittel kann unter Verwendung dieser Verfahren abgegeben werden. Beispiele umfassen synthetische und natürliche anorganische und organische Verbindungen, wie Proteine (100 Aminosäurereste oder mehr), Peptide (weniger als 100 Aminosäurereste), Kohlehydrate, Lipide, Nucleinsäuremoleküle und kleine synthetische Materialien, wie rezeptpflichtige Arzneistoffe, die therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Aktivitäten aufweisen. Nucleinsäuremoleküle umfassen Gene, Antisense-Moleküle, die an komplementäre DNA unter Hemmung der Transkription binden, Aptamere, eine Dreifachhelix bildende Oligomere und Ribozyme. Die abzugebenden Mittel können eine Vielzahl biologischer Aktivitäten aufweisen. Diagnostische Mittel, wie radioaktiv markierte Verbindungen, enzymatisch markierte Verbindungen, fluoreszenzmarkierte Verbindungen und andere detektierbare Mittel, können ebenfalls eingearbeitet werden. Verbindungen mit einem breiten Bereich von Molekulargewichten, beispielsweise zwischen 100 und 500000 g oder mehr pro mol, können eingearbeitet werden.

[0088] Therapeutische oder prophylaktische Verbindungen ("Arzneistoffe") von speziellem Interesse sind solche, deren Wirksamkeit bei der Behandlung eines lokalisierten medizinischen Zustands durch lokale Abgabe der Verbindung am Ort oder nahe dem Ort des lokalisierten medizinischen Zustands erhöht wird. Beispiele für Klassen derartiger Arzneistoffe sind solche, die die Bildung oder Neubildung von Narben oder Adhäsionen hemmen; solche, die eine unerwünschte Proliferation von Gefäßgewebe oder anderem Lumengewebe verhindern; und Wachstumsfaktoren, Cytokine und dgl., die nur lokal wirksam sein müssen.

[0089] Bildgebende Mittel, die verwendet werden können, umfassen im Handel erhältliche Mittel, die in Positronenemissionstomographie (PET), computerunterstützter Tomographie (CAT), Einzelphotonenemissions-computertomographie, bei Röntgen, Fluoroskopie und Magnetic Resonance Imaging (MRI) verwendet werden.

[0090] Beispiele für geeignete Materialien zur Verwendung als Kontrastmittel in MRI umfassen die derzeit verfügbaren Gadoliniumchelate, wie Diethylenetriaminpentaessigsäure (DTPA) und Gadopentotatdimethylglumine, sowie Eisen, Magnesium, Mangan, Kupfer und Chrom.

[0091] Beispiele für für CAT und Röntgen verwendbare Materialien umfassen Materialien auf Iodbasis zur intravenösen Verabreichung, wie ionische Monomere, für die Diatrizoat und Iothalamat typisch sind, nichtionische Monomere, wie Iopamidol, Isohexol und Ioversol, nichtionische Dimere, wie Iotrol und Iodixanol, und ionische Dimere, beispielsweise Ioxagalte.

[0092] Diese Mittel enthaltende Hydrogele können unter Verwendung von einschlägig bekannten Standard-techniken und im Handel erhältlichen Geräten detektiert werden.

[0093] Die Makromere sind besonders verwendbar zur Abgabe von hydrophilen und/oder labilen Materialien. Da das Makromer wasserlöslich ist, kann Wasser in das Polymer eindringen und eingearbeitete hydrophile Materialien lösen oder extrahieren. Labile Materialien können ohne Einwirken von organischen Lösemitteln, die biologische Aktivität zerstören können, auf das Material eingearbeitet werden. Hydrophobe Materialien können ebenfalls eingearbeitet werden, wenn die Auflösungsrate des hydrophoben Materials und/oder der Gelmatrix ausreichend schnell ist, um das Material mit einer therapeutisch wirksamen Rate freizusetzen. In allen Fällen tendiert das polymerisierte Hydrogel dazu, das therapeutische Material vor einem Angriff durch biologische Aktivitäten des Subjekts, wie Enzymaktivität, zu schützen.

[0094] In einer Variation des Verfahrens zur gesteuerten Arzneistoffabgabe werden die Makromere polymerisiert mit eingearbeiteten

bevorzugten Makromeren

[0095] Vorzugsweise enthalten die Makromere zwischen etwa 0,3 und 5 Gew.-% an Dioxanonresten, noch günstiger zwischen etwa 0,5 und 15% an Dioxanonresten und noch besser etwa 1 bis 5% an Dioxanonresten. In den Ausführungsformen, in denen Hydroxysäurereste gewünscht werden, enthält das Makromer zwischen etwa 0,1 und 10 Reste pro Dioxanonrest, noch günstiger zwischen etwa 0,2 und 5 und noch besser einen oder mehr derartige Reste pro Makromer.

[0096] In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das Makromer einen Kern, ein Verlängerungsteil an jedem Ende des Kerns und eine Endkappe an jedem Verlängerungsteil. Der Kern ist ein hydrophiles Polymer oder Oligomer; jedes Verlängerungsteil ist ein biologisch abbaubares Oligomer, das eine oder mehrere Dioxanonverknüpfungen umfasst; und jede Endkappe umfasst eine oder mehrere funktionelle Gruppen mit der Fähigkeit zur Vernetzung der Makromere. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform umfasst der Kern hydrophile Poly(ethylenglykol)oligomere mit einem Molekulargewicht zwischen etwa 400 und 4000 Da; jedes Verlängerungsteil umfasst 1 bis 10 Reste, die aus Dioxanon ausgewählt sind, und optional ferner zwischen einem und fünf Hydroxysäurereste, vorzugsweise alpha-Hydroxysäurereste; wobei die Gesamtmenge aller Reste in den Verlängerungsteilen ausreichend klein ist, um die Wasserlöslichkeit des Makromers beizubehalten, wobei diese typischerweise weniger als etwa 20 Gew.-% des Makromers, noch besser 10% oder weniger beträgt.

[0097] Vorzugsweise umfasst jede Endkappe eine polymerisierbare Gruppe. Die bevorzugten Gruppen sind durch freie Radikale (homolytisch) polymerisierbar. Noch günstiger sind sie ethylenisch ungesättigt (d. h. sie enthalten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen) mit einem bevorzugten Molekulargewicht zwischen etwa 50 und 300 Da, wobei sie zur Vernetzung und/oder Polymerisierung der Makromere fähig sind. Eine bevorzugte Ausführungsform enthält einen Kern, der aus Poly(ethylenglykol)oligomeren eines Molekulargewichts von etwa 25000 Da besteht; Verlängerungsteile, die Poly(dioxanon)oligomere mit einem Molekulargewicht von etwa 200 bis 1000 D allein oder in Kombination mit von Hydroxysäureoligomeren gebildeten Verlängerungsteilen umfassen; und Endkappen, die aus Acrylateinheiten (die ein Molekulargewicht von etwa 55 Da aufweisen) bestehen.

Gewebeklebstoffe

[0098] Die Makromere und daraus gebildete Hydrogele können auch zum Verkleben von Gewebeoberflächen in einem Patienten verwendet werden. Das Makromer wird mit einem geeigneten Polymerisationsinitiatorsystem, wie einem Photoinitiator oder Photoinitiator/Amin-Gemisch, zur Bildung eines wässrigen Gemischs gemischt. Das Gemisch wird auf eine Gewebeoberfläche, für die eine Gewebeadhäsion gewünscht wird, appliziert. Die Gewebeoberfläche wird mit dem Gewebe, mit dem eine Adhäsion gewünscht wird, in Kontakt gebracht, wobei eine Gewebeverbindungsstelle gebildet wird. Die Makromere werden dann an der Gewebeverbindungsstelle polymerisiert.

[0099] Eine derartige Technik kann zum Halten von chirurgisch getrenntem Gewebe in Apposition während des Heilungsprozesses verwendet werden, wodurch die Verwendung von Nähten, Klammern und dgl. ersetzt oder ergänzt wird. Ferner kann ein derartiges Gel auch zur Bildung einer Schutzbarriere verwendet werden.

Beschichtung von Oberflächen

[0100] Zu beschichtende Oberflächen umfassen biologisch bedingte Oberflächen aller Arten und sie umfassen die Oberfläche von Arzneistoffabgabevorrichtungen, wie Katheter oder Protheseimplantate. Jede Gewebe- oder Zelloberfläche sowie die Oberfläche einer im Körper oder in Kontakt mit Körperflüssigkeiten zu verwendenden Vorrichtung wird in Betracht gezogen. Eine Beschichtung kann auf die Oberfläche von beliebigen von diesen in einer zur Verbesserung der Festigkeit der Haftung wirksamen Menge appliziert werden. Darüber hinaus kann die Technik zur Haftung von Oberflächen aneinander bzw. Verklebung von Oberflächen miteinander verwendet werden. Beispielsweise können Wunden in lebendem Gewebe unter Verwendung dieser Technik verklebt oder versiegelt werden oder vorgebildete medizinische Mittel an Gewebe gebunden werden. Beispiele derartiger Anwendungen sind Transplantate, wie Gefäßtransplantate; Implantate, wie Herzklappen, Schrittmacher, künstliche Hornhäute und Knochenverstärkungen; Trägermaterialien, wie zum Verschließen oder zur Rekonstruktion von Öffnungen verwendete Meshes; und andere Gewebe-Nichtgewebe-Grenzflächen. Eine besonders wichtige Klasse von Gewebeoberflächen sind diejenigen, die brüchig sind, und daher Nähte nicht gut tragen. Klebende Beschichtungen können die Nahtlinien versiegeln, genähte Bereiche gegenüber mechanischer Belastung unterstützen oder Nähte vollständig ersetzen, wenn die mechanische Belastung niedrig ist. Beispiele für derartige Situationen umfassen Gefäßanatomose, Nervenwiederherstellung, Wiederherstellung der Kornea oder Cochlea und operative Versorgung von Lunge, Leber, Niere und Milz.

