



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 696 36 626 T2 2007.08.30

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 842 209 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 696 36 626.6

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US96/12285

(96) Europäisches Aktenzeichen: 96 926 138.7

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 1997/005185

(86) PCT-Anmeldetag: 26.07.1996

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 13.02.1997

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 20.05.1998

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 11.10.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 30.08.2007

(51) Int Cl.⁸: C08G 63/664 (2006.01)

C08G 65/32 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

1723 P 28.07.1995 US

(73) Patentinhaber:

Genzyme Corp., Cambridge, Mass., US

(74) Vertreter:

Henkel, Feiler & Hänzel, 80333 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

PATHAK, P. Carbomedics, Chandrashekhar,
Austin, TX 78728, US; BARMAN, P., Shikha,
Bedford, MA 01730, US; PHILBROOK, Michael, C.,
Boston, MA 02116, US; SAWHNEY, Amarpreet,
Bedford, MA 017303, US; COURY, J., Arthur,
Boston, MA 02116, US; AVILA, Z., Luis, Arlington,
MA 02174, US; KIERAS, T., Mark, Menlo Park,
California 94025, US

(54) Bezeichnung: BIOLOGISCHE ABBAUBARE MULTIBLOKHYDROGENE UND IHRE VERWENDUNG WIE TRÄGERSTOFFE FÜR KONTROLIERTE FREISETZUNG PHARMAKOLOGISCH ACTIVEN WERSTOFFE UND GEWEBEKONTAKTMATERIALEN

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

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

Beschreibung**Hintergrund der Erfindung**

[0001] Die vorliegende Erfindung liegt allgemein auf dem Gebiet biologisch abbaubarer Polymere zur Verwendung zur Arzneimittelabgabe und biomedizinischen Anwendung.

[0002] Biologisch abbaubare Polymere wurden zur Verwendung in einer Vielzahl chirurgischer und Arzneimittelabgabeanwendungen entwickelt. Die Synthese und biologische Abbaubarkeit von Poly(milchsäure) wurde von Kulkarni et al., Arch. Surg., 93: 839 (1966) berichtet. Biologisch abbaubare Polyanhydride und Polyorthoester mit labilen Gerüstverknüpfungen wurden entwickelt. Domb et al., Macromolecules, 22: 3200 (1989), und Heller et al., "Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems", M. Chasin und R. Langer, Hrsg., Dekker, New York, 121-161 (1990), deren Offenbarungen hier aufgenommen sind. Polymere, die zu natürlich vorkommenden Materialien, wie Polyaminosäuren, abgebaut werden, wurden ebenfalls entwickelt. Polyester von α -Hydroxysäuren, wie Milchsäure oder Glykolsäure, werden in weitem Umfang als biologisch abbaubare Materialien für Anwendungen im Bereich von Verschlussvorrichtungen, die Nähte und Klammern umfassen, für Arzneimittelabgabesysteme verwendet. Holland et al., Controlled Release, 4: 155-180 (1986); US-Patent 4 741 337 von Smith et al. und Spilizewski et al., J. Control. Rel., 2: 197-203 (1985).

[0003] Biologisch abbaubare Polymere, die wasserlösliche Polymerelemente enthalten, wurden beschrieben. Abbaubare Polymere wurden durch Copolymerisation von Lactid, Glykolid und ϵ -Caprolacton mit dem Polyester Polyethylenglykol ("PEG") zur Erhöhung der Hydrophilie und Abbaurate gebildet. Sawhney et al., J. Biomed. Mater. Res. 24: 1397-1411 (1990). Das US-Patent 4 716 203 von Casey et al. beschreibt die Synthese eines Blockcopolymers von PGA (Poly(glykolsäure)) und PEG. Das US-Patent 4 716 203 von Casey et al. beschreibt die Synthese von PGA-PEG-Diblockcopolymeren.

[0004] Polymere, die aus vernetzbaren Monomeren oder Präpolymeren gebildet sind, wurden im Stand der Technik entwickelt. Vernetzte Hyaluronsäure wurde als abbaubares quellendes Polymer für biomedizinische Anwendungen verwendet. US-Patent 4 987 744 und 4 957 744 von Della Valle et al., und Della Valle et al., Polym. Mater. Sci. Eng., 62: 731-735 (1991).

[0005] Das US-Patent 5 410 016 von Hubbell et al., dessen Offenbarung hier aufgenommen ist, offenbart die In-situ-Vernetzung von biologisch abbaubaren wasserlöslichen Makromonomeren ("Makromeren") zur Bildung von Sperrbeschichtungen und Matrizen zur Abgabe biologisch aktiver Mittel. Andere Polymere zur Arzneimittelabgabe oder für andere biomedizinische Anwendungen sind in US-Patent 4 938 763 von Dunn, US-Patent 5 160 745 und 4 818 542 von DeLuca, US-Patent 5 219 564 von Zalipsky, US-Patent 4 826 945 von Cohn und US-Patent 5 078 994 und 5 429 826 von Nair, deren Offenbarungen hier als Bezug aufgenommen sind, beschrieben. Verfahren zur Abgabe der Polymermaterialien umfassen Spritzen (US-Patent 4 938 763 von Dunn et al.), Sprühapplikatoren (WO 94/21324 von Rowe et al.) und Katheterabgabesysteme (US-Patent 5 328 471 und 5 213 580 von Slepian). Die Synthese von Makromeren, die eine Zentralkette eines Polyethylenglykols mit einer oligomeren Hydroxysäure an jedem Ende und Acrylsäureestern an den Enden des Hydroxysäureoligomers umfassen, wurde ebenfalls berichtet. A. S. Sawhney et al., Macromolecules, 26: 581 (1993) und PCT WO 93/17669 von J. A. Hubbell et al. Thermische Volumenänderungen in Polymergelen, wie Estern und Amiden von Polyacrylsäure, wurden beschrieben. Beispielsweise wurden Hydrogele auf Poly(N-isopropylacrylamid)-Basis, die in wässrigen Systemen wärmeempfindlich sind, für gesteuerte Arzneimittelabgabe und andere Anwendungen verwendet. US-Patent 5 403 893 von Tanaka et al., und A. S. Hoffman et al., J. Controlled Release, 6: 297 (1987), deren Offenbarungen hier aufgenommen sind. Poly(N-isopropylacrylamid) ist jedoch nicht abbaubar und für Anwendungen, bei denen biologisch abbaubare Polymere erforderlich sind, nicht geeignet. Nicht biologisch abbaubare Polymersysteme zur Arzneimittelabgabe sind nachteilig, da sie die Entfernung nach der Implantation der Arzneimittel-Polymervorrichtung erfordern.

[0006] Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung besserter Polymersysteme zur Verwendung bei der Arzneimittelabgabe und anderen biomedizinischen Anwendungen, wie chirurgischen Anwendungen. Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung von Polymersystemen zur Verwendung bei gesteuerter Arzneimittelabgabe, die zur Freisetzung eines biologisch aktiven Mittels in einer vorhersagbaren und gesteuerten Rate fähig sind. Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung von Polymeren zur Verwendung bei gesteuerter Arzneimittelabgabe, die das aktive Mittel lokal an einem speziellen, als Ziel angestrebten Ort, wo es benötigt wird, freisetzen. Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung von Polymersystemen zur Verwendung bei der Arzneimittelabgabe, die Eigenschaften aufweisen, die ein Volumen und eine Arzneimittelabgabe umfassen, die mit der Temperatur und anderen Parametern, beispielsweise pH-Wert oder Ionen-

konzentration, variabel sind.

Zusammenfassung der Erfindung

[0007] Makromere werden bereitgestellt, die zur Gelbildung in einer wässrigen Lösung fähig sind. In einer Ausführungsform umfassen die Makromere mindestens vier Polymerblöcke, von denen mindestens einer hydrophil ist und von denen mindestens zwei hydrophob sind, und eine vernetzbare Gruppe. Die Polymerblöcke können derart gewählt werden, dass Makromere mit verschiedenen ausgewählten Eigenschaften erhalten werden. Die Makromere können zur Bildung eines Gels auf einer Gewebeoberfläche in vivo kovalent vernetzt werden. Die aus den Makromeren gebildeten Gele weisen eine Kombination von Eigenschaften auf, die Wärmeempfindlichkeit und Lipophilie umfassen, und sie sind bei einer Vielzahl medizinischer Anwendungen, die Arzneimittelabgabe und Gewebebeschichtung umfassen, verwendbar.

Kurze Beschreibung der Figuren

[0008] [Fig. 1](#) ist ein Schema, das die verschiedenen Gelzustände und Eigenschaften einer Ausführungsform eines thermoreaktiven biologisch abbaubaren Makromers, das aus einem Polypropylenoxid-Polyethylenoxid-Blockcopolymer gebildet ist, zeigt.

[0009] [Fig. 2](#) ist ein Diagramm der temperaturabhängigen Änderungen des Gelvolumens von Gelen, die durch Photopolymerisation eines einen biologisch abbaubaren Bereich enthaltenden acrylatierten Polypropylenoxid-Polyethylenoxid-Blockcopolymers gebildet wurden.

[0010] [Fig. 3](#) ist ein Diagramm, das die Wirkungen der Temperatur auf die Dextransfreisetzung aus einem Gel, das durch Photopolymerisation eines acrylatierten Polypropylenoxid-Polyethylenoxid-Blockcopolymers gebildet wurde, zeigt.

[0011] [Fig. 4](#) ist ein Diagramm, das die Variation der Geschwindigkeit der Photovernetzung von acrylatierten Polypropylenoxid-Polyethylenoxid-Blockcopolymeren, in die verschiedene biologisch abbaubare Bereiche eingearbeitet sind, erläutert.

[0012] [Fig. 5](#) ist ein Diagramm, das die In-vitro-Profile der Abbaute von Gelen, die durch Photovernetzung von acrylatierten Polypropylenoxid-Polyethylenoxid-Blockcopolymeren, in die verschiedene biologisch abbaubare Bereiche eingearbeitet sind, gebildet wurden, zeigt.

[0013] [Fig. 6](#) ist ein Diagramm, das die Biokompatibilität von Gelen, die durch Vernetzung von acrylatierten Polypropylenoxid-Polyethylenoxid-Blockcopolymeren, in die verschiedene biologisch abbaubare Bereiche eingearbeitet sind, gebildet wurden, erläutert.

[0014] [Fig. 7](#) zeigt Diagramme, die die Freisetzung von fluoreszierendem Dextran aus Gelen, die durch Photovernetzung von acrylatierten Polypropylenoxid-Polyethylenoxid-Blockcopolymeren, in die biologisch abbaubare Linker eingearbeitet sind, gebildet wurden, erläutert.

[0015] [Fig. 8](#) zeigt Diagramme der Übergangstemperaturen von Gelen, die von biologisch abbaubare Linker enthaltenden Makromeren gebildet wurden.

[0016] [Fig. 9](#) erläutert die chemischen Strukturen biologisch abbaubarer vernetzbarer Makromere, die aus acrylatierten Poly(propylenoxid)-Poly(ethylenoxid)-Blockcopolymeren, in die ein biologisch abbaubarer Linker eingearbeitet ist, bestehen.

[0017] [Fig. 10](#) ist ein Diagramm der Extinktion eines hydrophoben Farbstoffs gegenüber log (Gew.-%) von Lösungen biologisch abbaubarer Makromere mit einem darin eingearbeiteten hydrophoben Bereich.

[0018] [Fig. 11](#) ist eine schematische Erläuterung einer Zellmembran, die eine hydrophobe Doppelschicht mit einem Makromer, das einen sich in die Doppelschicht erstreckenden hydrophoben Schwanz umfasst, umfasst.

[0019] [Fig. 12](#) ist eine schematische Erläuterung von Nanokügelchen oder Mikrokügelchen, die durch Aggregation und anschließende Polymerisation hydrophiler Makromere gebildet werden können.

[0020] [Fig. 13](#) ist ein Diagramm, das die Rate der Freisetzung eines kleinen Arzneimittels aus von hydropho-

ben Makromeren gebildeten Gelen zeigt.

[0021] Die [Fig. 14](#) und [Fig. 15](#) sind Diagramme, die das Ausbreitungsvermögen eines kaum wasserlöslichen Arzneimittels durch ein hydrophobes Hydrogel zeigen.

[0022] [Fig. 16](#) ist ein Diagramm, das die Freisetzung von Tetracyclin aus einem von Monomeren, die einen biologisch abbaubaren Bereich umfassen, gebildeten Hydrogel zeigt.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0023] Makromere werden bereitgestellt, die zur Bildung von Hydrogelen vernetzbar sind, die als Matrizen zur gesteuerten Arzneimittelabgabe verwendbar sind. In einer bevorzugten Ausführungsform werden biologisch abbaubare Makromere in einem pharmazeutisch akzeptablen Träger bereitgestellt und sie sind zur kovalenten oder nicht-kovalenten Vernetzung unter Bildung von Hydrogelen, die thermoreaktiv sind, fähig. Ein biologisch aktives Mittel kann in die Makromerlösung oder das gebildete Hydrogel nach der Vernetzung eingearbeitet werden. Die Hydrogelen weisen Eigenschaften, wie Volumen und Arzneimittelfreisetzungsraten, auf, die temperaturabhängig sind. Die Hydrogelen können *in situ*, beispielsweise an einem Gewebeort, gebildet werden und zur gesteuerten Abgabe biologisch aktiver Substanzen und als Gewebebeschichtungen verwendet werden. Die zur Bildung der Hydrogelen verwendeten Makromere können mit Domänen mit speziellen Eigenschaften, die ausgewählte Hydrophobie, Hydrophilie, Wärmeempfindlichkeit oder biologische Abbaubarkeit und Kombinationen derselben umfassen, gefertigt werden.