[0101] Die Grundiertechnik kann auch auf Nichtgewebeoberflächen allgemein verwendet werden, wenn verwendbare Bindungen zwischen ähnlichen oder unähnlichen Substanzen gebildet werden können und feste oder Gelbeschichtungen fest an Oberflächen haften. Insbesondere kann ein vorgeformtes Gel oder ein anderes fragiles Material an ein Trägermaterial durch dieses Verfahren fest gebunden werden.

[0102] Das Grundierverfahren ist vorteilhaft, da es zur Beschichtung oder zum Verbinden von beliebigen einer breiten Vielzahl von Oberflächen verwendet werden kann. Diese umfassen alle Oberflächen des lebenden Körpers und Oberflächen von medizinischen Vorrichtungen, Implantaten, Wundauflagen und anderen mit dem Körper in Kontakt stehenden künstlichen oder natürlichen Oberflächen. Diese umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein, mindestens eine Oberfläche, die aus den folgenden ausgewählt ist: eine Oberfläche des Atemwegtrakts, der Meningen, der Synovialräume des Körpers, des Peritoneums, des Perikards, der Synovia der Sehnen und Gelenke, der Nierenkapsel und anderer Serosae, der Dermis und Epidermis, des Orts einer Anastomose, einer Naht, einer Klammer, einer Punktur, eines Einschnitts, einer Lazeration oder einer Apposition von Gewebe, eines Harnleiters oder der Harnröhre, des Darms, der Speiseröhre, der Patella, einer Sehne oder eines Bandes, von Knochen oder Knorpel, des Magens, des Gallengangs, der Blase, von Arterien und Venen; und Vorrichtungen, wie perkutane Katheter (beispielsweise zentrale venöse Katheter), perkutane Kanülen (beispielsweise für Ventrikelunterstützungsvorrichtungen), Harnkatheter, perkutane Elektrodrähte, Stomavorrichtungen, Elektroden (Oberfläche und implantiert) und Implantate, die Schrittmacher, Defibrillatoren und Gewebeverstärkungen umfassen.

[0103] In einer besonders bevorzugten Anwendung dieser Makromere wird eine ultradünne Beschichtung auf die Oberfläche eines Gewebes, vorzugsweise die innere Oberfläche eines Blutgefäßes appliziert. Derartige Beschichtungen können zur Behandlung oder Prävention einer Stenose oder Restenose von Blutgefäßen verwendet werden. Ein Polymerisationsinitiator, vorzugsweise ein Photoinitiator, wird auf die Oberfläche des Gewebes appliziert, zur Anfärbung des Gewebes gebracht und optional wird der überschüssige Photoinitiator durch Verdünnen oder Spülen entfernt. Nach der Applikation des Initiators auf das Gewebe wird die Makromerlösung appliziert und das Makromer polymerisiert. Wie im folgenden gezeigt wird, kann dieses Verfahren eine

gleichförmige Polymerbeschichtung einer Dicke von zwischen etwa einem und 300 µm, noch günstiger etwa 10 bis 200 µm, noch besser 20 bis 80 µm erzeugen, die während deren Verweilzeit an der Stelle keine Thrombose hervorruft.

[0104] Die Oberfläche medizinischer Vorrichtungen kann mit den Makromeren unter Verwendung von Grenzflächenpolymerisation, Massepolymerisation oder beiden, wie oben diskutiert, beschichtet werden. Beschichtungsschichten, die unter Verwendung von Grenzflächenpolymerisation oder einer Kombination von Grenzflächen- und Massepolymerisation appliziert wurden, haften typischerweise stärker an den medizinischen Vorrichtungen als die unter Verwendung von nur Massepolymerisation hergestellten.

ANWENDUNGSTECHNIKEN UND -VORRICHTUNGEN

[0105] Sowohl die Grundierung als auch die Polymerzugabe können durch einfaches Auftupfen von Material auf die zu beschichtende Oberfläche durchgeführt werden. Dies kann unter Verwendung üblicher Vorrichtungen, wie einer Spritze, einer Pipette oder eines Gummischlauchs, in Abhängigkeit vom Maßstab durchgeführt werden. Gleichförmigere Applikationen können unter Verwendung eines Applikators, beispielsweise einer Bürste, eines Kissens, eines Schwamms, eines Tuchs oder einer Ausbreitvorrichtung, wie ein Finger, eine Beschichtungsklinge, ein Ballon oder eine Abstreichvorrichtung, erhalten werden. Diese können ferner zum Reiben der Oberfläche zur Verbesserung des Eindringens der Grundierung oder des Monomers oder zum Mischen von Grundierung und Monomer in situ auf der Oberfläche verwendet werden. Bei Applikationen in großem Maßstab können Fluidschichten mit Beschichtungsgeräten in großem Maßstab, die Walzenbeschichtungs- und Vorhangbeschichtungs- und Tiefdruck- und Umkehrdruckvorrichtungen umfassen, und beliebigen der einschlägig bekannten Beschichtungs- und Vorhangbeschichtungs- und Tiefdruck- und Umkehrdruckvorrichtungen appliziert werden. Sprühvorrichtungen können in jedem Maßstab, insbesondere für Grundierungen geringerer Viskosität oder Schichten polymerisierbarer Monomere verwendet werden.

[0106] Applikationstechniken und -Vorrichtungen können kombiniert werden, beispielsweise bei der Applikation eines Fluidums ausgehend von einer Spritze und dann Reiben desselben in die Oberfläche mit einer Fingerspitze. Derartige Operationen können wiederholt werden, beispielsweise durch Applikation von Tropfen des Grundierungsinitiators; Reiben dieser in die Oberfläche mit einer Bürste; Wiederholen dieser Operation; die Zugabe von Monomerlösung; Einreiben derselben; und schließlich Applikation zusätzlicher Monomerschichten vor oder während der Applikation von Härtungsmitteln, wie Licht, Wärme oder langsamer Freisetzung von Peroxidradikalen.

[0107] Ein weiteres Anwendungsmittel, das in vielen hierin beschriebenen Beschichtungstechniken und insbesondere bei dem bevorzugten Beschichtungsverfahren, das eine Photoinitiation zum Härten des Monomers verwendet, erforderlich ist, ist eine Lichtquelle. Zur Anwendung im großen Maßstab sind Flutlicht und ähnliche Vorrichtungen verwendbar. Bei kleinen lokalisierten Anwendungen, wie Gewebeversiegelung und -beschichtung, kann es günstig sein, eine lokalisierte Quelle, wie eine Faseroptik oder Lichtleiter, zu verwenden, die Strahlung der geeigneten Wellenlänge auf die zu behandelnde Stelle zum Bewirken einer Polymerisation des Monomers projizieren kann. Ferner kann ein Lichtemitter auf einer Vorrichtung als Miniaturkolben getragen werden. Ein fokussierter Strahl von einer entfernten Quelle kann geeignet sein, wenn beispielsweise die Oberfläche freigelegt wurde. Bei freigelegten Oberflächen ist es möglich, dass Umgebungslicht zum Polymerisieren der Beschichtung, insbesondere bei hohen Initiator Mengen, ausreichend sein kann.

[0108] Jedes der Anwendungsmittel kann getrennt sein, so dass ein Kit von Anwendungsmitteln beispielsweise einen oder mehrere Behälter oder Reservoirs, ein oder mehrere Kissen oder Bürsten und, falls erforderlich, mindestens einen Lichtleiter enthalten kann. Das Applikationsmittel kann auch insgesamt oder teilweise kombiniert werden. Beispielsweise kann eine Tropfvorrichtung, beispielsweise ein Röhrchen, mit einer Ausbreitvorrichtung, wie einer Bürste, kombiniert werden. Diese können ferner mit einem Lichtleiter kombiniert werden. Derartige Kombinationsvorrichtungen sind bei der Behandlung lebender Organismen und insbesondere von Menschen zur Maximierung der Einfachheit eines Verfahrens und der Wahrscheinlichkeit einer korrekten Durchführung derselben besonders erwünscht.

COMPLIANCEEIGENSCHAFTEN

[0109] Die hierin beschriebenen Complianceeigenschaften des Materials sind diejenigen des Materials, nachdem es unter Bildung eines polymerisierten Materials polymerisiert wurde. Das hierin verwendete "polymerisierte Material" umfasst ein Material, das durch die ionische oder kovalente Reaktion von Monomervorläufermolekülen gebildet wird. Vorzugsweise wird das polymerisierte Material durch kovalente Reaktionen der

Monomere gebildet. Es kann sehr schwierig sein, die elastischen Eigenschaften des Materials zu ermitteln, wenn es an Gewebe geklebt ist. Die mechanischen Eigenschaften sind daher, wenn sie in passender Weise an in vitro hergestellten Proben ermittelt wurden, entweder in einer Form oder wie im Überlappungsschertest in Kontakt mit standardisiertem Gewebe. Derartige Messungen müssen um die für eine Gewebebehandlung verwendbaren Bedingungen, die die Verdünnungseffekte von Polymerisationsreagentien oder von Fluida auf dem Gewebe umfassen, korrigiert werden. Daher kann eine Versiegelungslösung auf Gewebe mit einer Konzentration von 30% appliziert werden, jedoch in dem Beschichtungsprozess auf eine effektive Konzentration von 15% durch Verdünnung mit Blut oder Plasma verdünnt werden. In ähnlicher Weise kann insbesondere im Falle eines Fibrinversiegelungsmittels die Polymerkonzentration durch Mischen mit Polymerisationsreagentien, entweder in der Masse oder durch Sprühen, verringert werden. Gegebenenfalls wurden derartige Korrekturen in den Beschreibungen hierin berücksichtigt. Materialien können mit Wasser vor dem Testen entweder durch Absorption oder Synärese äquilibriert werden.

[0110] Im Lichte dieser Beobachtungen weist ein zur Bildung einer gefügigen Beschichtung oder Versiegelung wirksames Material eine Dehnungsbeanspruchung oder Bruchdehnung, die im wesentlichen ähnlich der oder mindestens so groß wie die erwartete Dehnungsbeanspruchung während der normalen Verwendung des Gewebes, auf die es appliziert wird, ist, auf und die Dehnung des polymerisierten Materials ist vorzugsweise reversibel. Dies dient zur Vermeidung von entweder einem Ablösen von dem Gewebe oder einem Brechen oder einer Beschränkung der natürlichen Ausdehnung des Gewebes. Vorzugsweise weist das wirksame gefügte Material eine reversible Dehnung einer Größe von mindestens etwa 150%, noch günstiger mindestens etwa 200% und noch besser mindestens etwa 300% der erwarteten Dehnungsbeanspruchung des Gewebes auf.

[0111] Das polymerisierte Material kann daher so gestaltet und zur Applikation auf verschiedene Gewebe gewählt werden, dass es eine Bruchdehnung aufweist, die ähnlich der oder größer als die Dehnung des Gewebes in vivo während dessen Funktion ist. Die Bruchdehnung des polymerisierten Materials kann beispielsweise größer als 200% oder 100% oder optional größer als 300% oder 400% sein. In einigen Ausführungsformen kann die Bruchdehnung des polymerisierten Materials zwischen beispielsweise 100% und 700% in Abhängigkeit von den Gewebeeigenschaften betragen. In einigen Anwendungen ist eine Bruchdehnung von größer als 700% verwendbar.

[0112] Ferner sollte das gefügte Material, beispielsweise in Versiegelungsanwendungen, vorzugsweise eine genormte Compliance aufweisen, deren Größe mit der genormten Compliance des Gewebes, auf das es appliziert wird, vergleichbar ist. Das Material ist auch wirksam, wenn die genormte Compliance des Materials viel größer als die genormte Compliance des Gewebes ist.

[0113] In Fällen, in denen eine minimale Modifikation der natürlichen Ausdehnung und Kontraktion eines Gewebes gewünscht wird, erstreckt sich der bevorzugte Bereich des genormte-Compliance-Verhältnisses von etwa 0,05 bis etwa 3, vorzugsweise von etwa 0,1 bis etwa 2,0 und noch besser von etwa 0,1 bis etwa 1,0. In einigen Fällen, wenn beispielsweise das Gewebe Lungengewebe ist, ist ein Wert des Elastizitätsmoduls von weniger als etwa 150 kPa, vorzugsweise weniger als 100 kPa, noch günstiger weniger als etwa 50 kPa und noch besser weniger als etwa 30 kPa bevorzugt.

[0114] Um das gewünschte Verhältnis der genormten Compliance des polymerisierten Materials zur genormten Compliance von Gewebe zu erhalten, sollte die zum Strecken der Versiegelungsschicht erforderliche Gesamtkraft angepasst werden, da die des Gewebes fixiert ist. Die Anpassung kann durch ein beliebiges von mehreren bekannten Verfahren, die die Änderung der Dicke der Schicht des polymerisierten Materials oder die Variation der Polymerkonzentration oder der Polymervernetzungsichte oder von anderen Eigenschaften des Materials umfassen, erreicht werden. Die Eigenschaften der Vorläufermaterialien und die Reaktionsbedingungen können so angepasst werden, dass gewünschte andere Eigenschaften des polymerisierten Materials, wie Versiegelungs- oder Adhäsionseigenschaften oder kontrollierte Abbau- und Arzneistofffreisetzungseigenschaften, produziert werden.

[0115] Wenn eine Verhinderung einer Gewebeverformung, beispielsweise während einer Heilungsperiode, gewünscht wird, können die Parameter der Gewebebeschichtung so eingestellt werden, dass das genormte-Compliance-Verhältnis signifikant größer als 1 ist.

[0116] Die Adhäsion des polymerisierten Materials an dem Gewebe ist wichtig, um die Vorteile von passenden Complianceeigenschaften zu erhalten. Eine Adhäsion von mindestens 20 gm/cm² in einem Einzel- oder Doppelüberlappungsschertest ist für viele Anwendungen bevorzugt. Die Verwendung von Grundierungstechnologie, die an anderer Stelle in dieser Anmeldung beschrieben ist, ist ein wirksames Verfahren, um derartige

Werte zu erhalten. In einigen Anwendungen, beispielsweise der Verwendung des polymerisierten Materials als Gewebeversiegelungsmittel, sind Adhäsionswerte von etwa 30 gm/cm² bevorzugt und Werte bei oder über 40 gm/cm² stärker bevorzugt.

[0117] In vielen Anwendungen, beispielsweise Gewebeversiegelung, kann die Viskosität der Vorläufermaterialien so maßgeschneidert werden, dass optimale Beschichtungen erhalten werden. Höhere Viskositäten können eine Retention des ungehärteten oder nicht-polymerisierten Versiegelungsmittels am Ort der Applikation begünstigen und eine Verdrängung des Versiegelungsmittels durch das Vorhandensein von Körperflüssigkeiten an der Oberfläche minimieren. Jedoch bewirken höhere Viskositäten eine schwierigere Applikation des Materials. Ein geeigneter Viskositätsbereich, beispielsweise für den Versiegelungsteil eines Versiegelungssystems, liegt im Bereich von etwa 200 cP (Centipoise) bis etwa 40000, vorzugsweise etwa 500 bis etwa 5000 cP und noch besser etwa 700 bis etwa 1200 cP. Für die Lunge beträgt ein geeigneter Viskositätsbereich etwa 900 bis 1000 cP. Die optimale Viskosität hängt vom Applikationsort und der Natur des Zustands, der durch die Applikation des Materials gelindert werden soll, ab.

[0118] Die vorliegende Erfindung wird unter Bezug auf die folgenden, nichtbeschränkenden Beispiele vollständiger verstanden.

Beispiel 1: Allgemeine Synthese von Makromeren: Schmelzverfahren

[0119] Verfahren, die analog denen der Beschreibung in US-Patent 4 526 938 von Churchill et al. sind, wurden zur Bildung von derivatisiertem PEG durch das Schmelzverfahren verwendet. Polyethylenglykol (PEG) wurde im Handel erhalten. Das auf dem Etikett angegebene Molekulargewicht wurde als das Molekulargewicht des Materials angenommen. Das PEG wurde optional in Methanol gelöst und durch Passage über ein Ionenaustauschharz gereinigt und getrocknet.

[0120] Gereinigtes PEG oder PEG im gelieferten Zustand wurde in einen Reaktor, optional mit einer kleinen Menge Xylol, eingetragen und 5 bis 6 h bei etwa 110°C (Anmerkung: alle Temperaturen hierin sind in Grad Celsius) unter Vakuum erhitzt, um Wasser vollständig zu entfernen. Nach Abkühlen unter Vakuum wurde der Kolben in einen Handschuhbeutel gegeben, die Materialien zur Bildung der biologisch abbaubaren Verknüpfungen (die T (Trimethylencarbonat) und L (Lactid)) umfassen) zu dem PEG gegeben und die Temperatur wurde unter einer Argondecke auf etwa 160–165°C erhöht.

[0121] Nach Auflösen der Reaktionsteilnehmer in dem geschmolzenen PEG wurde ein Katalysator, typischerweise Zinn(II)-octoat, zugegeben, und die Temperatur auf 185°C erhöht und die Ringöffnungsaddition etwa 3 h unter Rühren unter Argon fortschreiten gelassen. Das PEG-(T,L)-Zwischenprodukt kann in diesem Stadium weiter umgesetzt werden, doch wurde es typischerweise von nicht-umgesetzten Monomeren durch Ausfällung in Hexan, Gewinnung und Trocknen befreit.

[0122] Das gereinigte Zwischenprodukt, beispielsweise PEG-(T_nL_m), worin "n" die Zahl der T-Gruppen ist und "m" die Zahl der L-Gruppen ist, oder das ursprüngliche Reaktionsgemisch ohne Reinigung wurden in Toluol aufgenommen und ein Mittel mit der Fähigkeit zur Addition ungesättigter Verknüpfungen, wie Acryloylchlorid, wurde, typischerweise im Überschuss, unter mildem Erhitzen (beispielsweise etwa 50°C) und in Gegenwart eines Säureneutralisationsmittels, wie Triethylamin, zugegeben. Als geeignete Reaktionsteilnehmerverhältnisse wurden 1 ml Acryloylchlorid und 1,8 ml Triethylamin pro 30 g PEG ermittelt. Das endüberkappte Makromer PEG-(T,L)-A2 wurde durch Ausfällung in Hexan gereinigt, gewonnen und getrocknet. Stabilisator wurde optional in diesem Stadium zugegeben. Das Ausmaß der Einarbeitung von Monomeren wurde durch NMR bestimmt.

[0123] Ein ähnliches Verfahren wurde zur Herstellung anderer Makromere verwendet. PEG-(T_n)-A2, PEG-(D_nG_m)-A2, worin D für Dioxanon steht und G für Glykolid steht, und ähnliche Materialien wurden durch ähnliche Verfahren gebildet. Die Synthese von Makromeren auf der Basis von anderen hydrophilen Ausgangsblöcken folgt ähnlichen Verfahren mit einer Anpassung der Fällungsbedingungen nach Bedarf. Bei einer Synthese mit Multihydroxyverbindungen, wie Polyvinylalkohol, wird das Wasser azeotrop unter mildem Refluxieren in beispielsweise Toluol entfernt und die abbaubaren Verknüpfungen werden vorzugsweise durch Polymerisation an der Hydroxyverbindung wie oben beschrieben synthetisiert, obwohl derartige Blöcke als vorgeformte aktivierte acylierte Blöcke, beispielsweise unter Verwendung eines Carbodiimidderivats der acylierten Poly (abbaubaren Verknüpfung) addiert werden können, wenn eine stärkere Kontrolle erforderlich ist.