Makromere

[0024] Die Makromonomere ("Makromere"), die ionisch oder kovalent unter Bildung von Hydrogelen vernetzbar sind, bestehen vorzugsweise aus einem Blockcopolymer. Die Makromere können aus wässrigen Lösungen schnell polymerisiert werden. Die Makromere sind vorteilhafterweise zu einem thermoreversiblen Gelbildungsverhalten fähig und können vorzugsweise in einem Lösungszustand oder Gelzustand polymerisiert werden. Die Makromere werden so definiert, dass sie einen zur Absorption von Wasser fähigen hydrophilen Block und mindestens einen von dem hydrophilen Block verschiedenen Block, der so ausreichend hydrophob ist, dass er, wenn er in einer wässrigen Lösung, die aus Wasser besteht, die vorzugsweise Salze, Puffer, Arzneimittel oder polymerisierende Reaktionsteilnehmer enthält, bei Temperaturen in oder nahe dem physiologisch kompatiblen Bereich, beispielsweise 0 bis 65 °C, ausfällt oder in anderer Weise die Phase ändert, umfassen. Der hydrophile Block kann optional ein amphiphiler Block sein. Das Makromer kann mehr als einen gleichen oder unterschiedlichen hydrophilen oder hydrophoben Bereich umfassen. Vorzugsweise umfassen die Makromere mindestens drei Blöcke oder noch besser vier Blöcke.

[0025] Die Blockcopolymere können linear (Typ AB, ABA, ABABA oder ABCBA), sternförmig (AnB oder BAnC, wobei B mindestens n-wertig ist und n 3 bis 6 ist) oder verzweigt (mehrere As, die von einem B abhängen) sein. Bei diesen Formeln können entweder A oder B der hydrophile Block sein und das andere der amphiphatische oder hydrophile Block sein und der zusätzliche Block C kann jedes der beiden sein.

[0026] In einer weiteren Ausführungsform umfasst das Makromer mindestens vier kovalent verknüpfte Polymerblöcke, wobei mindestens einer – oder in einer anderen Ausführungsform – mindestens zwei Blöcke hydrophil sind und die hydrophilen Blöcke individuell eine Wasserlöslichkeit von mindestens 1 g/l aufweisen; mindestens zwei Blöcke ausreichend hydrophob sind, um unter Bildung von Mizellen in einer wässrigen kontinuierlichen Phase zu aggregieren; und das Makromer ferner mindestens eine vernetzbare Gruppe umfasst. Die vernetzbaren Gruppen können optional durch mindestens eine abbaubare Verknüpfung, die zum Abbau unter physiologischen Bedingungen fähig ist, getrennt sein. In einer Ausführungsform kann mindestens ein hydrophober Block durch mindestens einen hydrophilen Block von einer reaktiven Gruppe getrennt sein.

[0027] Das Makromer kann ferner fünf Gesamtblöcke mit den gleichen oder unterschiedlichen Eigenschaften, wie Wärmeempfindlichkeit, Hydrophilie oder Hydrophobie, umfassen. Jeder Block kann auch eine Kombination von Eigenschaften aufweisen. Beispielsweise kann ein Block hydrophil und auch wärmeempfindlich sein. Ferner kann das Multiblockmakromer chemisch verschiedene Blöcke umfassen und mehr als einen der gleichen identischen Blöcke enthalten. Das Makromer wird mit einer Struktur und mit Eigenschaften, die für verschiedene Anwendungen geeignet sind, gefertigt. Beispielsweise kann das Makromer einen zentralen Block einer dimeren Fettsäure umfassen, der eine zentrale Kohlenwasserstoffkette mit etwa 30 Kohlenstoffatomen und zwei terminalen Carboxygruppen, die mit einem wärmeempfindlichen Poloxamer, wie Pluronic L1050, verestert sind, umfasst. Dieses zentrale Molekül ist ferner an jedem Hydroxyende polylactatiert und am Ende mit

Acryloylchlorid überkappt. Eine weitere Ausführungsform ist ein Poloxamer, das an jedem Ende anpolymerisierte Polyhydroxygruppen umfasst und wobei das Molekül an jedem Ende mit einer reaktiven Gruppe, wie einem Acrylat oder einem sekundären Isocyanat, am Ende überkappt ist.

[0028] Die Konfiguration der Makromere kann in Abhängigkeit von der Verwendung des Makromers im voraus gewählt werden. Die Makromere können mindestens zwei hydrophobe Blöcke, die durch einen hydrophilen Block getrennt sind, umfassen. Die Makromere können auch mit einer vernetzbaren Gruppe, die durch eine abbaubare Gruppe von einer etwaigen anderen vernetzbaren Gruppe getrennt ist, gefertigt werden. Eine bevorzugte Ausführungsform besteht darin, dass das trockene Makromer mindestens etwa 10 Gew.-% Wasser absorbiert. Das Molekulargewicht des Makromers beträgt vorzugsweise mindestens 1000 Dalton oder optional mindestens 2000 Dalton oder in einer alternativen Ausführungsform mindestens 4000 Dalton.

[0029] In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das Makromer mindestens einen wärmeempfindlichen Bereich und eine wässrige Lösung des Makromers ist zur Gelbildung auf entweder ionische Weise und/oder durch kovalente Vernetzung unter Bildung eines Hydrogels mit einem temperaturabhängigen Volumen fähig. Dies ermöglicht eine Änderung der Freisetzungsraten eines in das Hydrogel eingearbeiteten Arzneimittels in Abhängigkeit vom Volumen des Hydrogels. Verwendbare Makromere sind diejenigen, die beispielsweise zur thermoreversiblen Gelierung einer wässrigen Lösung des Makromers bei einer Konzentration von mindestens 2 Gew.-% fähig sind und wobei die Gelbildungstemperatur zwischen etwa 0 °C und etwa 65 °C beträgt. Das Makromer kann auch eine Phasenübergangstemperatur im Bereich von 0 bis 100 °C aufweisen und die Übergangstemperatur kann hierbei durch die Ionenzusammensetzung einer wässrigen Lösung des Makromers oder die Konzentration des Makromers in der wässrigen Lösung beeinflusst werden.

[0030] Die Makromere können durch Modifikation von im Stand der Technik beschriebenen Materialien und Verfahren gebildet werden. Makromere, die eine Zentralkette von Polyethylenglykol mit oligomerer Hydroxsäure an jedem Ende und Acrylestern an den Enden des Hydroxsäureoligomers umfassen, sind bei A. S. Sawhney et al., *Macromolecules*, 26: 581 (1993) und PCT WO 93/17669 von J. A. Hubbell et al., deren Offenbarungen hier als Bezug aufgenommen sind, beschrieben. Das US-Patent 5 410 016 von Hubbell et al. offenbart, dass biologisch abbaubare wasserlösliche Makromere in situ zur Bildung von Sperrbeschichtungen und Depots oder Matrizen zur Abgabe biologisch aktiver Mittel, wie Therapeutika, vernetzt werden können. Zusätzlich zu den Materialien und Verfahren gemäß der Beschreibung in US-Patent 5 410 016 sind Materialien und Verfahren gemäß der Beschreibung durch Dunn (US-Patent 4 938 763), DeLuca (US-Patent 5 160 745 und 4 818 542), Zalipsky (US-Patent 5 219 564), Cohn (US-Patent 4 826 945), Nair (US-Patent 5 078 994 und 5 429 826) zur Bildung der hier beschriebenen Makromere verwendbar.

[0031] Beispielsweise kann das Makromer ein Poloxamergerüst umfassen, das mit hydrophoben Materialien, wie Oligolactateinheiten, verlängert ist, die als das biologisch abbaubare Segment des Moleküls dienen, wobei das PEO-PPO-PEO-Lactat-Copolymer am Ende Acrylateinheiten aufweist. Die Materialien können mit Zielorganen kombiniert, dann zugeführt und in situ photopolymerisiert werden, um mit einer speziellen Form überzustimmen.

[0032] Die daraus gebildeten Makromere und Hydrogele sind vorzugsweise biologisch kompatibel, wobei sie vorzugsweise keine biologische Reaktion bewirken oder verstärken, wenn sie einem Säuger implantiert oder in anderer Weise verabreicht werden. Die Makromere und etwaige Abbauprodukte der Hydrogele oder Makromere sind vorzugsweise gegenüber lebenden Zellen oder Organismen nicht signifikant toxisch. Die Hydrogele können auch flüssigkristalline Eigenschaften, beispielsweise bei hoher Konzentration, aufweisen, die zur Steuerung der Rate der Arzneimittelabgabe verwendbar sind. Ionische Eigenschaften können im Gerüst der Makromere bereitgestellt werden, die die weitere Eigenschaft einer Steuerung der Abgabe und/oder des physikalischen Zustands durch Steuerung der Ionenumgebung, die den pH-Wert umfasst, des Makromers oder Gels verleiht. In einer Ausführungsform ist die kritische Ionenzusammensetzung die Wasserstoffionenkonzentration. Beispielsweise weist, wenn ein Poloxamin, wie ein Tetronic-Surfactant, als Kern des Makromers verwendet wird, das gebildete Makromer dann die ionischen Gruppen (Amine) im Kern auf und die Fähigkeit der Makromere zur Gelbildung bei Änderungen der Temperatur wird durch den pH-Wert der Lösung beeinflusst.

Wärmeempfindliche Bereiche

[0033] Die Makromere können mit einem oder mehreren Bereichen ausgestattet sein, die Eigenschaften aufweisen, die thermoreaktiv sind. Die hier verwendete Thermoreaktivität ist so definiert, dass sie Eigenschaften eines Hydrogels, wie Volumen, Übergang von einer Flüssigkeit zu einem Gel und Permeabilität gegenüber biologisch aktiven Mitteln, die von der Temperatur des Hydrogels abhängig sind, umfasst. In einer Ausführungs-

form sind die Makromere zur reversiblen Gelbildung, die durch die Temperatur gesteuert wird, fähig. Das reversible Gel kann ferner optional in situ zu einem irreversibel und kovalent vernetzten Gel vernetzt werden. Dies gestattet eine zuverlässige Anwendung des Makromers bei chirurgischen Anwendungen an einem speziellen Gewebebereich ohne Ablaufen oder Abgewaschenwerden durch Körperflüssigkeiten vor einer Gelbildung oder Vernetzung.

[0034] In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Makromere beispielsweise aufgrund des Gehalts an Poloxamerbereichen zur thermoreversiblen Gelbildung fähig. Da die Gelbildung thermoreversibel ist, löst sich das Gel beim Abkühlen auf bzw. es verteilt sich. Die Makromere können ferner vernetzbare Gruppen umfassen, die es ermöglichen, dass das Gel beispielsweise durch Photopolymerisation des weiteren kovalent vernetzt wird. Nach der Vernetzung sind die Gele irreversibel vernetzt. Jedoch behalten sie andere signifikante thermoreaktive Eigenschaften, wie Änderungen des Volumens und der Permeabilität, bei.

[0035] Durch geeignete Wahl der Makromerzusammensetzung können Hydrogele in situ erzeugt werden, die von der Temperatur abhängige wärmeempfindliche Eigenschaften, die Volumenänderungen und Arzneimittelabgabe umfassen, aufweisen, die zur Steuerung der Arzneimittelabgabe des Hydrogels verwendet werden können. Die Steuerung der Arzneimittelabgabe kann ferner durch die Einstellung von Eigenschaften wie Hydrophobie amphiphiler oder anderer Bereiche in dem Gel gesteuert werden. Eine Volumenänderung des Hydrogels kann durch die Untersuchung makroskopisch nicht-eingeschränkter Proben während Temperaturausflügen ohne weiteres ermittelt werden. Änderungen von mehr als 100 % des Volumens können bei aus Makromeren, beispielsweise einem acrylatüberkappten Polyglykolid-derivatisierten Poloxamer mit einem Gehalt von etwa 30 % PPO (Polypropylenoxid), gebildeten Hydrogelen erhalten werden, wobei die Ausdehnung allmählich bei einer Änderung der Temperatur von etwa 0 °C zu Körpertemperatur (37 °C) erfolgt. Änderungen von mehr als 5 % in einer linearen Dimension können zur Änderung der Abgaberate eines makromolekularen Arzneimittels wirksam sein.

[0036] Die Makromere umfassen vorzugsweise Thermogelbildungsmakromere, wie "Poloxamere", d.h. Poly(ethylenoxid)-Poly(propylenoxid)-Poly(ethylenoxid)"PEO-PPO-PEO"-Blockcopolymere. Wässrige Polymerlösungen von Poloxameren erfahren Mikrophasenübergänge bei einer oberen kritischen Lösungstemperatur, die eine charakteristische Gelbildung bewirken. Dieser Übergang ist von der Konzentration und Zusammensetzung des Blockcopolymers abhängig. Alexandridis et al., Macromolecules, 27: 2414 (1994). Der segmentierte Polyetherbereich des Moleküls ergibt Wasserlöslichkeit und Wärmeempfindlichkeit. Für das Material wurde auch vorteilhafterweise gezeigt, dass es biologisch kompatibel ist.

[0037] Beispielsweise kann das Makromer ein Poloxamergerüst umfassen, das mit hydrophoben Materialien, beispielsweise Oligolactateinheiten, verlängert ist, die als das biologisch abbaubare Segment des Moleküls dienen, wobei das PEO-PPO-PEO-Lactat-Copolymer am Ende Acrylateinheiten aufweist. Die Materialien können mit einem biologisch aktiven Mittel kombiniert, dann zugeführt und in situ photopolymerisiert werden. Zusätzlich zu Poloxamerkernen können Merroxapole, beispielsweise "revertierte Pluronics" (PPO-PEO-PPO-Co-polymer) und Poloxamine, beispielsweise Tetronic™-Surfactants, verwendet werden.

[0038] Andere Polymerblöcke, die in dem Monomer bereitgestellt werden können, die zu temperaturabhängigen Volumenänderungen fähig sind, umfassen wasserlösliche Blöcke, wie Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylsäuren, Ester und Amide, lösliche Cellulosen, Peptide und Proteine, Dextrane und andere Polysaccharide. Ferner können Polymerblöcke mit einem oberen kritischen Punkt verwendet werden, beispielsweise andere Polyalkylenoxide, wie gemischte Polyalkylenoxide und Ester, derivatisierte Cellulosen, wie Hydroxypropylmethylcellulose, und natürliche Gummis, wie Konjacglucomannan.

[0039] In einer weiteren Ausführungsform wird das Makromer so definiert, dass es eine optisch anisotrope Phase bei einer Konzentration bei oder unter der maximalen Löslichkeit des Makromers in wässriger Lösung bei einer Temperatur zwischen etwa 0 und 65 °C aufweist.

Vernetzbare Gruppen

[0040] Die Makromere umfassen vorzugsweise vernetzbare Gruppen, die zur Bildung kovalenter Bindungen mit anderen Verbindungen, während sie in wässriger Lösung sind, fähig sind, was die Vernetzung der Makromere zur Bildung eines Gels entweder nach oder unabhängig von der wärmeabhängigen Gelbildung des Makromers ermöglicht. Einschlägig bekannte, chemisch oder ionisch vernetzbare Gruppen können in den Makromeren bereitgestellt werden. Die vernetzbaren Gruppen in einer bevorzugten Ausführungsform sind durch Photoinitiierung durch die Erzeugung freier Radikale, vorzugsweise im Bereich von sichtbarer Strahlung oder

Ultravioletstrahlung langer Wellenlänge polymerisierbar. Die bevorzugten vernetzbaren Gruppen sind ungesättigte Gruppen, die Vinylgruppen, Allylgruppen, Cinnamate, Acrylate, Diacrylate, Oligoacrylate, Methacrylate, Dimethacrylate, Oligomethacrylate oder andere biologisch akzeptable photopolymerisierbare Gruppen umfassen.

[0041] Andere Polymerisationschemien, die verwendet werden können, umfassen beispielsweise die Reaktion von Aminen oder Alkoholen mit Isocyanat oder Isothiocyanat oder von Aminen oder Thiolen mit Aldehyden, Epoxiden, Oxiranen oder cyclischen Aminen; wobei entweder das Amin oder Thiol oder der andere Reaktionsteilnehmer oder beide kovalent an ein Makromer gebunden sein können. Gemische von kovalenten Polymerisationssystemen werden ebenfalls in Betracht gezogen. Sulfonsäure- oder Carbonsäuregruppen können verwendet werden.

[0042] Vorzugsweise weist mindestens ein Teil der Makromere mehr als eine vernetzbare reaktive Gruppe auf, um die Bildung eines kohärenten Hydrogels nach der Vernetzung der Makromere zu ermöglichen. Bis zu 100 % der Makromere weisen mehr als eine reaktive Gruppe auf. Typischerweise liegt der Prozentsatz bei einer Synthese in der Größenordnung von 50 bis 90 %, beispielsweise bei 75 bis 80 %. Der Prozentsatz kann durch Zugabe kleiner Comonomere, die nur eine aktive Gruppe enthalten, verringert werden. Die Untergrenze für die Vernetzungsmittelkonzentration hängt von den Eigenschaften des speziellen Makromers und der Gesamtmakromerkonzentration ab, sie beträgt jedoch mindestens etwa 3 % der gesamten Molkonzentration reaktiver Gruppen. Vorzugsweise beträgt die Vernetzungsmittelkonzentration mindestens 10 %, wobei höhere Konzentrationen, beispielsweise 50 % bis 90 %, für eine maximale Verzögerung vieler Arzneimittel optimal sind. Optional kann mindestens ein Teil der Vernetzungsfunktion durch ein Vernetzungsmittel mit niedrigem Molekulargewicht bereitgestellt werden. Wenn das abzugebende Arzneimittel ein Makromolekül ist, sind höhere Bereiche mehrwertiger Makromere (d.h., die mehr als eine reaktive Gruppe aufweisen) bevorzugt. Wenn das Gel biologisch abbaubar sein soll, was in den meisten Anwendungen bevorzugt ist, dann sollten die vernetzenden reaktiven Gruppen durch biologisch abbaubare Verknüpfungen voneinander getrennt sein. Jede Verknüpfung, von der bekannt ist, dass sie unter In-vivo-Bedingungen biologisch abbaubar ist, kann geeignet sein, beispielsweise ein abbaubarer Polymerblock. Die Verwendung von ethylenisch ungesättigten Gruppen, die durch Polymerisation freier Radikale mit chemischen und/oder photoaktiven Initiatoren vernetzt werden, ist als vernetzbare Gruppe bevorzugt.

[0043] Das Makromer kann auch eine ionische geladene Einheit, die kovalent an das Makromer gebunden ist, die optional eine Gelbildung oder Vernetzung des Makromers ermöglicht, umfassen.

Hydrophobe Bereiche

[0044] Die Makromere können ferner hydrophobe Domänen umfassen. Die Hydrophobie des Gels kann zur Änderung der Arzneimittelabgabe oder dreidimensionalen Konfiguration des Gels modifiziert werden. Amphiphile Bereiche können in den Makromeren bereitgestellt werden, die in wässriger Lösung zur Aggregation unter Bildung von Mizellendomänen tendieren, wobei die hydrophoben Bereiche im Inneren dieser Domänen (der "Kern") orientiert sind, während die hydrophilen Domänen außen ("die Korona") orientiert sind. Diese mikroskopischen "Kerne" können hydrophobe Arzneimittel einfangen, wodurch Mikroreservoir für nachhaltige Arzneimittelfreisetzung bereitgestellt werden. K. Kataoka et al., J. Controlled Release, 24: 119 (1993). Der fundamentale Parameter dieser supramolekularen Anordnung amphiphiler Polymere in wässriger Lösung ist die kritische Mizellenkonzentration (CMC), die als die niedrigste Konzentration, bei der die Selbstanordnung der gelösten Makromoleküle beginnt, definiert ist. Durch Wahl der hydrophilen und anderen Domänen kann die Arzneimittelabgabe gesteuert und verstärkt werden.

[0045] In einer Ausführungsform werden die Makromere mit mindestens einer hydrophoben Zone bereitgestellt und sie können Mizellen bilden, die einen Bereich umfassen, in dem die Tendenz zur Bindung hydrophober Materialien und daher zu einer Verringerung des Entweichens des Arzneimittels aus dem gebildeten Gel besteht. Die hydrophobe Zone kann durch Zugabe von Materialien, die Polymere umfassen, die nicht zur Bildung eines Gelnetzwerks beitragen, die jedoch in derartige Zonen unter Verstärkung von deren Eigenschaften segregieren, wie eine Fettsäure, ein Kohlenwasserstoff, ein Lipid oder ein Sterol, verstärkt werden.

[0046] Die Fähigkeit der Makromonomere in einer Ausführungsform zur Bildung mizellarer hydrophober Zentren ermöglicht nicht nur die gesteuerte Lösung hydrophober biologisch aktiver Verbindungen, sondern sie ermöglicht auch eine selektive "Expansion" und "Kontraktion" des Hydrogels um eine Übergangstemperatur. Dies ergibt einen "An/Aus"-Thermokontrollschatz, der die wärmeempfindliche Abgabe von Arzneimitteln ermöglicht.

[0047] Die Zellmembran besteht aus einer Doppelschicht, wobei der innere Bereich hydrophob ist. Es wird angenommen, dass diese Doppelschicht eine fluide und dynamische Struktur aufweist, d.h. hydrophobe Moleküle sich in dieser Struktur herumbewegen können. Ein in einem Makromer eingebauter hydrophober Schwanz kann in diese Lipiddoppelschicht diffundieren und dazu führen, dass der Rest des Makromonomers (d.h. das Hydrogel) besser an der Gewebeoberfläche haftet (siehe [Fig. 11](#)). Die Wahl der als hydrophober Schwanz zu verwendenden Molekülgruppe wird durch die Fettsäurezusammensetzung der Doppelschicht unter Sicherstellen einer minimalen Störung der Doppelschichtstruktur geleitet. Beispiele für geeignete Gruppen sind Fettsäuren, Diacylglycerine, Moleküle von Membranen, wie Phosphatidylserin, und polycyclische Kohlenwasserstoffe und Derivate, wie Cholesterin, Cholsäure, Steroide und dgl. Bevorzugte hydrophobe Gruppen für diesen Zweck sind normale Bestandteil des menschlichen Körpers. Diese Moleküle werden mit einer niedrigen Konzentration in Bezug auf native Moleküle in der Membran verwendet.

[0048] Die Verwendung von Makromeren, die eine oder mehrere hydrophobe Gruppen tragen, können das Haften eines Hydrogels an einem biologischen Material durch Verankerung eines Segments des Hydrogels in der Lipiddoppelschicht verbessern. Diese Verankerung verursacht eine minimale Störung des darunterliegenden Gewebes, da die Einführung des Fettsäureendes des Makromers in die Lipidmembran eine rein physikalische Interaktion umfasst. Das Makromer kann durch Verwendung einer Vorwäsche mit diesen Molekülen, wobei als Wirkung die Oberfläche zur Kopplung "präpariert" wird, oder eine In-situ-Photopolymerisation eines Gemischs dieser in Lipid eindringenden Moleküle mit den vernetzbaren Makromeren appliziert werden.

[0049] Der hydrophobe Bereich kann Oligomere von Hydroxysäuren, wie Milchsäure oder Glykolsäure, oder Oligomere von Caprolacton, Aminosäuren, Anhydriden, Orthoestern, Phosphazenen, Phosphaten, Polyhydroxysäuren oder Copolymere dieser Untereinheiten umfassen. Ferner kann der hydrophobe Bereich aus Poly(propylenoxid), Poly(butylenoxid) oder einem hydrophoben nicht-blockförmigen gemischten Poly(alkylenoxid) oder Copolymeren derselben gebildet sein. Biologisch abbaubare hydrophobe Polyanhydride sind beispielsweise in US-Patent 4 757 128, 4 857 311, 4 888 176 und 4 789 724, deren Offenbarung hier als Bezug aufgenommen ist, offenbart. Poly-L-lactid oder Poly-D,L-lactid können beispielsweise verwendet werden. In einer weiteren Ausführungsform kann der hydrophobe Bereich ein Polyester, der ein Copolymer von Poly(milch-co-glykol)säure (PLGA) ist, sein.

[0050] Das Makromer kann ferner als Gemisch, das ein nicht-kovalent mit dem Makromer verbundenes hydrophobes Material umfasst, bereitgestellt werden, wobei das hydrophobe Material beispielsweise ein Kohlenwasserstoff, ein Lipid, eine Fettsäure oder ein Sterol ist.

Hydrophile Bereiche

[0051] Wasserlösliche hydrophile Oligomere, die einschlägig verfügbar sind, können in die biologisch abbaren Makromere eingearbeitet werden. Den hydrophilen Bereich können beispielsweise Polymerblöcke von Poly(ethylenglykol), Poly(ethylenoxid), Poly(vinylalkohol), Poly(vinylpyrrolidon), Poly(ethyloxazolin) oder Polysaccharide oder Kohlehydrate, wie Hyaluronsäure, Dextran, Heparansulfat, Chondroitinsulfat, Heparin oder Alginat, oder Proteine, wie Gelatine, Kollagen, Albumin, Ovalbumin, oder Polyaminosäuren bilden.

Biologisch abbaubare Bereiche

[0052] Biologisch abbaubare Moleküle oder Polymere derselben, die einschlägig verfügbar sind, können in die Makromere eingearbeitet werden. Der biologisch abbaubare Bereich ist vorzugsweise unter In-vivo-Bedingungen hydrolysierbar. In einigen Ausführungsformen können unterschiedliche Eigenschaften, wie biologische Abbaubarkeit und Hydrophobie oder Hydrophobie, in dem gleichen Bereich des Makromers vorhanden sein.

[0053] Verwendbare hydrolysierbare Gruppen umfassen Polymere und Oligomere von Glykolid, Lactid, epsilon-Caprolacton, anderen Hydroxysäuren und andere biologisch abbaubare Polymere, die Materialien ergeben, die nichttoxisch oder als normale Metabolite im Körper vorhanden sind. Bevorzugte Poly(alpha-hydroxysäuren) sind Poly(glykolsäure), Poly(DL-milchsäure) und Poly(L-milchsäure). Andere verwendbare Materialien umfassen Poly(aminosäuren), Polycarbonate, Poly(anhydride), Poly(orthoester), Poly(phosphazine) und Poly(phosphoester). Polylactone, wie Poly(epsilon-caprolacton), Poly(delta-caprolacton), Poly(delta-valerolacton) und Poly(gamma-butyrolacton), sind ebenfalls verwendbar. Die biologisch abbaubaren Bereiche können einen Polymerisationsgrad aufweisen, der von eins bis zu Werten reicht, die ein Produkt ergeben, das im wesentlichen nicht wasserlöslich ist. Daher können monomere, dimere, trimere, oligomere und polymere Bereiche verwendet werden.

[0054] Biologisch abbaubare Bereiche können aus Polymeren oder Monomeren unter Verwendung von für biologischen Abbau empfindlichen Verknüpfungen, wie Ester-, Peptid-, Anhydrid-, Orthoester-, Phosphazin- und Phosphoesterbindungen, konstruiert werden. Die zum Abbau eines Polymers erforderliche Zeit kann durch die Auswahl geeigneter Monomere maßgeschneidert werden. Unterschiede im Hinblick auf die Kristallinität ändern ebenfalls Abbauraten. Für relativ hydrophobe Polymere beginnt eine tatsächliche Massenabnahme nur, wenn die oligomeren Fragmente so klein genug sind, dass sie wasserlöslich sind. Daher beeinflusst das ursprüngliche Molekulargewicht des Polymers die Abbaurate.

Therapeutische Anwendungen

[0055] Biologisch abbaubare temperaturreaktive Hydrogele können *in situ* gebildet werden und in einer Vielzahl therapeutischer Anwendungen, die chirurgische Anwendungen umfassen, verwendet werden. In einer Ausführungsform können die Gele topisch auf die Haut zur Behandlung einer Vielzahl von Zuständen, wie Abtragung, Keratosen, entzündliche Dermatosen, eine Läsion infolge eines chirurgischen Verfahrens und gestörte Keratinisierung, appliziert werden. Die Hydrogele können therapeutische Mittel, wie Antibiotika oder Antipilzmittel zur lokalisierten Behandlung verschiedener Hautzustände, umfassen.