Beispiel 2: Synthese von PEG-TMC- und PEG-TMC-Lactid-Makromeren

[0124] 25K(T8)A2 ("35KT" in den folgenden Beispielen) wurde aus gereinigtem PEG eines nominalen Molekulargewichts von 35000 Dalton durch das oben beschriebene Schmelzverfahren hergestellt. T wurde in den Reaktor mit einem nominalen Molverhältnis von 13:1 zu dem PEG eingetragen, um dieses Ergebnis zu erhalten. Der letztendliche aktuelle Acrylateinbau betrug im Mittel 1,6 pro PEG-Molekül oder etwa 2 Acrylate pro Makromer.

[0125] 35K(T7L2)A2 ("35KTL") enthielt etwa 7 T-Einheiten (gemessen 6,88) und 2 Lactateinheiten (gemessen 1,86) nach der Synthese. (Es ist anzumerken, dass 2 Lactateinheiten pro Lactidmolekül vorhanden sind.) T und L wurden mit nominalen Molverhältnissen von 10:1 und 3:1, bezogen auf PEG, eingetragen.

[0126] 20K(T30L15)A2 enthielt etwa 30 T-Einheiten und 15 Lactideinheiten pro PEG-Molekül von 20000 Dalton. Das aktuelle Acrylat-PEG-Verhältnis betrug 1,42.

Beispiel 3: Versiegelungsdrucktest an Latex zur Ermittlung von Festigkeit und Elastizität

[0127] Poly(ethylenglykol)-Lactid-Trimethylencarbonat-Terpolymere, die mit Acrylatestern am Ende überkappt waren, wurden unter Verwendung einer Dichtungsdrucktestvorrichtung zur Bestimmung des Versagensdrucks für Beschichtungen, die unter Verwendung der Makromere hergestellt wurden, beurteilt.

[0128] Eines der getesteten Materialien wies ein Poly(ethylenglykol)-Molekulargewicht von 20000 Dalton ("20 Kilodalton"), einen Lactateinbau von 13,8 und einen Trimethylencarbonateinbau von 16,0 mit einer nominalen Acylierung von 2 pro Makromer auf ("20KTL") auf. Ebenfalls getestet wurden ein PEG von 35 Kilodalton, das mit etwa 8 TMC-Verknüpfungen verestert und dann mit Acrylaten am Ende überkappt war, ("35KT") und ein PEG von 35 Kilodalton, das mit etwa 8 TMC und etwa 8 Lactatgruppen verestert war, ("35KTL") die beide auch acyliert waren. Die applizierten Reagentien waren "Grundierung" und "Versiegelungsmittel". Das komplette System enthielt sowohl ein Photoinitiationssystem (Eosin Y/Triethanolamin) als auch ein Redoxinitiationssystem (Eisen(II)-gluconat/Fructose + tert-Butylhydroperoxid nach dem Mischen), die keine signifikante Polymerisation des Makromers verursachten, bis beide (Grundierung und Versiegelungsmittel) gemischt und durch Licht aktiviert wurden.

[0129] Die Grundierungslösung enthielt Eosin Y (2000 ppm, Gew/Gew), 5000 ppm Eisen(II)-gluconat, 10000 ppm (1%) Fructose, 30000 ppm NaCl und 30% (Gew/Gew) 3,5-KL5-Makromer (hergestellt gemäß US 5 410 016). Die Grundierung wurde auf ein Stück von 2 cm × 2 cm eines Latexfilms (von einem Latexuntersuchungshandschuh, etwa 1 mm dick) mit einem in der Mitte erzeugten Loch eines Durchmessers von 6 mm appliziert. Ein toroidförmiges Teflon®-Fluorpolymertemplat mit einem zentralen Loch eines Durchmessers von 1 cm wurde auf dem Latexfilm zur Kontrolle des Applikationsbereichs des Versiegelungsmittels durch Beschränkung von dessen Ausbreitung platziert.

[0130] Die Versiegelungsmittellösung enthielt Makromer (in diesem Beispiel 10% oder 20% (Gew/Gew) von einem der oben beschriebenen Makromere) in einer wässrigen Lösung gelöst, die isotonische Kochsalzlösung, 90 mM Triethanolamin als Puffer und Elektronentransferkomponente, Eosin Y (20 ppm) als Photoinitiator, 4000 ppm Vinylcaprolactam als Comonomer und 125 ppm tert-Butylhydroperoxid als Teil des lichtsensibilisierten Redoxinitiationssystems enthielt. Zwei Tropfen Versiegelungsmittel wurden im Inneren des Templats über dem Loch verteilt und dann mit der Grundierung unter Verwendung einer Bürste sorgfältig gemischt. Drei weitere Tropfen Versiegelungsmittel wurden verteilt und dann wurde der Bereich mit sichtbarem Licht von einer Xenonbogenlampe (450–550 nm) mit einer Intensität von 100 mW/cm² 40 s beleuchtet. Prüflinge wurden in phosphatgepufferter Kochsalzlösung (pH 7,4) bei 37°C über verschiedene Zeiträume (t = 0, 4 Stunden, 1 Tag, 3 Tage, 6 Tage und 10 Tage) platziert.

[0131] Die Prüflinge wurden am jeweiligen Zeitpunkt unter Verwendung einer Dichtungsdrucktestvorrichtung zur Beschreibung des Versagensdrucks beurteilt. Die Testvorrichtung war eine modifizierte Membranhaltung, in der der Latexprüfling an den Rändern zwischen Dichtungen festgeklammert war. Druck wurde dann auf die Seite des Latex von der Polymerdichtung weg angewandt und der zum Brechen der Versiegelung erforderliche Druck wurde ermittelt.

[0132] Fig. 1 zeigt die Ergebnisse, die mit fünf verschiedenen Versiegelungsmaterialien erhalten wurden. Der Dichtungsdruck nimmt im Laufe der Zeit ab, vermutlich aufgrund einer Kombination von Quellen des Hydrogels aufgrund von Hydratation und programmiertem Abbau des Hydrogels.

Beispiel 4: In-vivo-Bioabsorption

[0133] Poly(ethylenglykol)-Trimethylencarbonat-Copolymere, die optional Lactat enthielten und mit Acrylates-tern am Ende überkappt waren, wurden beurteilt. Zwei der in Beispiel 3 beschriebenen Materialien wurden verwendet (20KTL und 35KT). Die Makromere wurden unter Verwendung einer Bestrahlung mit sichtbarem Licht von einer Xenonbogenlampe (450–550 nm) mit einer Intensität von 100 mW/cm² in einer Versiegelungsmittellösung, die Makromer, Eosin, Triethanolamin, Vinylcaprolactam, tert-Butylhydroperoxid und Kochsalzlösung wie in Beispiel 3 enthielt, polymerisiert. Die Makromerkonzentration betrug 10% für 20KTL und 20% für 35KT.

[0134] Die Absorption des Versiegelungsmittels wurde durch subkutane Implantation in Ratten bestimmt. Fünf weibliche Sprague-Dawley-Ratten (250–300 g) wurden in dieser Untersuchung verwendet. Die Tiere wurden durch intramuskuläre ("IM") Injektion von 3,2 ml/kg eines Gemischs von Ketamin (52,4 mg/kg), Xylazin (2,8 mg/kg), Acepromazin (0,7 mg/kg) anästhesiert. Vier Längsschnitte von 1 cm wurden durch die Haut am Rücken ausgeführt. Zwei Schnitte wurden auf jeder Seite der Wirbelsäule in einem Abstand von 1 cm von der Mittellinie und 2 cm entfernt ausgeführt. Eine Tasche von 2×2 cm wurde an jeder Schnittstelle durch stumpfes Präparieren erzeugt. Vorgeformte Hydrogelscheiben wurden unter Verwendung steriler Technik hergestellt. 100 ml Versiegelungslösung wurden auf den Boden von einer Vertiefung einer Standard-24-Vertiefungen-Gewebekulturplatte gegeben und 40 s mit 100 mW/cm² bestrahlt, wobei eine dünne Scheibe eines Durchmessers von etwa 18 mm produziert wurde. Eine Scheibe wurde in jede subkutane Tasche platziert. Die Schnitte wurden dann mit chirurgischen Klammern geschlossen. Die Tiere wurden in Intervallen durch CO₂-Inhalation euthanasiert. Die Schnitte wurden geöffnet und grobe Beobachtungen wurden aufgezeichnet. Jede Stelle wurde geerntet und durch Gelpermeationschromatographie in Bezug auf den Massenverlust analysiert.

[0135] Die **Fig. 2A** und **Fig. 2B** zeigen, dass die Hydrogele auf 20KTL-Basis in 20 Tagen in vivo vollständig absorbiert wurden (**Fig. 2A**), während die Hydrogele auf 35KT-Basis in 154 Tagen partiell absorbiert wurden (60% Gewichtsabnahme) (**Fig. 2B**). Dies erläutert die signifikante Wirkung von rasch abbauenden Verknüpfungen, wie Lactatgruppen.

Beispiel 5: Versiegelung eines Duralecks in einer Hundekraniotomie

[0136] Ein Poly(ethylenglykol)-Trimethylencarbonat-Lactat-Copolymer, das mit Acrylatester am Ende überkappt war, (20KTL, von Beispiel 2) wurde auf dessen Fähigkeit zur Versiegelung bzw. Abdichtung von Fluidumlecks in Membranen in vivo beurteilt. Das verwendete Molekulargewicht von Poly(ethylenglykol) betrug 20000 Da. Der Lactateinbau betrug 13,8 und der Trimethylencarbonateinbau betrug 16,0. Das Makromer war vollständig acyliert.