[0056] Makromere, die bei Raumtemperatur flüssig sind und bei Körpertemperatur gelieren, wie Makromere, die ein Pluronic™-Poloxamer umfassen, können bei der Behandlung von Verbrennungen und anderen äußeren Verletzungen verwendet werden. Die Hydrogele sind bei Verbrennungsanwendungen verwendbar, da die auf der Haut gebildete Hydrogelschicht eine lokale oder transdermale Arzneimittelabgabe an der Verbrennungsstelle ergibt, hohe Feuchtigkeitsgrade an stark verbrannten Stellen aufrechterhält, wodurch Dehydratation verhindert wird, stark an dem geschädigten Gewebe haftet und elastisch ist, wodurch eine Delamination und ein "Ablösen" der Hydrogelauflage minimiert werden, und Exsudat aus der Wunde absorbiert. Hydrogele können ausgewählt werden, die sich in Komponenten auflösen, die absorbierbar und nichttoxisch sind, die die Heilung fördern und an der Verbrennungsstelle spontan und schnell gelieren, bevor eine optionale weitere Vernetzung erfolgt.

[0057] Die Makromere können auch auf biologische Gewebe oder auf die Oberfläche einer medizinischen Vorrichtung appliziert werden, um Hydrogele in einer Vielzahl chirurgischer Anwendungen zur Behandlung von Gewebe oder Organen zu bilden. Das Gel kann auch zwischen zwei Oberflächen, beispielsweise Gewebeoberflächen, zum Zusammenheften der Oberflächen appliziert werden. Die Hydrogele können auf Gewebe, beispielsweise Gefäßgewebe, beispielsweise zur Behandlung von Restenose der Arterien oder bei Angioplastikverfahren, appliziert werden. Ein biologisch aktives Material kann in dem Gel optional in Form von Teilchen, Mikroteilchen, Prodrugkonjugaten oder Liposomen bereitgestellt werden. Die Makromere können derart gestaltet werden, dass sich das vernetzte Gel im Hinblick auf die Permeabilität als Reaktion auf eine Änderung der Temperatur, Ionenkonzentration oder eine Änderung des pH-Werts ändert, wodurch die Rate der Arzneimittelfreisetzung aus dem Hydrogel geändert wird.

Arzneimittelabgabe

[0058] Die Makromere können reversibel oder irreversibel zur Bildung von Gelen für gesteuerte Arzneimittelabgabeanwendungen vernetzt werden. Die Zusammensetzung und Eigenschaften der Makromere können so gewählt und hergestellt werden, dass Hydrogele mit gewünschten Arzneimittelabgabeeigenschaften produziert werden. Das Arzneimittel kann in der Makromerlösung vor oder nach einer Verabreichung und entweder vor oder nach der Gelbildung in Abhängigkeit von der Makromerzusammensetzung bereitgestellt werden.

[0059] Beispielsweise können die Gele derart gestaltet werden, dass sie eine gewählte Rate der Arzneimittelfreisetzung, beispielsweise Arzneimittelfreisetzungskinetik erster Ordnung oder nullter Ordnung, aufweisen. Für spezielle Arzneimittel, wie Peptide, kann die Zusammensetzung des Gels so gestaltet werden, dass sie zu pulsförmigen oder Mischwellenfreisetzungseigenschaften führt, um maximale Arzneimittelwirksamkeit zu erhalten und Nebenwirkungen und Toleranzentwicklung zu minimieren. Bae et al., Pharmaceutical Research, 8: 531 (1991).

[0060] Die Arzneimittelfreisetzungsprofile können durch die Verwendung von Makromeren und daraus gebildeten Gelen, die auf spezielle äußere Reize, wie Ultraschall, Temperatur, pH-Wert oder elektrischen Strom, reagieren, gewählt werden.

[0061] Beispielsweise kann das Ausmaß der Quellung und Größe dieser Hydrogele moduliert werden. Im Hinblick auf die Quellung induzierte Änderungen korrelieren direkt mit der Freisetzungsr率e der eingearbeiteten

Arzneimittel. Dadurch kann ein spezielles Freisetzungsprofil erhalten werden. Die Hydrogele sind vorzugsweise biologisch abbaubar, so dass eine Entfernung nach Verabreichung oder Implantation nicht erforderlich ist.

[0062] Die Gele ermöglichen eine gesteuerte Arzneimittelabgabe und Freisetzung eines biologisch aktiven Mittels in einer vorhersagbaren und gesteuerten Weise lokal am als Ziel angestrebten Ort, wo es benötigt wird, wenn das zu behandelnde Gewebe lokalisiert ist. In anderen Ausführungsformen kann das Gel auch zur systemischen Abgabe verwendet werden.

[0063] Eine Vielzahl therapeutischer Mittel kann unter Verwendung der Hydrogele zugeführt werden. Beispiele umfassen synthetische anorganische und organische Verbindungen, Proteine und Peptide, Polysaccharide und andere Zucker, Lipide, Ganglioside und Nucleinsäuresequenzen mit therapeutischen, prophylaktischen oder diagnostischen Aktivitäten. Nucleinsäuresequenzen umfassen Gene, Antisense-Moleküle, die an komplementäre DNA unter Hemmung der Transkription binden, und Ribozyme. Die einzuarbeitenden Mittel können eine Vielzahl biologischer Aktivitäten aufweisen, beispielsweise vasoaktive Mittel, neuroaktive Mittel, Hormone, Antikoagulantien, Immunmodulatoren, cytotoxische Mittel, Antibiotika, antivirale Mittel, Antisense-Mittel, Antigene und Antikörper. Proteine, die Antikörper oder Antigene umfassen, können ebenfalls zugeführt werden. Proteine sind derart definiert, dass sie aus 100 Aminosäureresten oder mehr bestehen; Peptide sind weniger als 100 Aminosäurereste. Falls nicht anders angegeben, bezeichnet der Ausdruck Protein sowohl Protein als auch Peptide. Beispiele umfassen Insulin und andere Hormone.

[0064] Spezielle Materialien umfassen Antibiotika, antivirale Mittel, sowohl steroidale als auch nicht-steroidale entzündungshemmende Mittel, Antineoplastika, Antispasmodika einschließlich Kanalblockern, Modulatoren von Zelle/extrazelluläre Matrix-Interaktionen, die Zellwachstumsinhibitoren und Antiadhäsionsmoleküle umfassen, Enzyme und Enzyminhibitoren, Antikoagulantien und/oder Antithrombosemittel, Wachstumsfaktoren, DNA, RNA, Inhibitoren der DNA-, RNA- oder Proteinsynthese, die Migration, Proliferation und/oder das Wachstum von Zellen modulierende Verbindungen, Vasodilatationsmittel und andere Arzneimittel, die üblicherweise zur Behandlung von Gewebeläsionen verwendet werden. Spezielle Beispiele für diese Verbindungen umfassen Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitoren, Prostacyclin, Heparin, Salicylate, Nitrate, Calciumkanalblocker, Streptokinase, Urokinase, Gewebeplasminogenaktivator (TPA) und anisoylierten Plasminogenaktivator (TPA) und anisoylierten Plasminogen-Streptokinase-Aktivatorkomplex (APSAC), Colchicin und Alkylierungsmittel und Aptomere. Spezielle Beispiele für Modulatoren von Zellinteraktionen umfassen Interleukine, Plättchenwachstumsfaktor, sauren und basischen Fibroblastenwachstumsfaktor (FGF), Transformationswachstumsfaktor β (TFG β), epidermalen Wachstumsfaktor (EGF), insulinähnlichen Wachstumsfaktor und Antikörper hierfür. Spezielle Beispiele für Nucleinsäuren umfassen Gene und cDNAs mit Codierung für Proteine, Expressionsvektoren, Antisense- und andere Oligonucleotide, wie Ribozyme, die zur Regulierung oder Verhinderung einer Genexpression verwendet werden können. Spezielle Beispiele für andere biologisch aktive Mittel umfassen modifizierte Komponenten der extrazellulären Matrix oder deren Rezeptoren und Lipid- und Cholesterinsequestrierungsmittel.

[0065] Beispiele für Proteine umfassen ferner Cytokine, wie Interferone und Interleukine, Poetine und koloniestimulierende Faktoren. Kohlehydrate umfassen Sialyl Lewis x , für das gezeigt wurde, dass es an Rezeptoren für Selectine unter Hemmung einer Entzündung bindet. Ein "zuführbares Wachstumsfaktoräquivalent" (abgekürzt DGFE), ein Wachstumsfaktor für eine Zelle oder ein Gewebe, kann verwendet werden, der breit derart konstruiert ist, dass er Wachstumsfaktoren, Cytokine, Interferone, Interleukine, Proteine, koloniestimulierende Faktoren, Gibberelline, Auxine und Vitamine umfasst; ferner Peptidfragmente oder andere aktive Fragmente der obigen umfasst; und ferner Vektoren, d.h. Nucleinsäurekonstrukte mit der Fähigkeit zur Synthese derartiger Faktoren in den Zielzellen, ob durch Transformation oder transiente Expression, umfasst; und ferner Effektoren umfasst, die die Synthese derartiger Faktoren im Gewebe stimulieren oder unterdrücken, wobei diese natürliche Signalmoleküle, Antisense- und Dreifachhelixnucleinsäuren und dgl. umfassen. Beispiele für DGFEs sind vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF), Endothelzellenwachstumsfaktor (ECGF), basischer Fibroblastenwachstumsfaktor (bFGF), Knochenwachstumsprotein (BMP) und Plättchenwachstumsfaktor (PDGF) und DNAs mit Codierung derselben. Beispiele für Gerinnselauflösungsmittel sind Gewebeplasminogenaktivator, Streptokinase, Urokinase und Heparin.

[0066] Arzneimittel mit antioxidierender Aktivität (d.h., die aktiven Sauerstoff zerstören oder dessen Bildung verhindern) können in dem Hydrogel bereitgestellt werden, die beispielsweise bei der Verhinderung von Adhäsionen verwendbar sind. Beispiele umfassen Superoxiddismutase oder andere Proteinarzneimittel umfassen Katalasen, Peroxidasen und allgemeine Oxidasen oder oxidative Enzyme, wie Cytochrom P450, Glutathionperoxidase und andere native oder denaturierte Hämoproteine.

[0067] Säugerstressreaktionsproteine oder Hitzeschockproteine, wie Hitzeschockprotein 70 (hsp 70) und hsp 90 oder die Stimuli, die die Expression von Stressreaktionsproteinen oder Hitzeschockprotein hemmen oder verringern, beispielsweise Flavonoide, können in dem Hydrogel bereitgestellt werden.

[0068] Die Makromere können in einschlägig bekannten pharmazeutisch akzeptablen Trägern, wie Kochsalzlösung oder phosphatgepufferte Kochsalzlösung, bereitgestellt werden. Beispielsweise können geeignete Träger zur parenteralen Verabreichung verwendet werden.

Verabreichung von Makromeren

[0069] Moderne chirurgische Verfahren, die Zugang zu einer Vielzahl von Organen unter Verwendung von minimal invasiven chirurgischen Vorrichtungen ergeben, können zur Applikation der Makromere verwendet werden. Unter Verwendung von Techniken wie Laparoskopie/Endoskopie ist es möglich, eine Makromonomerlösung an einem lokalisierten Ort abzulagern und diese anschließend im Inneren des Körpers zu polymerisieren. Dieses Verfahren der Polymerisation "an Ort und Stelle" bietet einzigartige Vorteile, wie Übereinstimmung mit spezifischen Organen und Haftung an darunterliegendem Gewebe. J. L. Hill-West et al., *Obstetrics & Gynecology*, 83: 59 (1994). Einschlägig erhältliche Katheterabgabesysteme können auch gemäß der Beschreibung in beispielsweise US-Patent 5 328 471 und 5 213 580 von Slepian verwendet werden. Das Makromer kann auch während einer durch die Kanüle eines Trokars durchgeföhrten Operation appliziert werden.

Bildung von Mikrokügelchen

[0070] In einer Ausführungsform werden die biologisch abbaubaren Makromoleküle entweder reversibel oder nichtreversibel unter Bildung von Mikrokügelchen vernetzt. Der hier verwendete Ausdruck "Mikrokügelchen" umfasst Teilchen mit einer gleichförmigen kugelförmigen Form oder einer unregelmäßigen Form und Mikrokapseln (mit einem Kern und einer Polymeraußenschicht), die allgemein einen Durchmesser vom Nanometerbereich bis zu etwa 5 mm aufweisen. In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Mikrokügelchen in biologisch kompatiblen, biologisch abbaubaren Hydrogelmatrices verteilt. Die Mikrokügelchen sind zur gesteuerten Freisetzung und zielgerichteten Abgabe von Arzneimitteln im Körper verwendbar.

[0071] Die Mikrokügelchen werden in einer Ausführungsform durch Aggregation und anschließende Polymerisation von Teilen der Makromere, die im Hinblick auf Ladungseigenschaften, wie Hydrophilie, ähnlich sind, gebildet. Dies führt zu einer Matrix, die aus spontan zusammengesetzten "Knoten" besteht, die kovalent vernetzt werden können und ferner kovalent mit hydrophilen Brücken des Makromers unter Bildung eines Hydrogels verknüpft werden können.

[0072] Wenn das Makromer amphiphil ist und hydrophobe und hydrophile Domänen umfasst, ordnen sich die Moleküle in einer wässrigen Umgebung bei oder über einer bestimmten Konzentration selbst zu organisierten Strukturen, die als Mizellen bezeichnet werden, bei der kritischen Mizellenkonzentration (CMC) an. Diese Mizellen können von unterschiedlichen Formen und Größen sein, obwohl sie allgemein von kugelförmiger oder elliptischer Form sind. Wenn die Lösung Wasser ist, befinden sich die hydrophoben Teile in der Mitte der Mizelle, während sich die hydrophilen Schwänze zum Wasser hin orientieren. Der innere Kern eines typischen grenzflächenaktiven Mittels weist eine Größe von 10-30 Angström auf. Biologisch abbaubare Makromere auf der Basis von PluronicTM-Poloxamer, die in Beispiel 1 beschrieben sind, zeigen Mizellenbildung in wässriger Umgebung mit CMC-Werten im Bereich zwischen 0 und 5 % (Gew/V). Nach Photopolymerisation und Gelbildung wird diese Mizellenstruktur im vernetzten Gel beibehalten. Auf mikroskopischer Ebene enthält das Gel Mizellen, die durch kovalente Bindungen unter Bildung des Gels miteinander verbunden sind. Diese Mizellen-domänen oder Mikrokügelchen können zur gesteuerten oder nachhaltigen Freisetzung von Arzneimitteln verwendet werden. Eine schematische Darstellung eines derartigen Materials ist in [Fig. 12](#) gezeigt. Eine gesteuerte Freisetzung von pseudo-nullter Ordnung von kleinen Verbindungen, wie Chlorhexidin, ist aus derartigen Hydrogelen möglich.

[0073] Das Hydrogel wird daher in einer Ausführungsform durch Bereitstellen einer Lösung eines Makromers in wässriger Lösung (mit oder ohne Arzneimittel), "Einfrieren" der Mizellenstruktur des Makromers durch chemische Vernetzung über eine chemische Reaktion, Zugabe des Arzneimittels zu dem vernetzten Makromer, wenn es nicht bereits zugesetzt wurde, und Verwendung des gebildeten dispergierten Verbundstoffs, der aus arzneimittelanziehenden Mizellenkernen bestehenden Mikrokügelchen besteht, zur Arzneimittelabgabe gebildet.

[0074] Zusätzlich zur Photopolymerisation kann eine Vernetzung durch beispielsweise Isocyanat-Amin-Che-

mie oder Hydroxy- oder Aldehyd-Amin-Chemie zum Einfrieren der Mizellenstruktur beigebracht werden. Beispielsweise kann ein Poloxamerlactatdiol, das am Ende Isocyanat aufweist, in Wasser unter Bildung von vernetzten Netzwerken auf Polyurethanbasis reagieren. Dies ist ein vorteilhaftes Verfahren zur Bildung einer Arzneimittelabgabevorrichtung zur lokalen oder systemischen Abgabe, da die Bildung der die Abgabe steuernden Mikrokügelchen und des Mikrokügelchen festlegenden Gels gleichzeitig erreicht wird und am Abgabeort in wenigen Sekunden durch Photopolymerisation erreicht werden kann.

[0075] In einer Ausführungsform umfasst das Makromer PEO-Segmente und reaktive Gruppen enthaltende hydrophobe "Enden" und die Mizellendomänen sind hydrophob und durch die PEG-Segmente unter Bildung eines Hydrogels miteinander verknüpft. Reversibel gelierende, Mikrokügelchen bildende Makromere können ebenfalls aus PluronicsTM (PEG-PPO-PEG), das lactyliert und acrylüberkappt ist, hergestellt werden, die in nichtwässriger Phase geliert und umgesetzt werden. Ein hydrophiles Arzneimittel kann dann zugegeben werden (während das hydrophobe Lösemittel vorhanden ist), das sich in dem hydrophilen Kern verteilt. Da die Mizellen in der hydrophoben Umgebung vernetzt wurden, sind sie nicht zur Rückumwandlung zu der Konformation, die sie normalerweise in einer hydrophilen Umgebung annehmen, fähig. Die eingefangenen hydrophilen Arzneimittelmoleküle müssen dann durch einen relativ hydrophoben Bereich diffundieren, um aus dem Nanoteilchen zu entkommen. Dies ermöglicht Flexibilität bei der Bildung von Mikrokügelchen. Sie können in Abhängigkeit von dem Lösemittel, in dem sie polymerisiert werden, und von der Zusammensetzung der Makromere hydrophil oder hydrophob sein.

[0076] In anderen Ausführungsformen kann eine physikalische oder chemische Vernetzung zur Bildung von Hydrogelen (oder Organogelen) in anderen Zonen als den für die primären Eigenschaften nachhaltiger Freisetzung der Matrix verantwortlichen erfolgen. Beispielsweise können "einzelendige" Materialien alternative Reaktionsstellen an den Nichtmizellenenden aufweisen, die anschließend unter Bildung eines Gels reagieren können. Da eine matrixgesteuerte Arzneimittelabgabe eine Funktion von sowohl der Diffusion aus den Mizellen als auch des Matrixabbaus ist, kann eine Manipulation des makromolekularen Gerüsts ebenfalls den Matrixabbau steuern. Dies kann durch Stabilisierung hydrolytischer Gruppen durch deren chemische und physikalische Umgebung erfolgen (beispielsweise sind Makromere auf der Basis reverser PluronicTM-Gele stabiler als normale PluronicTM-Gele in wässriger Lösung). Es ist möglich, dass die erhöhte Hydrophobie der Umgebung der Lactidesterbindungen aufgrund dessen, dass der angrenzende Block eher PPO als PEO ist, die Hydrolyse der Bindung hemmt.

[0077] Alternativ und insbesondere in gelbildenden Zusammensetzungen können die vernetzenden reaktiven Gruppen oder biologisch abbaubaren Gruppen in hydrophilen Bereichen des Makromers sein, so dass die hydrophoben Domänen in den hydrophoben Bereichen nicht lokal vernetzt werden, während die Mizellen durch die Vernetzung des Materials immer noch stabilisiert sind, und insbesondere hydrophobe Abschnitte von Makromeren auf eine oder nur wenige verschiedene Mizellen sterisch beschränkt sind. In jedem dieser Fälle sind die hydrophoben Zonen nicht starr vernetzt, sondern mit Vernetzungen über die hydrophilen Blöcke, die sehr flexibel sein können, verbunden. Die hydrophoben Blöcke können daher über oder unter einer kritischen Temperatur assoziieren und bei einer Änderung der Temperatur dissoziieren. Dies ermöglicht beispielsweise sowohl eine wärmeempfindliche Gelbildung als auch eine wärmeempfindliche Variation der Arzneimitteldiffusionsrate.

[0078] Die Hydrogele können durch Einarbeiten einer Gruppe, wie ein Lactid, Glykolid oder eine andere, sich selbst abbauende Verknüpfung, so gestaltet sein, dass sie biologisch abbaubar sind. Alternativ ist dies nicht notwendig, wenn nichtgelierte Nanokügelchen gebildet werden, da diese klein genug sind, um durch Phagozytose entfernt zu werden. Eine Steuerung der Abgaberate von sowohl kleinen als auch großen Molekülen kann durch eine Steuerung der Hydrophobie der assoziierenden hydrophoben Domänen amphipathischer Hydrogele erhalten werden.

[0079] Die ein biologisch aktives Mittel enthaltenden vernetzten Mikrokügelchen können in entweder Gel- oder Dispersionsform in einer einzigen Stufe hergestellt werden. Zusätzlich zu Arzneimittelabgabeanwendungen ist das Verfahren für nichtmedizinische Verwendungszwecke, die die Abgabe von landwirtschaftlichen Materialien, wie Herbiziden und Pestiziden, umfassen, und zur Wasserbehandlung geeignet.

[0080] Die vorliegende Erfindung wird unter Bezug auf die folgenden nichtbeschränkenden Beispiele weiter verstanden.

Beispiel 1: Synthese und Thermoreaktivität von F127-(Lactat)6-acrylat

a) Synthese

[0081] F127-(Lactat)0-acrylat (nicht-lactatierte Kontrolle) (= F127A2) wurde durch Acrylatierung von 100 g Pluronic™ F127 (Polypropylenoxid-Polyethylenoxid-Blockcopolymer, BASF, Molekulargewicht 12000) ("F127") in wasserfreiem Toluol unter Verwendung von Triethylamin und Acryloylchlorid in einer Argonatmosphäre bei 60 °C während 10 min synthetisiert. Das heiße trübe Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat wurde zu einem großen Überschuss von Hexan gegeben. Das Monomer wurde durch Vakuumfiltration gewonnen und unter Vakuum zu einem konstanten Gewicht getrocknet.

[0082] F127-(Lactat)6-acrylat wurde wie im folgenden synthetisiert. F127 wurde unter Vakuum bei 100 °C während 4 h schmelzgetrocknet. D,L-Lactid (Boehringer Ingelheim) wurde unter Spülung mit Stickstoff zu der Schmelze gegeben, worauf Zinn(II)-octoat als Ringöffnungskatalysator folgte. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wurde die Schmelze in Toluol gelöst und in einem großen Überschuss Hexan ausgefällt. Die Acrylatierung von F127-(Lactat)6 wurde wie oben für die Acrylatierung von F127-(Lactat)0-acrylat beschrieben durchgeführt. Alle Makromonomere wurden durch NMR und HPLC charakterisiert.

[0083] Die Beziehung zwischen dem Macromer, dem thermisch reversiblen (physikalischen) Gel und dem irreversiblen (vernetzten) Gel ist in [Fig. 1](#) angegeben.

b) Ermittlung des Sol-Gel-Übergangs als Funktion von Konzentration und Temperatur

[0084] Die thermoreversible Gelbildung der wässrigen Lösungen der Makromonomere bei einer bestimmten Übergangstemperatur wurde aufgezeigt. Diese Übergangstemperatur wurde als Funktion der Temperatur und Konzentration aufgezeichnet. Die Ergebnisse zeigten, dass der Sol-Gel-Übergang durch den Einbau hydrophober Lactyleinheiten gesteuert werden kann.

[0085] Die Übergangstemperatur als Funktion der Konzentration wurde durch Herstellen von 20%-igen (Gew/V) wässrigen Lösungen von F127-(Lactat)0-acrylat und F127-(Lactat)6-acrylat als Stammlösungen bestimmt. 15%-ige (Gew/V), 12,5%-ige (Gew/V), 10%-ige (Gew/V) und 5%-ige (Gew/V) wässrige Makromonomerlösungen in Schraubkappenampullen wurden durch Verdünnungen der Stammlösungen hergestellt. Die Lösungen wurden sich bei 25 °C equilibrieren gelassen. Die Ampullen wurden umgedreht und bezüglich Flüssigkeitsfließen beobachtet. Die Konzentration, bei der kein Flüssigkeitsfließen beobachtet wurde, wurde aufgezeichnet (siehe Tabelle 1).

[0086] Die Übergangstemperatur als Funktion der Temperatur wurde durch Herstellen 10%-iger (Gew/V) wässriger Lösungen von F127-(Lactat)6-acrylat und F127-(Lactat)0-acrylat und Equilibrieren derselben bei Raumtemperatur bestimmt. (Die Konzentration der Lösungen sind % (Gew/V) in wässriger Lösung, falls nicht anders angegeben.) Die Probenampullen wurden in ein Bad mit kontrollierter Temperatur getaucht und das Flüssigkeitsfließen wurde bei verschiedenen Temperaturen beobachtet. Die Temperatur, bei der kein Flüssigkeitsfließen beobachtet wurde, wurde aufgezeichnet (siehe Tabelle 1).

TABELLE 1

Makromonomere	Sol-Gel-Übergang (% (Gew/V)) **	Sol-Gel-Übergang (°C) ***
F127-(Lactat) 0 - acrylat	30	40
F127-(Lactat) 6 - acrylat	10	25

** Sol-Gel-Übergang als Funktion der Konzentration (Temperatur 25 °C).

*** Sol-Gel-Übergang von 10%-igen (Gew/V) Lösungen als Funktion der Temperatur.

c) Polymerisation und Messung der Hydrogeldimensionen

[0087] Eine 10%-ige Lösung von F127-(Lactat)6-acrylat in PBS (phosphatgepufferter Kochsalzlösung) wurde unter Verwendung von langwelligem UV-Licht polymerisiert. Die Polymerisationen wurden in einer zylindrischen Kunststoffform durchgeführt. Darocur™ 2959 (Ciba Geigy) wurde als Photoinitiator verwendet. Das Hydrogel wurde die Gleichgewichtsquellung durch Eintauchen in PBS während 24 h bei Umgebungstemperatur erreichen gelassen. Die Änderung der Dimension des Hydrogels bei Temperaturen im Bereich von 0-50 °C wurde unter Verwendung von Schublehren ermittelt und ist in Figur 2 angegeben. Bei niedrigen Temperaturen können sich die hydrophoben PPO (Polypropylenoxid)-Segmente des Hydrogels auflösen und quellen und die Dimensionen des Gels erhöhen. Bei hohen Temperaturen können die PPO-Segmente hydrophob werden und zu mikromizellaren hydrophoben Domänen kollabieren, die Wasser ausschließen, was zu einer verringerten Quellung und kleineren Dimensionen führt.

d) Abbauprozesse

[0088] Hydrogele wurden unter Verwendung einer 10%-igen Makromonomerlösung wie im vorhergehenden angegeben hergestellt und der Hydrogelabbau wurde gravimetrisch in verschiedenen Zeitabständen überwacht. Die Experimente wurden bei 37 °C in PBS durchgeführt. Das photopolymerisierte Hydrogel auf Lactatbasis wurde in 22 Tagen (bei 37 °C in PBS) vollständig abgebaut.

[0089] Daher können die Makromere unter Bildung thermoreaktiver Hydrogele, die unter physiologischen Bedingungen abgebaut werden, photopolymerisiert werden.

[0090] Die Makromere und verwandte Materialien des Standes der Technik werden hierin in der Form XXX-LLAA angegeben, wobei XXX entweder ein Teil der Handelsbezeichnung einer Polymervorstufe ist (beispielsweise L81 für Pluronic™ L81-Poloxamer) oder sich auf eine andere Eigenschaft des Basispolymers bezieht (beispielsweise 8K für PEO von nominal 8000 Dalton). LL bezeichnet den terminalen Block, typischerweise einer abbaubaren Hydroxysäure (beispielsweise bezeichnet L5 einen Mittelwert von 5 Lactatresten pro Arm des Polymers), wobei L, G, C und TMC oder T für Lactat, Glykolat, epsilon-Caproat bzw. Trimethylencarbonat stehen. AA steht für eine terminale Gruppe; beispielsweise steht A für Acrylat, so dass A2 für 2 Acrylatendungen am Makromer insgesamt steht.