[0137] Die Leistung des Versiegelungsmittels wurde in einem Duraschnittläsionsmodell bei drei Mischlingshunden beurteilt. Die Tiere wurden voranästhesiert, intubiert und in einer Isoflurangas-Anästhesie gehalten. Mit aufrechtem Kopf wurde eine bilaterale Kraniotomie erzeugt. Zwei Duraschnitte, jeweils einer Länge von 2 cm, wurden ausgeführt, einer auf der linken Seite und einer auf der rechten Seite. Die Schnitte wurden unter Verwendung von 3 einfachen unterbrochenen 4-0- bis 6-0-Seidennähten, die etwa 5 mm beabstandet waren, geschlossen. Der Rückenmarkflüssigkeits(CSF)druck wurde durch Aufblasen der Lungen auf 20 cm H₂O erhöht und das Leck wurde festgestellt. Es wurde ermittelt, dass alle Schnitte leckten, wie durch das Verschließen erwartet wurde.

[0138] Die Kontrollseite (links) erhielt kein zusätzliches Verschließen des Schnitts. Für die Behandlungsseite (rechts) wurde die Grundierung (eine Lösung niedriger Viskosität, in Beispiel 4 beschrieben) appliziert und mit dem Fluidum auf der Gewebegrenzfläche gemischt. Das Versiegelungsmittel (10%-ige (Gew/Gew) Lösung von 20KTL (oben beschrieben) mit anderen Materialien wie in Beispiel 4) wurde über die Grundierung geschichtet und die Grundierung und das Versiegelungsmittel wurden mit einer Bürste vermischt. Eine Bestrahlung während 40 s mit einer Xenonbogenlampe im sichtbaren Bereich (450–550 nm) mit einer Intensität von 100 mW/cm² wurde dann zur Durchführung der Polymerisation durchgeführt.

[0139] Die Lecks wurden durch Erhöhen des CSF-Drucks durch Aufblasen der Lungen auf 20 cm H₂O erneut verifiziert. Eine Leckage wurde auf der Kontrollseite, jedoch nicht auf der Versuchsseite, beobachtet. Die Knochenstücke wurden ersetzt und der Schnitt wurde versorgt.

[0140] Alle Tiere wurden am Tag 21 euthanasiert und die Kraniotomie wurde erneut geöffnet. Adhäsionen zwischen der Dura und dem Knochenstück wurden aufgezeichnet und die Durawiederherstellungsstellen wurden auf das Auftreten von CSF-Fluidumlecks inspiziert. Durawiederherstellungsstellen wurden von darunter-

liegendem Kortexgewebe freiseziert und das Vorhandensein von Adhäsionen wurde notiert. Die Gewebe wurden geerntet, in Kochsalzlösung gespült und in 10%-igem neutralem gepuffertem Formalin fixiert. Durch Hämatoxylin und Eosin angefärbte histologische Schnitte wurden entnommen.

[0141] Zum Zeitpunkt der Explantation zeigten die Kontrollstellen eine leichte Fibrose, die zwischen der Duramater und der Calvaria vorhanden war. Keine Entzündung wurde detektiert. Das Versiegelungsmittel war in zwei von drei Tieren nicht ersichtlich und nur kleine Mengen waren in den dritten Tier vorhanden. Die Duraränder hatten sich genähert. Defekte im Knochen (infolge der Operation) waren in sowohl Kontroll- als auch behandelten Stellen mit fibroosärem Gewebe am Tag 21 gefüllt. Eine normale Heilung schien sowohl optisch als auch histologisch stattzufinden.

Beispiel 6. Lösungssynthese

[0142] Makromere können auch durch Synthese in Lösung hergestellt werden. Zwar ist eine zusätzliche Abfallbeseitigung erforderlich, doch wird eine Lösungssynthese leichter kontrolliert (im Vergleich zur Schmelzsynthese von Beispiel 1 oder 2) und sie ist für die meisten Anwendungen bevorzugt. Dieses Beispiel erläutert ferner die Durchführung einer aufeinanderfolgenden Zugabe von Monomeren; das Verfahren ist auch zur gleichzeitigen Zugabe von Monomeren verwendbar.

[0143] 35KTLA wurde durch Lösen von 75 g von PEG von (nominalen) 35 Kilodalton in Toluol bis zu einer Konzentration von 20% (Gew/Gew) hergestellt und durch einen Stickstoffstrom während 3 h bei 108°C getrocknet. 3,06 g TMC (14 Moläquivalente pro PEG) und 0,024 g Zinn(II)-octoat-Katalysator wurden zugegeben und die Lösung wurde unter Rühren 4 h bei 108° gehalten. Dann wurden 0,46 g (1,5 Äquivalente) Lactid zugegeben und das Rühren wurde 2 h fortgesetzt. Dann wurden 300 ml Toluol zugegeben, wobei eine etwa 10%-ige (Gew/V) Lösung des Polymers erhalten wurde. Nach Kühlen der Lösung auf etwa 50° wurden 4,6 g Triethylamin und 2,5 ml Acryloylchlorid zugegeben. Die Lösung wurde 20 min bei etwa 50 gerührt. Acryliertes Makromer wurde durch Ausfällung und optional Filtration gemäß der Beschreibung in Beispiel 1 und 2 gewonnen. Das erhaltene Polymer enthielt 5 TMC-Reste und 1,2 Lactatreste pro PEG-Molekül und ein Verhältnis Lactat:Acrylat von 0,6.

Beispiel 7. In-vitro-Abbau

[0144] 35KTLA2 wurde gemäß der Beschreibung in Beispiel 6 synthetisiert. Das fertige Makromer wies ein TMC:PEG-Molverhältnis von 3,57, ein Acrylat:PEG-Verhältnis von 1,52, ein Lactat:PEG-Verhältnis von 1,39 auf und es enthielt 766 ppm TMC. Bei Gelpermeationschromatographie zeigte das Makromer 48,1% "Monomer" (eine PEG-Einheit pro Makromermolekül), 46,3% "Dimer" (zwei PEG-Einheiten pro Makromermolekül), 5,4% "Trimer" und 0,1% höhere Oligomere.

[0145] Scheiben des Makromers wurden gemäß der Beschreibung in Beispiel 4 beschrieben und in phosphatgepuffert Kochsalzlösung, pH-Wert 7,4, bei 37° und 57° inkubiert. Bei 57° ging die Hälfte der Masse nach etwa 140 h verloren, während bei 37° die Hälfte der Masse nach etwa 42 Tagen verloren war. Der Massenverlust wurde durch Spülen des Prüflings, Trocknen auf konstantes Gewicht und Korrektur in Bezug auf die Menge von vorhandenem Puffer und Salz bestimmt.

Beispiel 8. Dioxanonhaltige Makromere

[0146] Dioxanon (1,4-Dioxan-2-on, p-Dioxanon) wurde aus DEG (Diethylenglykol) im wesentlichen gemäß US 2 807 629, Beispiel 1, synthetisiert. 2 kg DEG wurden mit 40 g Kupferchromit (Aldrich) gemischt und bei etwa 230° 4 h unter Stickstoffspülung, die erzeugten Wasserstoff ersetzte, erhitzt. Dioxanon und DEG wurden aus dem Gemisch unter Vakuum bei 10 einer Topftemperatur von etwa 50° abdestilliert. DEG wurde partiell durch Extraktion in kaltem (4°) Diethylether entfernt. Das partiell gereinigte Material wurde in Chloroform gelöst und auf eine in Chloroform äquilibrierte Siliciumdioxidsäule appliziert. Dioxanon wurde in den ersten Fraktionen gewonnen.

[0147] Das Makromer 35KDA wurde durch Trocknen von 15 g von PEG von 35 Kilodalton, 1,7 g Dioxanon und 0,01 g Katalysator (Zinn(II)-octoat) über Nacht (Vakuum, 110°) hergestellt. Dies ist ein Verhältnis von 21:1 D:PEG. Prüflinge wurden auch mit anderen Mengen von D (1,0 g, 18:1; 0,84 g, 15:1; 1,34 g, 24:1) hergestellt. Ampullen wurden hermetisch verschlossen und 5 h bei 150° erhitzt. Prüflinge wurden in Chloroform gelöst, optional in Ether ausgefällt und wie in vorherigen Beispielen beschrieben acyliert. NMR zeigte Endmolverhältnisse in dem synthetisierten Polymer von D/PEG, 1,82; Ac/PEG, 1,64.

[0148] Makromer 35KDLA: Zu einem Gemisch von 15 g PEG, 0,84 g Dioxanon und 0,01 g Katalysator wurden auch 0,39 g d,l-Lactid gegeben. Das Gemisch wurde getrocknet, dann über Nacht bei 185° inkubiert, in Chloroform gelöst und in Ether ausgefällt, filtriert und vakuumgetrocknet und mit Acryloylchlorid im Überschuss und Triethylamin acyliert. In den folgenden Beispielen 9–10 wurden die im folgenden angegebenen Verfahren und Parameter verwendet. Ein Fachmann findet ferner in PCT WO 96/29370 weitere Techniken, die anwendbar sein können.

Bruchdehnung und Young- oder anderer Elastizitätsmodul

[0149] Prüflinge werden in einer Form derart hergestellt, dass sie die erforderliche Konzentration an Monomer und anderen Bestandteilen aufweisen. Die vernetzten oder in anderer Weise gehärteten Prüflinge werden in ein geeignetes Gerät, beispielsweise eine InstronTM-Testvorrichtung, gegeben und die zum Strecken des Prüflings längs einer einzigen Achse erforderliche Kraft wird als Funktion der Strecke, die der Prüfling gestreckt wird, (Dehnungsbeanspruchung) ermittelt. Die Dehnung kann fortgesetzt werden, bis der Prüfling bricht, wobei der Wert für die Bruchdehnung erhalten wird, optional nach einer cyclischen Behandlung bei niedrigeren Dehnungen, um den Grad einer etwaigen plastischen Verformung des Prüflings zu bestimmen. Die Daten (Kraft gegenüber Strecke) können aufgezeichnet und zur Erstellung eines Diagramms, wie in **Fig. 3**, verwendet werden. Da die Reaktion eines speziellen Materials nicht zwangsläufig "ideal" ist, insbesondere bei hoher Dehnung, kann ein Modul aus Werten bei niedrigen Dehnungsgraden, wo das Verhalten näher an linear ist, berechnet werden. Alternativ können die Werte Kraft gegen Dehnungsbeanspruchung direkt ohne Extrapolation oder ohne Division durch die Probendicke verwendet werden, wobei die oben diskutierte "genormte Compliance" erhalten wird.