Beispiel 2: Dextransfreisetzung durch F127A2

[0091] Das nicht-abbaubare Material F127A2 wurde gemäß der obigen Beschreibung in Beispiel 1 ohne die Zugabe einer Hydroxysäure zu dem Pluronic™-Polymergerüst hergestellt. Dextran (mit Fluorescein markiert) eines Molekulargewichts von 71000 Dalton wurde mit einer Endkonzentration von 1 % mit F127A2 Makromer (Endkonzentration 10 % (Gew/V) in Wasser) gemischt und gemäß der Beschreibung in Beispiel 1 polymerisiert. Die Freisetzung von Dextran wurde durch Absorption im sichtbaren Bereich bestimmt. Die Freisetzungskinetiken wurden durch die Temperatur signifikant geändert, was in [Fig. 3](#) angegeben ist.

Beispiel 3: Synthese von Makromeren mit biologisch abbaubaren Verknüpfungsgruppen

[0092] Vier Monomerarten wurden durch die in Beispiel 1 beschriebenen allgemeinen Verfahren hergestellt, wobei jede etwa 4 Einheiten von jedem von vier verschiedenen biologisch abbaubaren Linkern der Bezeichnung L (Lactat), C (Caprolacton), G (Glykolid) und TMC (Trimethylencarbonat) enthielt. Parameter zur Synthese der wärmeempfindlichen Makromere sind in Tabelle 2 aufgelistet. Eigenschaften der charakterisierten Monomere sind in Tabelle 3 aufgelistet, wobei der Einbau eines biologisch abbaubaren Segments und einer Endgruppe durch HPLC und NMR umfasst wird und Mn durch GPC und NMR bestimmt wurde.

TABELLE 2

Verbin-dung	Moleku-lar-gewicht (g/mol)	PPO-Molekular-gewicht	PEO-Molekular-gewicht	Zufuhr-rate Mono-mer/Diol	Tempe-ratur °C/Dauer (h)	Aus-beute (g)
F127L4A2	12600	3780	8820	4	180-190/5	80,46
F127C4A2	12600	3780	8820	4	180-190/5	81,38
F127G4A2	12600	3780	8820	4	180-190/5	71,89
F127TMC42	12600	3780	8820	4	180-190/5	79,29

TABELLE 3

Macro-mono-mer	Einbau von biol. abbau-barem Segment (HPLC)	Einbau von biol. abbau-barem Segment (NMR)	End-grup-pen-einbau (HPLC)	End-grup-pen-einbau (NMR)	Mn GPC g/mol	Mn NMR g/mol	Mn erwar-tet g/mol
F127-L4A2	5,68 ± 0,01	5,58	2,09 ± 0,01	2,00	10800	11316	12998
F127-C4A2	5,39 ± 0,02	5,04	2,05 ± 0,02	2,31	10800	10804	12942
F127-G4A2	5,49 ± 0,02	5,45	2,09 ± 0,03	2,11	10000	13062	13166
F127-TMC4A2	-	3,26	2,08 ± 0,03	2,09	12100	NA	-

[0093] Die Monomere unterschieden sich im Hinblick auf deren Polymerisationsrate und Abbaurate. Die Photopolymerisationsprofile von langwelligem UV sind in [Fig. 4](#) angegeben. Die In-vitro-Abbauprofile der vernetzten Hydrogele sind in [Fig. 5](#) angegeben.

[0094] Die Makromere wiesen ähnliche Biokompatibilitätsprofile auf, die in [Fig. 6](#) angegeben sind, die durch den HFF-Zelladhäsionstest ermittelt wurden. In [Fig. 7](#) sind die Freisetzungsraten von fluoreszierendem Dextran bei 37 °C und 0 °C für ein Material des Standes der Technik (F127A2) und für Makromere mit abbaubaren hydrophoben Blöcken, die aus Lactid (F127L4A2), Glykolid (F127G4A2) und Caprolacton (F127C4A2) gebildet sind, angegeben. Ein längerer Zeitraum der Abgabe von quasi-nullter Ordnung nach dem Anfangsimpuls und eine unterschiedliche Differenz der Abgaberaten zwischen der niedrigeren und höheren Temperatur wird bei den Makromeren, die die abbaubaren Blöcke umfassen, im Vergleich zum Material des Standes der Technik erhalten. In [Fig. 8](#) sind die Übergangstemperaturen (für eine Volumenänderung und Änderung der Dextransfreisetzungsrate) als Funktion der Makromerkonzentration im Gel für die obigen Materialien und auch ein Material auf Trimethylencarbonatbasis (F127TMC4A2), ein "reverses" Meroxapolmaterial mit Lactid (25R8L4A2) und ein "normales" Material (F68L4A2) äquivalenter Hydrophobie angegeben.

[0095] Der HFF-Test wurde wie im folgenden durchgeführt:

a) Herstellung eines Gels

[0096] 0,5 g Testmaterial wurden in 4,5 ml Standardrekonstitutionslösung (Irgacure 1200 ppm, 3 % Pluronic F127) gelöst. Die Lösung wurde unter Verwendung eines 0,2-µm-Filters filtrationssterilisiert. In einer sterilen Kammer wurde ein Deckglas (18 mm^2) unter Verwendung von 70%-igen Ethanol sterilisiert und in eine 6-Vertiefungen-35-mm-Gewebekulturschale gegeben. 200 µl der sterilen Makromerlösung wurden auf einem sterilen Deckglas ausgebreitet. Die Lösung wurde dann mit langwelligem UV-Licht bestrahlt (Black Ray, 20 mW/cm², 1 min), wobei ein Gel gebildet wurde.

c) Herstellung einer Zellsuspension

[0097] Humane Vorhautfibroblasten(HFF)zellen wurden von ATCC gekauft. Die Zellen wurden bei der Passage 22-23 verwendet. HFF-Zellen wurden in einer Standardgewebekulturware in einer befeuchteten Atmosphäre, die 5 % CO₂ enthielt, kultiviert. Die Zellen wurden von dem Kulturkolben unter Verwendung von 3 ml Trypsin/EDTA-Lösung (0,05 %/0,53 mm) gelöst und zentrifugiert (2500 rpm, 3 min). Das Zellpellet wurde in Zellkulturmedium (DMEM + 10 % FCS) mit einer Konzentration von 250 000 Zellen/ml resuspendiert.

d) Zellhaftungstest

[0098] Die Gele wurden mit 3 ml DMEM (Dulbecco's Modified Eagles' Medium)-Lösung gewaschen und dann mit einer Zelldichte von 25000 Zellen/cm² ausgesät. Nach 18 h wurde die Geloberfläche und Gewebekulturpolystyroloberfläche unter einem Mikroskop betrachtet und photographiert. Die Gele wurden vom Deckglas abgetrennt und in eine neue Petrischale überführt. Die an den Gelen haftenden Zellen wurden unter Verwendung von 3 ml Trypsin/EDTA (0,05 %/0,53 mm)-Lösung gelöst. Ein Coultercounter wurde zur Bestimmung der Zeldichte verwendet.

Beispiel 4: Wirkungen der Hydrophobie der Verknüpfungsgruppe auf die Abgabe kleiner Moleküle

[0099] Mizellenbildende biologisch abbaubare Makromere, die einen nicht-wärmeempfindliche Kern umfassen, wurden synthetisiert und charakterisiert. Die Makromere erläuterten die Wirkungen der Hydrophobie auf das Abgabevermögen für kleine hydrophobe Moleküle. Die Makromere wurden durch Synthese von Copolymeren von PEG (Molekulargewicht 8000) mit verschiedenen Kombinationen von Polycaprolacton und Polyglykolat, die dann mit Acrylateinheiten überkappt wurden, gebildet. Die Strukturen sind in [Fig. 9](#) angegeben, wobei p die Zahl der Glykolsäuregruppen und q die Zahl der Caprolactongruppen ist. Die Hydrophobie der gemischten Hydroxysäureblöcke nimmt von A nach D zu. Die Fähigkeit dieser Monomere zur Solubilisierung von hydrophoben Modellarzneimitteln wurde durch eine Untersuchung der CMC durch die allmähliche Auflösung einer Molekülsonde, 1,6-Diphenyl-1,3,5-hexatrien (DPH), aufgezeigt.

[0100] Wirkung der Hydrophobie auf den Arzneimitteleinbau in Gele

a) Synthese von Monomeren

[0101] Die Molekülstrukturen der Monomere sind in [Fig. 9](#) angegeben. Polyethylenglykol 8000 (Union Carbide) wurde bei 100-110 °C unter Vakuum (10-15 mm Hg) 4-6 h schmelzgetrocknet. Caprolacton (vordestilliert, Aldrich) und Glykolid wurden in passenden Anteilen in ein Schlenk-Reaktionsgefäß gegeben und Zinn(II)-2-ethylhexanoat (Sigma) wurde als Ringöffnungskatalysator zugegeben. Die Reaktion wurde 4 h in einer inerten Atmosphäre bei 180 °C durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf 80 °C gekühlt, in Toluol gelöst, in Hexan ausgefällt und das Produkt wurde durch Vakuumfiltration gewonnen. Das Produkt wurde in Toluol erneut gelöst und durch Azeotropdestillation getrocknet.

[0102] Eine Acrylatierung wurde durch tropfenweise Zugabe eines 2-molaren Überschusses von Acryloylchlorid und Triethylamin unter Stickstoffspülung bei 65 °C während 1 h durchgeführt. Nebenproduksalte wurden durch Vakuumfiltration entfernt. Das Produkt wurde durch Ausfällung in einem großen Überschuss Hexan und anschließende Vakuumfiltration isoliert. Die Monomere wurden durch NMR auf einem Varian 300 MHz Kernresonanzspektrometer charakterisiert.

b) Bestimmung kritischer Mizellenkonzentrationen

[0103] Der hydrophobe Farbstoff 1,6-Diphenyl-1,3,5-hexatrien (Aldrich) (DPH), der bei der CMC aufgrund assoziativer Interaktionen verstärkte Extinktion (356 nm) zeigt, wurde bei dieser Untersuchung verwendet. Ale-

xandridis et al., Macromolecules, 27: 2414 (1994). Eine Stammlösung von DPH wurde in Methanol hergestellt (0,4 mM). Wässrige Monomerlösungen wurden durch Auflösen in PBS und Verdünnung zu den gewünschten Konzentrationen hergestellt. 10 µl der Farbstofflösung wurden zu jeder Ampulle mit Equilibrierung während mindestens 1 h gegeben. Die Absorptionsspektren der Polymer/Farbstoff/Wasser-Lösungen wurden im Bereich von 250-500 nm unter Verwendung eines Hitachi UV-VIS-Spektrometers aufgezeichnet.

c) Photopolymerisation

[0104] Die Photopolymerisation der Polymerlösungen wurde in Systemen mit sowohl sichtbarem als auch ultraviolettem Licht gemäß der Beschreibung in A. S. Sawhney et al., Macromolecules, 26: 581 (1993), und PCT WO 93/17669 von J. A.

[0105] Hubbell et al. durchgeführt.

d) In-vitro-Abbau

[0106] 200 µl einer 10%-igen Monomerlösung wurden UV-polymerisiert, wobei ein Gel gebildet wurde. Der Abbau der Hydrogele wurde bei 37 °C in PBS überwacht.

e) Ergebnisse

[0107] Bei der Synthese wurden hydrophobe Segmente der Monomere durch die Verwendung verschiedener Kombinationen von Caproat- und Glykolatverknüpfungen im Molekül geändert. Der kritische Mizellenbildungspunkt wurde aus der ersten Ableitung der Kurve von Absorption gegen Konzentration erhalten. Die Kurven sind in [Fig. 10](#) angegeben. Aus den Kurven ist offensichtlich, dass die Löslichkeit des Farbstoffs mit zunehmender Konzentration des Monomers erhöht wird. Die CMC-Werte während Aggregation und Polymerisation für verschiedene Monomere sind in Tabelle 4 aufgelistet.

TABELLE 4

Mono- mer	Kritische Mizellen- konzentration (%)	Gel*zeit Initiierung unter Verwendung von UV-Licht (s)	Gel**zeit Initiierung unter Verwen- dung von sichtbarem Licht (s)	Gesamt- abbau- zeit (Tage)
A	0,92	5,5 ± 0,4	8,9 ± 0,1	10
B	0,55	5,8 ± 0,1	8,2 ± 0,5	14
C	0,32	5,2 ± 0,2	9,8 ± 0,4	16
D	0,28	4,6 ± 0,1	10,4 ± 0,3	44

* 2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenon als UV-Initiator, langwelliges UV-Licht, Monomerkonzentration 20 %.

** Eosin, Triethanolamin-Initiierungssystem; grüne Lichtquelle, Monomerkonzentration 20 %.

[0108] Der CMC-Wert wird mit einer Zunahme des Caproatgehalts des Monomers verringert. Dies kann auf der festeren Aggregation der hydrophoben Caproateinheiten beruhen. Die rasche Gelbildungsfähigkeit dieser Monomere unter UV- und sichtbarem Licht ist in Tabelle 4 angegeben. Die Gelzeiten liegen im Bereich zwischen 4 und 12 s. Die photopolymerisierten Hydrogele werden unterwässrigen Bedingungen abgebaut. Die Abbaizeiten, d.h. die Zeiten bis zur im wesentlichen vollständigen Auflösung, variierten von 10 bis 44 Tagen, wobei sie mit dem Cap-Gly-Verhältnis zunahmen. Die raschen Gelbildungszeiten dieser Monomere, deren Fähigkeit zur Auflösung hydrophober gelöster Stoffe und deren gesteuerte Abbauraten machen sie zur hervorragenden Kandidaten für eine lokalisierte Arzneimittelabgabe.

Beispiel 5: Synthese von Makromeren, die Flüssigkristallphasen bilden

a) Synthese von Makromeren

[0109] P105L4A2-, P84L5A2- und T904L5A2-Makromere wurden durch Standardverfahren, allgemein gemäß der Beschreibung in Beispiel 1, ausgehend von Polymeren auf kommerzieller Basis (P105 PluronicTM-Poloxamer, T904 Tetronic vierarmiges, ionische Gruppen enthaltendes Poloxamer, P84 PluronicTM reverses Poloxamer oder Meroxapol) synthetisiert.

b) Charakterisierung optischer Wirkungen und Arzneimittelfreisetzungseigenschaften

[0110] Wässrige Lösungen wurden hergestellt und auf anomale optische Effekte ("Schlieren") ohne Vernetzung beobachtet. Die Freisetzungsraten eines Arzneimittels wurden beobachtet, wobei das Arzneimittel ein Molekulargewicht von etwa 500 D und wesentliche Wasserlöslichkeit sowie einen hydrophoben Bereich aufwies.

[0111] Die wässrigen Lösungen aller drei Makromere bildeten bei Konzentrationen von 55 % und höher bei Raumtemperatur "Schlieren"-artige Flüssigkristallphasen. Eine Temperaturuntersuchung der LC-Phasen zeigte, dass die LC-Phasen für P84L4A2 und T904L4A2 bei höheren Temperaturen als 30-35 °C nicht stabil sind. Die LC-Phase für diese zwei Polymere zeigt bei $T > 35$ °C "Phasentrennung" in zwei Phasen, wobei eine eine isotrope polymere Phase ist, die gegenüber Licht nicht transparent ist, und die andere eine andere Phase ist, die aus Wasser zu bestehen schien. Im Gegensatz dazu zeigt eine konzentrierte Lösung von P105L4A2 (75 % (Gew/V)) eine hoch anisotrope LC-Phase, die ihre Stabilität bis zu Temperaturen von 110 °C beibehält.

[0112] Wässrige Lösungen von P105L4R2 (in hohen Konzentrationen) bildeten eine stark anisotrope flüssigkristalline Phase (LC-Phase), die zu guter Arzneimitteleinfangwirkung zur Verlangsamung einer Freisetzung führt. Es wurde auch beobachtet, dass P94L5A2 und T904L5A2 signifikante Unterschiede der Selbstanordnungseigenschaften (LC) aufwiesen. Es ist möglich, dass das Arzneimittel in der stabilen, stark orientierten LC-Phase eines P105L4A2 Wasser-Systems eingefangen wird. P84L4A2 und T904L4R2 bilden LC-Phasen mit Wasser, doch sind diese Phasen über 30-35 °C nicht stabil. Bei höheren Temperaturen werden das Arzneimittel sowie ein Teil des Wassers aus den polymeren Domänen ausgeschlossen.

Beispiel 6. Behandlung von Verbrennungen

[0113] Die Makromonomere auf Pluronic-Poloxamerbasis, wie F127-TMC-Acrylat, weisen bei Temperaturen über 37 °C eine "pastenähnliche" Konsistenz und Fließeigenschaften bei niedrigen Temperaturen auf. Eine "Kühl" formulierte Lösung, die optional ein geeignetes Arzneimittel (beispielsweise ein Antibiotikum) enthält, wird auf eine Verbrennungsstelle gegossen, wobei sie sofortige Linderung bereitstellt. Bei Körpertemperaturen gelernt die Formulierung zu einer pastenähnlichen Konsistenz. Das Gel wird dann, vorzugsweise durch die Wirkung von Licht, an einem enthaltenen Photoinitiator vernetzt. Die Charakterisierung von photopolymerisierten Hydrogelen als Träger für therapeutische Materialien zur Beeinflussung der Wundheilung ist bei Sawhney et al., "The 21st Annual Meeting of the Society for Biomaterials", 18-22 März, 1995, San Francisco, CA, Abstract, dessen Offenbarung hier als Bezug aufgenommen ist, beschrieben.

[0114] Die Hydrogelschicht auf der Haut stellt eine transdermale Arzneimittelabgabe an der Verbrennungsstelle bereit, sie hält hohe Feuchtigkeitsgrade an stark verbrannten Stellen aufrecht, wodurch Dehydratation verhindert wird, haftet stark an dem geschädigten Gewebe und ist elastisch, wodurch Delamination und "Ablösen" der Hydrogelauflage verhindert werden; und absorbiert Exsudat von der Wunde. Nach einer geeigneten Zeitspanne, die durch die Natur der Auskleidungsgruppe gesteuert wird (Trimethylencarbonat in diesem Beispiel, was eine Verweildauer von über einer Woche ergibt), löst sich das Gel in Komponenten auf, die absorbierbar oder unschädlich sind. Es wurde in anderen Experimenten gezeigt, dass verwandte Gelformulierungen auf der Basis eines Polyethylenlykogelrüsts, wie das Material 8KL5A2 (d.h. PEO eines Molekulargewichts von 8000 mit 5 Lactatgruppen an jedem Ende, mit Acrylatgruppen am Ende), die Heilung von Wunden einer Biopsie voller Dicke bei Rattenhaut nicht verzögern. Das Pentablockpolymer F127-TMC-Acrylat von Beispiel 3 ist im Vergleich zur 5KL5A2-Triblockrezeptur auf Polyethylenlykobasis insofern verbessert, als es an der Verbrennungsstelle spontan gelernt und daher nicht die Tendenz eines Ablaufens von der Stelle, bevor es photovernetzt werden kann, besteht.

Beispiel 7: Verwendung hydrophober Makromere zur Verstärkung der Gewebehaftung

[0115] Die Verwendung von Makromeren, die eine oder mehrere hydrophobe Gruppen tragen, kann das Haf-ten eines Hydrogels an einem biologischen Material verbessern. Ein Makromer mit dieser Eigenschaft wurde synthetisiert. Das Basispolymer war ein Tetronic™ 4-armiges Polymer auf der Basis von Ethylenediamin, wobei jeder Arm ein PEG-PPO-PEG-Triblockcopolymer ist. Das Basispolymer wurde mit Lactid wie zuvor in Beispiel 1 beschrieben verlängert und dann mit etwa 2 mol Palmitoylchlorid pro mol Polymer überkappt, um etwa die Hälfte der Arme zu überkappen. Der Rest der Hydroxyle wurde mit Acryloylchlorid gemäß der Beschreibung in Beispiel 1 überkappt. Das erhaltene Makromer wurde in Wasser dispergiert und in Kontakt mit Gewebe polymerisiert, an dem es fest haftete.

Beispiel 8: Bildung von Mikrokügelchen

[0116] Biologisch abbaubare Makromere auf der Basis von Pluronic™, die wie oben beschrieben hergestellt wurden, beispielsweise die Materialien von Beispiel 3, bildeten in wässriger Lösung Mizellen mit einem CMC-Bereich im Bereich von etwa 1 bis 5 % (Gew/V). Nach der Photopolymerisation ist die Struktur der Mizelle im wesentlichen beibehalten.

Beispiel 9: Synthese von F127-Dimerisocyanat-F127-lactatacrylat

[0117] Zwei Moleküle eines Makromerdiols (Pluroinc F127) werden mit einem Molekül eines Diisocyanats gekoppelt (Dimerisocyanat), wobei höhere di- und trifunktionale Alkohole produziert werden, wobei Makromere mit hoher Elastizität, hoher Verteilbarkeit und hoher Gewebeadhäsion bereitgestellt werden.

[0118] Die folgenden Reagentien werden verwendet: Pluronic F127 (BASF Chargennummer WPM N 581B, Mn = 12200), Dimerisocyanat (DDI-1410, Henkel Chargennummer HL 20037, % NCO = 14,1 %) und Dibutylzinnndilaurat.

[0119] Synthese von F127-DDI-F127: 366 g Pluronic F127 wurden 4 h unter Vakuum auf 100 °C erhitzt, wobei eine Schmelze produziert wurde. DDI-1410 (8,94 g) und Dibutylzinnndilaurat (0,115 g) wurden zu der Schmelze gegeben (Schmelztemperatur 70 °C) und 4 h kräftig gerührt. Das Gemisch kristallisierte ohne weiteres, wenn es gekühlt wurde. Das Produkt war ein weißes wachsartiges kristallines Material. Theoretisches Molekulargewicht = 24 996 Dalton.

[0120] Synthese von F127-DDI-F127-Lactats-diol: 100 g F127-DDI-F127 wurden 4 h unter Vakuum bei 100 °C getrocknet. 4,67 g (D,L)-Lactid wurden unter Argonspülung in das Reaktionsgefäß eingetragen. Zinn(II)-2-ethylhexanoat (0,5 Mol-%) wurden zu der Reaktion gegeben. Die Schmelze wurde bei 150 °C unter Argon 4 h kräftig gerührt. Das Produkt wurde durch Ausfällung in Hexan und anschließende Filtration isoliert. Das Produkt war ein weißes kristallines flockiges Material.

[0121] Synthese von F127-DDI-F127-Lactat₅-acrylat: 100 g F127-DDI-F127-Lactat₅-diol wurden in ein 1000-ml-Dreihalsreaktionsgefäß eingetragen. 800 ml Toluol (Aldrich, 0,005 % Wassergehalt) wurden in den Kolben gegeben. 50-75 ml Toluol wurden als Azeotrop entfernt, um feuchtigkeitsfreie Reaktionsteilnehmer sicherzustellen. 2,427 ml vordestilliertes Triethylamin und anschließend 2,165 ml Acryloylchlorid wurden bei 65 °C zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Nach einer Reaktionszeit von 1 h wurde das trübe Reaktionsgemisch filtriert und durch Ausfällung in einen großen Überschuss Hexan als weißes Pulver isoliert. Das Produkt wurde durch Vakuumfiltration gewonnen und zu konstantem Gewicht getrocknet.

[0122] Die Molekulargewichtsbestimmung wurde durch NMR, IR durchgeführt. Es wurde ermittelt, dass das Produkt in Wasser löslich und durch sichtbares und UV-Licht vernetzbar war. Prozentuale Wasseraufnahme von vollständig gehärteten 10 % (Gew/Gew) Hydrogelen = 22,1 %. Für durch Photopolymerisation mit einer Konzentration von 10 % auf totem Rindergewebe gebildeten Hydrogelen wurde festgestellt, dass sie allgemein gut hafteten.

[0123] P105-DDI-P105-Lactatacrylat und L81-DDI-L81-Lactatacrylat wurden aus den jeweiligen Pluronic-Poloxamer-Ausgangsmaterialien (P105, L81) durch das oben beschriebene Verfahren synthetisiert. Diese Makromere waren in Wasser unlöslich. Sie wurden zur Verkapselung biologisch aktiver Moleküle in hydrophoben Matrices, um nachhaltige Arzneimittelfreisetzung zu erreichen, verwendet.

Beispiel 10: Synthese von F127-DDI-F127-Isophoronisocyanat

[0124] Die Synthese und Polymerisation eines Makromers, das ohne die Beteiligung einer Polymerisation freier Radikale vernetzt, wird aufgezeigt. 50 g F127-DDI-F127-Diol, das wie in Beispiel 9 hergestellt wurde, wurden in 100 ml Toluol in einem Dreihalsreaktionskolben gelöst. 90 ml Toluol wurden bei 100 °C unter Argon als Azeotrop abdestilliert. Der Kolben wurde 12 h bei 100 °C unter Vakuum (12 mm Hg) gehalten. Der Reaktionskolben wurden dann auf Raumtemperatur gekühlt und 200 ml trockenes Methylchlorid wurden zu dem Reaktionskolben gegeben. 0,445 g Isophoronisocyanat (Aldrich) wurde (in einem Bolus) zu dem Reaktionskolben bei etwa 30 °C gegeben. 0,15 g Dibutylzinnlaurat wurden zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei 30 °C unter Argon gerührt und in 1000 ml Hexan (EM Sciences) ausgefällt. Weiße Flocken wurden durch Vakuumfiltration gewonnen und mit 150 ml Hexan gespült. Das Produkt wurde in einem Vakuumofen zu konstantem Gewicht getrocknet. Die Charakterisierung durch NMR, IR zeigte die Synthese des erwarteten Materials.

[0125] Die Polymerisierbarkeit von F127-DDI-F127-Isophoronisocyanat wurde beurteilt. Partiell getrocknetes Produkt (0,16 g) wurde zu 1,44 g entionisiertem Wasser gegeben. Das Produkt bildete zunächst in Kontakt mit Wasser Blasen und löste sich dann über etwa 3 Tage unter Bildung einer viskosen Lösung. Zum Testen der Polymerisierbarkeit wurden 200 mg F127-DDI-F127-Isophoronisocyanatlösung von Polyethylenimin in Methylchlorid verwendet. Die Lösung wurde einige Sekunden kräftig gerührt. Ein gelatineartiges Produkt wurde beobachtet. Gelzeit: 5,9 s. Es wird angenommen, dass Polyethylenimin hämostatische Eigenschaften aufweist; diese Formulierung ist daher potentiell für eine topische Wundauflage geeignet. Ferner können aus den Materialien gebildete Strukturen als Arzneimitteldepots verwendet werden.

Beispiel 11: Wirkung der Hydrophobie auf die Arzneimittelfreisetzungskinetik für Massevorrichtungen

[0126] Makromere wurden synthetisiert, die einen breiten Bereich der Hydrophobie im Bereich von 0-90 % PPO-Gehalt aufwiesen. Alle Makromere wurden mit 15 % Makromerkonzentration getestet, außer denjenigen, deren PPO-Gehalt größer als 60 war, die pur verwendet wurden. [Fig. 13](#) zeigt die Freisetzungsraten eines kleinen Arzneimittels aus Gelen dieser Makromere. Bei 10 und 15 % Makromerbeladung (8KL10, Stand der Technik; 25R8L4S2, auf der Basis eines "reversen" Pluronic-Polymers) und einem PPO-Gehalt von weniger als 60 % zeigte die hydrophobe Partitionierung keine signifikante Wirkung auf die Verlängerung der Freisetzung eines kaum löslichen Arzneimittels von 500 Da. Vorrichtungen, die mit puren Makromeren hergestellt wurden, (PPO-Gehalt > 60 %; P84L5A2 und L81L5S2, die durch allgemeine Verfahren wie oben beschrieben synthetisiert wurden) zeigten eine signifikante Fähigkeit dieser stark hydrophoben dichten Makromere zur Verzögerung der Wasserpermeation und Arzneimittelauflösung. Im extremen Fall (L81L5A2; PPO-Gehalt = 90 %) zeigten die Freisetzungskinetiken eine Freisetzung erster Ordnung, wobei die Hälfte des Arzneimittels aus der Vorrichtung über 17 Tage freigesetzt wurde und der Rest aus der Vorrichtung über insgesamt 66 Tage eluiert wurde.