Massenkompressionsmodul

[0150] Der Prüfling von Gel oder Gewebe wird in ein geeignetes Instrument, beispielsweise ein Perkin-Elmer DMA 7e, platziert und der Modul wird nach einem Standardverfahren ermittelt. Ein Gelprüfling kann auch direkt in dem Instrument zum Testen polymerisiert werden.

Adhäsionsfestigkeit

[0151] Diese wurde durch einen Überlappungsschertest getestet. Das Testversiegelungsmaterial wurde zum Verkleben eines Bereichs von 1 cm × 1 cm von zwei Stücken eines Testsubstrats, typischerweise ein standardisiertes Gewebe wie Rattenperitoneum oder Schweineperikard, verwendet. Nach Vernetzung oder Härtung des Testmaterials wurde die zum Brechen der Klebeverbindung erforderliche Kraft unter Verwendung eines geeigneten Instruments, wie einer InstronTM-Test-Vorrichtung, bestimmt. In einer Variante des Tests wurden drei Substratstücke verklebt: ein Mittelstück mit einem sich in einer Richtung erstreckenden Tab und ein Paar von Außenstücken mit sich in entgegengesetzter Richtung erstreckenden Tabs; Versiegelungsmittel wurde zur Verbindung aller drei Stücke verwendet. Jede der beiden Anordnungen kann auch zur Bestimmung der relativen mechanischen Eigenschaften verschiedener Prüflinge (d. h. im Vergleich zu Standards) bei kleinen Diskolationen verwendet werden, was günstig ist, wenn nur ein beschränktes Probenvolumen verfügbar ist.

Adhäsion

[0152] Die Adhäsion der Versiegelungsmittelrezepturen in vivo wird qualitativ durch den relativen Widerstand des Versiegelungsmittels gegenüber einer Dislokation von dessen Ablagerungsstelle durch eine Probe bestimmt.

Viskosität

[0153] Die Viskosität wurde durch Standardverfahren, typischerweise in einem BrookfieldTM-Viskosimeter, ermittelt.

Dichtungsdrucktest

[0154] Dichtungsdrucktests wurden durch Ausstanzen eines runden Lochs von 3 mm in einem Standardgewebe, wie Schweineperikard, und Montieren des Gewebes als Verschluss in einer Testeinspannvorrichtung durchgeführt. Das Versiegelungsmittel wurde auf das Loch appliziert und gehärtet, typischerweise in einem Spiralmuster, um einen Verschluss des Lochs zu erhalten. Dann wurde zunehmender Druck auf die Querseite des Gewebes ausgeübt, bis der Versiegelungsmittelpfropfen gelöst wurde.

Versiegelungsmittelpolymerisation

[0155] In den folgenden Beispielen 9–10 wurde eine bevorzugte Formulierung des Versiegelungssystems verwendet. Bei Verwendung für ein Gewebe oder eine Oberfläche, für die eine Adhäsion erforderlich war, wurde die Oberfläche mit einem Gemisch grundiert, das, bezogen auf das Gewicht, etwa 65% Wasser, 30,4% an einem polymerisierbaren Makromer (3.3KL5A2, ein 3,5-kD-Polyethylenglykolgerüst, das im Mittel 5 Lactatgruppen trägt und am Ende mit Acrylat überkappt ist), 3% NaCl, 1% Fructose, 0,5% Eisen(II)-gluconat und 0,2% Eosin Y enthielt. Die Grundierung wurde auf die Oberfläche appliziert und mit einer Bürste verteilt. Dann wurden etwa 2 Volumina der Versiegelungsmittellösung appliziert und mit einer Bürste vermischt. Das Versiegelungsmittel enthielt etwa 77% Wasser, 20,5% an dem polymerisierbaren Makromer 35KTMC8A2 (35-kD-Polyethylenglykol, das im Mittel 8 Trimethylencarbonatgruppen trägt und am Ende mit Acrylat überkappt ist), 1,1% Triethanolamin, 1% KH₂PO₄, 0,4% Vinylcaprolactam, 0,013% tert-Butylhydroperoxid und 0,002% Eosin Y. Wenn die Versiegelungsmittellösung hinsichtlich Isolieren getestet wurde, wurde das tert-Butylhydroperoxid weggelassen. Das Versiegelungsmittelsystem wurde durch Belichten mit blaugrünem Licht während etwa 40 s photopolymerisiert.

Beispiel 9. Elastizitätsergebnisse

[0156] Unter Verwendung der oben beschriebenen Materialien wurden Überlappungsschertestprüflinge durch Applizieren der Makromerlösung mit einem Baumwolltupfer auf einen Bereich von 1 cm × 1 cm auf einem Streifen von 3 cm × 1 cm von Rattenperitoneumgewebe und anschließendes Darauflegen eines zweiten Streifens der gleichen Größe zur Herstellung eines Sandwich hergestellt. Der Prüfling wurde dann von oben und dann von unten jeweils 40 s durchgehend bestrahlt. Überlappungsschertests wurden unter Verwendung einer Messlänge von 12,5 mm durchgeführt. Zugtests wurden unter Verwendung einer Prüflingsgröße von 45 mm × 10 mm × 5 mm und einer Messlänge von 12,5 mm durchgeführt. DMA(Perkin Elmer)-Tests mit einer Prüflingshöhe von 1,6 mm wurden bei 37°C nach Hydratisieren während 2 h in Kochsalzlösung bei 37°C durchgeführt. Ein subjektives Punktbewertungssystem wurde zur Feststellung der Adhäsion in einem Ziegenlungenmodell mit einer Skala von 1–4 (1 = schlechte Adhäsion und 4 = hervorragende Adhäsion) verwendet.

In-vitro-Tests

[0157] Dieses synthetische chirurgische Versiegelungsmittel kann mit sichtbarem Licht zur Bildung eines flexiblen Hydrogels rasch polymerisiert werden. Wie aus den Zugdaten in **Fig. 3** ersichtlich ist, zeigte dieses Material ein vollständig elastisches Verformungsprofil mit einer linearen Bruchdehnung von mehr als 700%. Das Polymerisationsverfahren dieses Materials und die Eigenschaften von Lungengewebe und Muskelgewebe wurden unter Verwendung des dynamischen mechanischen Testers untersucht. Es wurde beobachtet, dass Muskelgewebe wie erwartet einen höheren Modul als schwammartiges parenchymales Lungengewebe aufwies. Das Versiegelungsmaterial wurde innerhalb von 40 s gehärtet und erreichte einen Endmodul, der dem des Lungengewebes sehr vergleichbar war. Dies stellt eine gefügige und beständige Klebeverbindung sicher. Die Bindungsfestigkeit wurde unter Verwendung der Überlappungsschertestvorrichtung bestimmt und es wurde beobachtet, dass das Material eine starke und dennoch flexible Verbindung mit Gewebe eingeht. Diese Bindungsfestigkeit ist größer als Literaturwerte für Fibrinklebstoffe in vergleichbaren Tests.

In-vivo-Tests

[0158] Alle Ziegen, die dem Thoraktomieverfahren unterzogen wurden, überlebten die Operation ohne Ereignisse. Die Ziegen wurden an den Zeitpunkten von 14 Tagen, 1 Monat und 3 Monaten getötet. An allen Zeitpunkten wurde beobachtet, dass das Hydrogel fest und klar war und eine Adhäsionspunktbewertung von 3,0–3,5 von 4,0 aufwies. Keine Gewebenekrose war offensichtlich. Histologische Schnitte des Gewebes zeigten eine normale Heilung. Die Ergebnisse sind im folgenden in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1: Zusammenfassung der In-vitro-Tests

Eigenschaft; Ergebnis

Kompressionsmodul bei voller Härtung,
 Versiegelungsmittel; 32,4 kPa
 Kompressionsmodul von Lungengewebe, Schwein; 27,5 ± 3,4 kPa
 Kompressionsmodul von Lungengewebe, Hund; 28,0 ± 1,9 kPa

Modul von Rattenmuskelgewebe; $73,4 \pm 6,8$ kPa
 Young-Modul bei voller Härtung, Versiegelungsmittel; $29,4$ kPa
 Bruchdehnung, Versiegelungsmittel; $788 \pm 255,2\%$
 Versiegelungsmittel-Überlappungsscherfestigkeit; $90,17 \pm 18,17$ g/cm²

Beispiel 10. Vergleichsergebnisse

[0159] Das Versiegelungsmittel Tissucol™ ist ein in Europa verwendetes kommerzielles Fibrinversiegelungsmittel. Es ist derzeit zur Verwendung in den Vereinigten Staaten nicht zugelassen, teilweise deshalb, weil es aus humanem Serum hergestellt wurde und daher viele infektiöse Mittel tragen kann. Das Versiegelungsmittel Tissucol wurde nach den Vorschriften des Herstellers verwendet. Im Vergleich mit der bevorzugten Versiegelungsmittelformulierung des vorhergehenden Beispiels wurden die folgenden Ergebnisse erhalten, die in Tabelle 2 angegeben sind:

Tabelle 2: Eigenschaften von Versiegelungsmitteln

Test	Versiegelungsmittel FocalSeal™	Versiegelungsmittel Tissucol™
A. Doppelte Überlappungsscherung	38 ± 6 kPa	10 ± 6 kPa
B. Kompressionsmodul	32 ± 1 kPa	35 ± 5 kPa
C. Viskosität	~780 cP bei Konz. von 20%	117 cP (Fibrinogen) 1,6 cP (Thrombin)
D. Dichtungsdrucktest	~380 ± 100 mm Hg	~30 ± 20 mm Hg

[0160] Bei Applikation auf die Lunge eines lebenden Hundes wies das Fibrinversiegelungsmittel eine Adhäsionspunktezahl von 1 auf und es leckte an allen Klammerlinien bei 10–40 mm Hg. Es war schwierig, das Fibrinmaterial auf ein Leck des Stanztyps zu applizieren, da aus dem Leck austretende Luftblasen dazu tendierten, das Material vor dessen Polymerisation zu entfernen. Im Gegensatz dazu haftete Versiegelungsmittel an grundiertem Gewebe mit einer Adhäsion von 3,5 und es widerstand typischerweise einem Druck von 80 mm Hg oder mehr. Dessen hohe Viskosität verlangsamte das Eindringen von Blasen.

[0161] Das für eine Lunge optimale Material gemäß der obigen Beschreibung weist eine Bruchdehnung von über 700% auf. Andere Materialien waren geeignet, wenn auch weniger optimal. Für eine nicht-kollabierte Lunge war ein Material (20KT8A2) mit einer Bruchdehnung von 225% geeignet, während ein Material (8KL5A2) mit einer Bruchdehnung von 100% (und einem Elastizitätsmodul von $4,7 + 4$ kPa) in Lunge nicht effektiv war. Die Dehnung einer Hundelunge wurde ermittelt. Es wurde ermittelt, dass die effektive Flächendehnung während eines normalen Atemzyklus etwa 200% beträgt, während die Dehnung vom atelektatischen (kollabierten) Zustand bis zum vollständigen Aufblähen die Fläche um etwa 300% veränderte. Im letzteren Fall wurde eine Dehnung (Dehnungsbeanspruchung) von etwa 100% längs einer Achse und etwa 200% längs einer senkrechten Achse beobachtet, was eine Ungleichförmigkeit der Gewebestruktur impliziert.

[0162] Daher scheint eine wichtige Anforderung für ein Versiegelungssystem auf diesem Gewebe darin zu bestehen, dass die genormte Compliance des Versiegelungsmittels größer als die genormte Compliance des Gewebes, auf das es appliziert wird, ist. Während die Lunge vielleicht das dramatischste Beispiel von Gewebeelastizität und Flächenausdehnung während normaler physiologischer Prozesse ist, können andere Gewebe, beispielsweise der Darm, die Blase und große Arterien, die Oberfläche während normaler physiologischer Zyklen wesentlich verändern. Andere Gewebe, wie das schlagende Herz, zeigen signifikante Änderungen der Form (Scherung) ohne zwangsläufig die lokale Fläche zu verändern.

[0163] Die Compliance des Versiegelungsmittels kann in Abhängigkeit von dem Gewebe, auf das es appliziert wird, gewählt werden. Ein Versiegelungsmittel mit einem hohen Wert der genormten Compliance oder einem niedrigen Wert des genormte-Compliance-Verhältnisses (Gewebe/Material) kann für bestimmte Anwendungen vorteilhaft sein. Beispielsweise ist das oben beschriebene Material einer Dehnung von 700% und eines niedrigen Moduls auch zur Versiegelung der Dura des Gehirns oder des Rückenmarks nach einer Laminektomie geeignet, obwohl diese Gewebe relativ ungefügt (d. h. schwierig zu strecken) sind. Daher scheint ein Versiegelungsmittel einer hohen genormten Compliance für die meisten Gewebe verwendbar und als Material mit einem breiten Anwendungsbereich günstig zu sein.

Patentansprüche

1. Biologisch abbaubares, polymerisierbares Makromer mit einer Löslichkeit von mindestens 1 g/l in einer wässrigen Lösung bei einer Temperatur im Bereich zwischen 0 und 50°C, das mindestens einen wasserlöslichen Bereich, mindestens einen biologisch abbaubaren Bereich und mindestens eine reaktive polymerisierbare Gruppe oder einen polymerisierbaren Bereich mit der Fähigkeit zur Vernetzung mit anderen Makromeren umfasst, wobei die polymerisierbaren Bereiche voneinander durch mindestens einen biologisch abbaubaren Bereich getrennt sind und wobei mindestens ein biologisch abbaubarer Bereich eine Trimethylencarbonat- oder Dioxanonverknüpfung umfasst.
2. Makromer nach Anspruch 1, wobei der wasserlösliche Bereich an einen biologisch abbaubaren Bereich gebunden ist und mindestens eine polymerisierbare Gruppe oder ein polymerisierbarer Bereich an den biologisch abbaubaren Bereich gebunden ist.
3. Makromer nach Anspruch 1, wobei der wasserlösliche Bereich einen zentralen Kern bildet, mindestens zwei biologisch abbaubare Bereiche an den Kern gebunden sind und mindestens zwei polymerisierbare Gruppen oder Bereiche an die biologisch abbaubaren Bereiche gebunden sind.
4. Makromer nach Anspruch 1, wobei der biologisch abbaubare Bereich ein zentraler Kern ist und mindestens eine polymerisierbare Gruppe oder ein polymerisierbarer Bereich an den Kern so gebunden ist, dass jede polymerisierbare Gruppe oder jeder polymerisierbare Bereich von jeder anderen polymerisierbaren Gruppe oder jedem anderen polymerisierbaren Bereich durch mindestens einen biologisch abbaubaren Bereich getrennt ist.
5. Makromer nach Anspruch 1, wobei der wasserlösliche Bereich ein Makromergerüst ist, der biologisch abbaubare Bereiche ein Ast oder Pfropfteil, die an das Makromergerüst gebunden sind, ist und mindestens zwei polymerisierbare Gruppen oder Bereiche an die biologisch abbaubaren Bereiche gebunden sind.
6. Makromer nach Anspruch 4, das zwei oder mehrere polymerisierbare Gruppen oder Bereiche, die an den Kern gebunden sind, aufweist.
7. Makromer nach Anspruch 1, wobei der wasserlösliche Bereich ein Sterngerüst ist, der biologisch abbaubare Bereiche ein Ast oder Pfropfteil, die an das wasserlösliche Sterngerüst gebunden sind, ist und mindestens zwei polymerisierbare Gruppen oder Bereiche an einen oder mehrere biologisch abbaubare Äste oder Pfropfteile gebunden sind, so dass jede polymerisierbare Gruppe oder jeder polymerisierbare Bereich von jeder anderen polymerisierbaren Gruppe oder jedem anderen polymerisierbaren Bereich durch mindestens einen biologisch abbaubaren Bereich getrennt ist.
8. Makromer nach Anspruch 1, wobei der biologisch abbaubare Bereich ein Sterngerüst ist, der wasserlösliche Bereiche ein Ast oder Pfropfelement, die an das biologisch abbaubare Sterngerüst gebunden sind, ist und zwei oder mehrere polymerisierbare Gruppen an das biologisch abbaubare Gerüst so gebunden sind, dass jede polymerisierbare Gruppe oder jeder polymerisierbare Bereich von jeder anderen polymerisierbaren Gruppe oder jedem anderen polymerisierbaren Bereich durch mindestens einen biologisch abbaubaren Bereich getrennt ist.
9. Makromer nach Anspruch 1, wobei der wasserlösliche Bereich auch der biologisch abbaubare Bereich ist.
10. Makromer nach Anspruch 1, wobei der wasserlösliche Bereich auch der biologisch abbaubare Bereich ist und ein oder mehrere weitere biologisch abbaubare Bereiche Pfropfelemente oder Äste an dem wasserlöslichen Bereich sind.
11. Makromer nach Anspruch 1, das einen wasserlöslichen Kern, mindestens zwei biologisch abbaubare Verlängerungsteile am Kern und eine Endkappe an mindestens zwei Verlängerungsteilen umfasst, wobei der Kern Poly(ethylenglykol) umfasst, mindestens eines der Verlängerungsteile eine biologisch abbaubare Trimethylencarbonat- oder Dioxanonverknüpfung umfasst und jede Endkappe eine Gruppe oder einen Bereich, die durch eine Reaktion mit freien Radikalen polymerisierbar sind, umfasst.
12. Makromer nach Anspruch 11, wobei mindestens eines der Verlängerungsteile eine biologisch abbaubare Poly(hydroxysäure) umfasst.

13. Makromer nach Anspruch 12, wobei das Poly(ethylenglykol) ein Molekulargewicht zwischen 400 und 40000 Da aufweist, die Poly(hydroxysäure)-Oligomere ein Molekulargewicht zwischen 200 und 2000 Da aufweisen und die polymerisierbare Gruppe oder der polymerisierbare Bereich ein Molekulargewicht zwischen 50 und 200 Da aufweist.

14. Makromer nach Anspruch 13, wobei die Poly(ethylenglykol)-Oligomere ein Molekulargewicht von etwa 20000 Da aufweisen, die Poly(hydroxysäure)-Oligomere ein Molekulargewicht von etwa 1000 Da aufweisen und die polymerisierbaren Gruppen ein Molekulargewicht von etwa 50 Da aufweisen.

15. Makromer nach Anspruch 1, wobei die polymerisierbare Gruppe eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung enthält, die zur Vernetzung und Polymerisation von Makromeren fähig ist.

16. Makromer nach Anspruch 1, wobei die Vernetzung und Polymerisation des Makromers durch einen lichtempfindlichen Radikalkettenpolymerisationsinitiator mit einem oder ohne einen Co-Katalysator, der ferner einen Radikalkettenpolymerisationsinitiator umfasst, initiiert werden.

17. Makromer nach Anspruch 16, wobei der Initiator aus der Gruppe von Xanthinfarbstoffen, Acridinfarbstoffen, Thiazinfarbstoffen, Phenazinfarbstoffen, Campherchinonfarbstoffen und Acetophenonfarbstoffen ausgewählt ist.

18. Makromer nach Anspruch 17, wobei der Initiator aus der Gruppe von Eosin, Ethyleosin, 2,2-Dimethyl-2-phenylacetophenon und 2-Methoxy-2-phenylacetophenon ausgewählt ist.

19. Makromer nach Anspruch 1, wobei Vernetzung oder Polymerisationen in situ durch Licht mit einer Wellenlänge von 320 nm oder länger initiiert werden.

20. Makromer nach Anspruch 1, wobei mindestens ein biologisch abbaubarer Bereich aus der Gruppe von Poly(alpha-hydroxysäuren), Poly(lactonen), Poly(aminosäuren), Poly(anhydriden), Poly(orthoestern) und Poly(phosphoestern) ausgewählt ist.

21. Makromer nach Anspruch 20, wobei die Poly(alpha-hydroxysäure) aus der Gruppe von Poly(glykolsäure), Poly(D,L-milchsäure) und Poly(L-milchsäure) ausgewählt ist.

22. Makromer nach Anspruch 20, wobei das Poly(lacton) aus der Gruppe von Poly(epsilon-caprolacton), Poly(delta-valerolacton) und Poly(gamma-butyrolacton) ausgewählt ist.

23. Makromer nach Anspruch 1, wobei der wasserlösliche Bereich aus der Gruppe von Poly(ethylenglykol), Poly(ethylenoxid), Poly(vinylalkohol), Poly(vinylpyrrolidon), Poly(ethyloxazolin), Poly(ethylenoxid)co-Poly(propylenoxid)-Blockcopolymeren, Polysacchariden, Kohlenhydraten, Proteinen und Kombinationen derselben ausgewählt ist.

24. Makromer nach Anspruch 1, das ferner ein prophylaktisches, therapeutisches oder diagnostisches Mittel umfasst.

25. Lösung eines biologisch abbaubaren, polymerisierbaren Makromers gemäß einem der Ansprüche 1 bis 24 zur Verwendung in der Medizin.

26. Verwendung einer Lösung eines Makromers gemäß der Definition in Anspruch 25 zur Herstellung eines Medikaments zur Bildung eines biologisch kompatiblen Überzugs auf einem Gewebe, wobei die Gewebeoberfläche einen Polymerisationsinitiator mit der Fähigkeit zum Initiieren einer Polymerisation über eine Radikalketten- oder kationische Polymerisation umfasst.

27. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung zur gesteuerten Freisetzung eines prophylaktischen, therapeutischen oder diagnostischen Mittels, das umfasst:

- a) Mischen eines prophylaktischen, therapeutischen oder diagnostischen Mittels mit einer Lösung eines biologisch abbaubaren, polymerisierbaren Makromers gemäß einem der Ansprüche 1 bis 24 und
- b) Polymerisieren des Makromers zur Einarbeitung des Mittels in das gebildete Polymer.

28. Verfahren gemäß Anspruch 27, wobei die Vorrichtung mit gesteuerter Freisetzung auf der Oberfläche einer medizinischen Vorrichtung gebildet wird.

29. Verwendung einer Lösung eines Makromers gemäß der Definition in Anspruch 25 zur Herstellung eines Medikaments zur Herstellung einer Vorrichtung zur gesteuerten Freisetzung eines prophylaktischen, therapeutischen oder diagnostischen Mittels.

30. Verfahren zur Bildung eines Makromers nach einem der Ansprüche 1 bis 24, das umfasst:

a) Umsetzung eines Trimethylencarbonats mit einer biologisch kompatiblen Verbindung, die mindestens zwei Hydroxylgruppen umfasst, zur Bildung einer ein Carbonat umfassenden Vorstufe über einen ausreichenden Zeitraum, um die Vollständigkeit der Reaktion und das Erreichen eines Gleichgewichts der reagierenden Spezies sicherzustellen;

b) Zugabe eines Überschusses eines Reagens, das eine biologisch abbaubare Verknüpfung bildet, wobei das Reagens eine andere biologisch abbaubare Einheit als ein Carbonat umfasst; und dann

c) Zugabe eines zusätzlichen Reagens, das eine chemisch reaktive Gruppe an dem Makromer bildet.

31. Verwendung einer wässrigen Lösung oder Suspension eines polymerisierbaren Makromers gemäß einem der Ansprüche 1 bis 24 zur Herstellung eines Medikaments zur Bildung eines gefügigen polymeren Materials auf einer Oberfläche, wobei das Medikament zur Applikation auf die Oberfläche dient und das Makromer zur Polymerisation auf der Oberfläche dient und wobei das genormte-Compliance-Verhältnis der Oberfläche und des Materials im Bereich von etwa 0,05 bis etwa 3 liegt.

32. Biologisch abbaubares Polymer, das aus einem biologisch abbaubaren, polymerisierbaren Makromer gemäß einem der Ansprüche 1 bis 24 erhältlich ist.

33. Gefügiges, biologisch abbaubares, polymeres Material zur Verwendung in der Medizin, das durch Polymerisation des Makromers nach einem der Ansprüche 1 bis 24 erhältlich ist, wobei das Material ein genormte-Compliance-Verhältnis im Bereich von 0,05 bis 3 aufweist.

34. Verwendung eines Polymers gemäß Anspruch 32 bei der Herstellung eines Medikaments zur Versiegelung von Lecks in Gewebe.

Es folgen 2 Seiten Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

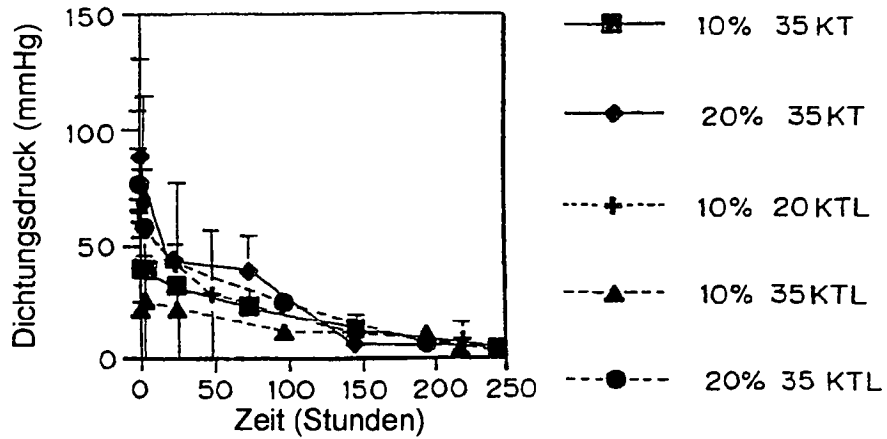


FIG. 1

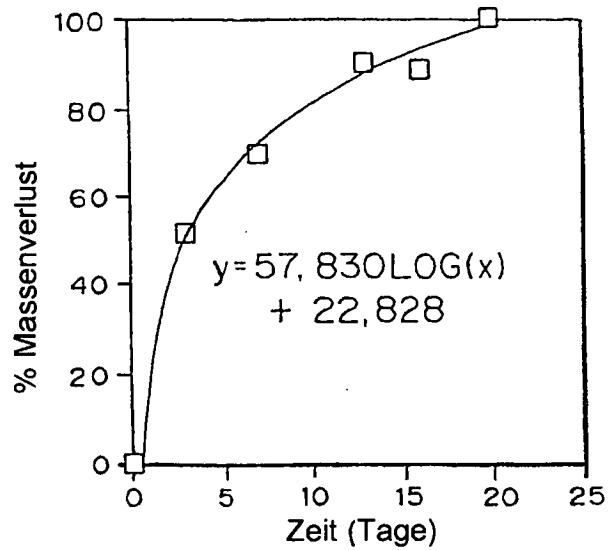


FIG. 2a

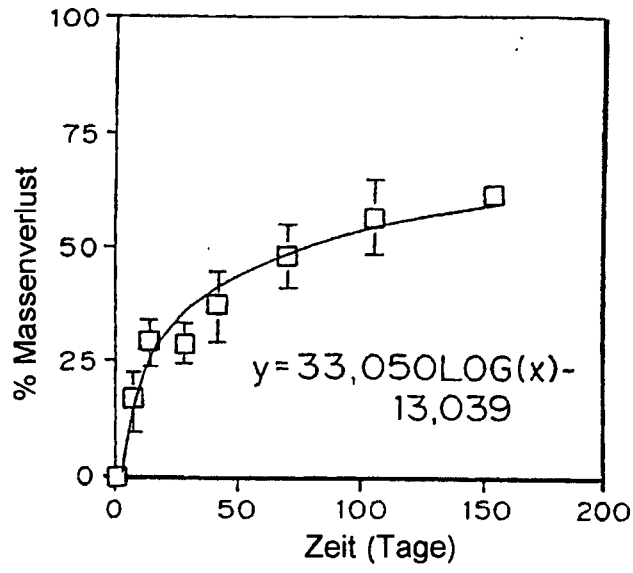


FIG. 2b

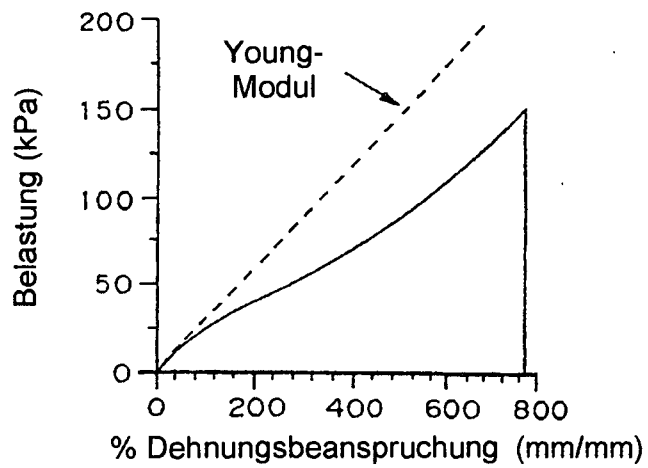


FIG. 3