Beispiel 12: Wirkung der Polymerhydrophobie auf die Arzneimittelverteilbarkeit

[0127] Membranen konstanter Dicke wurden aus puren Makromeren von Beispiel 1 hergestellt und als Diffusionsbarriere in einer Dialysezelle mit zwei Abteilungen verwendet. Die [Fig. 14](#) und [Fig. 15](#) zeigen die Zunahme der Konzentration eines Arzneimittels von 500 Da auf der Rezeptorseite der Zelle über die Zeit. Die Berechnung des Diffusionskoeffizienten beruhte auf der folgenden Beziehung:

$$D = J/(A \cdot (\Delta C / \Delta x))$$

worin D der Diffusionskoeffizient ist, J der ermittelte Durchfluss ist, A die freigelegte Fläche des Films ist, ΔC der Konzentrationsgradient über den Film ist und Δx die durchschnittliche Filmdicke ist. Die Diffusionskoeffizienten für Makromere mit 50 % (P105L5A2) oder 90 % (L81L5A2) relativer hydrophober Domäne wurden als $1,6 \times 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{s}$ bzw. $5,63 \times 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{s}$ berechnet. Daher war die Diffusion in dem stärker hydrophoben Material schneller, was für ein Arzneimittel einer geringen Wasserlöslichkeit erwartet wurde.

Beispiel 13: Freisetzung von Tetracyclin und Taxol

[0128] Eine 30%-ige (Gew/Gew) Lösung von F127 Trimethylencarbonatacrylat (gemäß der Beschreibung in Beispiel 3) in phosphatgepufferter Kochsalzlösung, pH 7,4, wurde hergestellt. 3000 ppm Darocur (Ciba Geigy) wurden in die Lösungen als Photoinitiator eingearbeitet. Tetracyclin (freie Base, kristallin, F. W. 444,44) wurde in die Makromerlösung durch Equilibrierung während 12 h bei 37 °C eingearbeitet. Dann wurden 200 µl der

Lösung durch UV-Licht (10 W/cm^2 , volle Härtung) vernetzt. Die In-vitro-Freisetzung von Tetracyclin aus den $200 \mu\text{l}$ gehärtetem Gel nach kurzem Spülen wurde in 5 ml PBS, pH 7,4, 37°C , durchgeführt. Das PBS wurde täglich ausgetauscht, um "Senke" bedingungen sicherzustellen. Das Freisetzungsprofil ist in [Fig. 16](#) angegeben. Nach einem Anfangsstoß wurde Tetracyclin ruhig während nahezu einer Woche freigesetzt.

[0129] Taxol wurde durch ähnliche Verfahren in Gele eingearbeitet, wobei jedoch das grenzflächenaktive Mittel TweenTM zur Solubilisierung des Taxolkonzentrats verwendet wurde. Ein dem mit Tetracyclin beobachteten ähnlichen Freisetzungsmuster wurde beobachtet.

Beispiel 14: Urethanhaltige Makromere

[0130] PEO eines Molekulargewichts von 1450 wurde mit etwa 1 mol Lactid pro Ende unter Verwendung oben beschriebener Verfahren umgesetzt, wobei 1.4KL2 erhalten wurde. Das 1.4KL2 wurde in einen 100-ml-Kolben eingewogen (8,65 g) und 270 ml trockenes Toluol wurden zugegeben. Etwa 50 ml Toluol wurden abdestilliert, um verbliebenes Wasser als Azeotrop zu entfernen, und die Lösung wurde gekühlt. Dann wurden 0,858 g (825 μl) von kommerziellem 1,6-Hexan-diisocyanat zugegeben und ferner ein Tropfen Dibutylzinnindilaurat (etwa 0,02 g). Die Lösung hatte bei der Zugabe 60 Grad und erwärmt sich über etwa 10 min auf 70 Grad. Wärme wurde angewandt, um die Lösung bei etwa 75 Grad während etwa 3,5 h zu halten. NMR- und IR-Spektren bestätigten den Verbrauch des Diisocyanats und es wurde daher angenommen, dass die gebildete Lösung abwechselnde PEO- und Hexanblöcke enthielt, die durch Urethanverknüpfungen verknüpft waren und von Hydroxylen benötigt wurden. Dieses Material kann mit reaktiven Endgruppen, optional nach einer weiteren Verlängerung mit Hydroxysäuren überkappt werden, wobei ein reaktives Makromer gebildet wird. Die Urethanverknüpfungen und Hexanblöcke sind zur Förderung der Gewebehaftung vorhanden.

Patentansprüche

1. Makromer, das zur Bildung eines Gels fähig ist, wobei das Makromer mindestens vier kovalent verknüpfte Polymerblöcke umfasst, worin:
 - a) mindestens ein Polymerblock hydrophil ist und jeder hydrophile Polymerblock individuell eine Wasserlöslichkeit von mindestens 1 g/l aufweist;
 - b) mindestens zwei Blöcke so ausreichend hydrophob sind, dass eine Aggregation des Makromers unter Bildung von Micellen in einer wässrigen kontinuierlichen Phase bewirkt wird;
 - c) das Makromer mindestens eine vernetzbare Gruppe umfasst;
 - d) das Makromer mindestens einen wärmeempfindlichen Bereich derart umfasst, dass eine Lösung des Makromers zur thermoreversiblen Gelbildung, wobei sich das Gel beim Abkühlen verteilt, fähig ist und zur Gelbildung oder Vernetzung unter Bildung eines Hydrogels mit einem temperaturabhängigen Volumen fähig ist.
2. Makromer nach Anspruch 1, wobei die vernetzbaren Gruppen durch mindestens eine abbaubare Verknüpfung, die unter physiologischen Bedingungen abgebaut werden kann, getrennt sind.
3. Makromer nach Anspruch 1, wobei mindestens ein hydrophober Block von irgendeiner vernetzbaren Gruppe durch mindestens einen hydrophilen Block getrennt ist.
4. Makromer nach Anspruch 1, das insgesamt fünf kovalent verknüpfte Polymerblöcke umfasst.
5. Makromer nach Anspruch 1, wobei das Makromer mindestens zwei chemisch verschiedene hydrophobe Blöcke umfasst.
6. Lösung eines Makromers nach Anspruch 1, die ferner ein biologisch aktives Material umfasst.
7. Makromer nach Anspruch 1, wobei die Rate der Freisetzung eines in dem Hydrogel eingearbeiteten Arzneimittels vom Volumen des Hydrogels abhängig ist.
8. Makromer nach Anspruch 1, wobei das Makromer zu thermoreversibler Gelierung in einer wässrigen Lösung des Makromers mit einer Konzentration von mindestens 2 Gew.-% fähig ist und wobei die Gelertermperatur zwischen etwa 0°C und etwa 65°C liegt.
9. Makromer nach Anspruch 1, wobei das Makromer eine optisch anisotrope Phase bei einer Konzentration bei oder unter der maximalen Löslichkeit des Makromers in wässriger Lösung bei einer Temperatur zwischen etwa 0 und 65°C aufweist.

10. Makromer nach Anspruch 1, das ferner mindestens eine ionisch geladene Einheit, die kovalent an das Makromer gebunden ist, umfasst.

11. Makromer nach Anspruch 1, wobei das Makromer eine Phasenübergangstemperatur im Bereich von 0 bis 100 °C aufweist und wobei die Übergangstemperatur durch eine Eigenschaft beeinflusst wird, die aus der aus der ionischen Zusammensetzung einer wässrigen Lösung des Makromers und der Konzentration des Makromers in der wässrigen Lösung bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

12. Gemisch, das das Makromer nach Anspruch 1 und ein hydrophobes Material, das nicht kovalent mit dem Makromer assoziiert ist, umfasst.

13. Gemisch nach Anspruch 12, wobei das hydrophobe Material aus der Gruppe von einem Kohlenwasserstoff, einem Lipid, einer Fettsäure und einem Sterol ausgewählt ist.

14. Makromer nach Anspruch 1, wobei die vernetzbare Gruppe aus der Gruppe von einer ethylenisch ungesättigten Gruppe, einem Epoxid, einem Isocyanat, einem Isothiocyanat, einem Aldehyd, einem Amin, einer Sulfonsäure und einer Carbonsäure ausgewählt ist.

15. Makromer nach Anspruch 1, wobei die hydrophoben Blöcke gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe von Polypropylenoxid, Polybutylenoxid, hydrophoben gemischten Poly(alkylenoxiden) und Oligomeren von Hydroxysäuren, Lactonen, Aminosäuren, Anhydriden, Orthoestern, Phosphazenen und Phosphaten ausgewählt sind.

16. Makromer nach Anspruch 1, wobei die hydrophilen Blöcke gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe von Poly(ethylenglykol), Poly(ethylenoxid), Poly(vinylalkohol), Poly(vinylpyrrolidon), Poly(ethyloxazolin), Polysacchariden und Aminosäurepolymeren ausgewählt sind.

17. Makromer nach Anspruch 2, wobei die abbaubaren Verknüpfungsgruppen gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe von Poly(alpha-hydroxysäuren), Poly(aminosäuren), Poly(anhydriden), Poly(orthoestern), Poly(phosphazinen), Poly(phosphoestern) und Polylactonen ausgewählt sind.

18. Makromer nach Anspruch 1, wobei mindestens zwei hydrophobe Blöcke durch einen hydrophilen Block getrennt sind.

19. Makromer nach Anspruch 1, wobei jeder hydrophobe Block durch einen hydrophilen Block von einem anderen hydrophoben Block getrennt ist.

20. Makromer nach Anspruch 1, wobei das trockene Makromer mindestens etwa 10 Gew.-% Wasser absorbiert.

21. Makromer nach Anspruch 1, wobei das Molekulargewicht des Makromers mindestens 1000 Dalton beträgt.

22. Makromer nach Anspruch 1, wobei das Molekulargewicht des Makromers mindestens 2000 Dalton beträgt.

23. Makromer nach Anspruch 1, wobei das Molekulargewicht des Makromers mindestens 4000 Dalton beträgt.

24. Makromer nach Anspruch 1, das ferner mindestens zwei hydrophile Blöcke umfasst.

25. Makromer nach Anspruch 1, das in einem pharmazeutisch akzeptablen Träger bereitgestellt wird.

26. Makromer nach Anspruch 25, wobei das Makromer in einem zur parenteralen Verabreichung geeigneten Träger bereitgestellt wird.

27. Makromer nach Anspruch 1, wobei der wärmeempfindliche Bereich aus der Gruppe von Poloxameren, Meroxapolen, Poloxaminen, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylsäuren, Estern, Amiden, Cellulosen, Peptiden und Proteinen, Dextranen und anderen Polysacchariden, Polyalkylenoxiden und natürlichen Gummis ausgewählt ist.

28. Makromer nach Anspruch 1, wobei der wärmeempfindliche Bereich ein mit Oligolactateinheiten verlängertes Poloxamergerüst umfasst, wobei das Poloxamer-Lactat-Copolymer Acrylateinheiten als Enden aufweist.

29. Makromer nach Anspruch 1, wobei der wärmeempfindliche Bereich ein Acrylat-überkapptes, von Polyglykolid abgeleitetes Poloxamer mit etwa 30 % Polypropylenoxidengehalt umfasst.

30. Verwendung eines gelbildenden Makromers, das mindestens vier kovalent verknüpfte Polymerblöcke umfasst, worin

a) mindestens ein Block hydrophil ist;
b) jeder hydrophile Block individuell eine Wasserlöslichkeit von mindestens 1 g/l aufweist; und
c) mindestens zwei Blöcke so ausreichend hydrophob sind, dass sie unter Bildung von Micellen in einer wässrigen kontinuierlichen Phase aggregieren; und wobei das Makromer ferner mindestens eine vernetzbare Gruppe umfasst und das Makromer mindestens einen wärmeempfindlichen Bereich derart, dass eine Lösung des Makromers thermoreversibel zur Gelbildung fähig ist, wobei sich das Gel beim Abkühlen verteilt, umfasst und ferner zur Gelbildung oder Vernetzung unter Bildung eines Hydrogels mit einem temperaturabhängigen Volumen fähig ist, bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung eines medizinischen Zustands, wobei das Medikament zur Applikation einer wässrigen Lösung des Makromers auf Gewebe in vivo dient.

31. Verwendung nach Anspruch 30, wobei die wässrige Lösung eine Lösung oder Suspension eines biologisch aktiven Materials umfasst.

32. Verwendung nach Anspruch 30, wobei der medizinische Zustand eine Verbrennung oder Abtragung der Haut ist.

33. Verwendung nach Anspruch 30, wobei der medizinische Zustand ein durch einen chirurgischen Eingriff gestörtes Gewebe ist.

34. Verwendung nach Anspruch 33, wobei die Chirurgie eine Angioplastik ist.

35. Verwendung nach Anspruch 33, wobei die Chirurgie durch die Kanüle eines Trokars durchgeführt wird.

36. Verwendung nach Anspruch 30, wobei das Makromer ferner mindestens zwei hydrophile Blöcke umfasst.

37. Verwendung nach Anspruch 30, wobei das Makromer in einem pharmazeutisch akzeptablen Träger auf Gewebe appliziert wird.

38. Verwendung nach Anspruch 37, wobei das Makromer in einem pharmazeutisch akzeptablen Träger zur parenteralen Verabreichung bereitgestellt wird.

39. Zusammensetzung, die aus einer wässrigen Lösung des Makromers nach Anspruch 1 oder Gemischen derselben gebildet ist, wobei die vernetzbaren Gruppen kovalent verknüpft werden.

40. Zusammensetzung nach Anspruch 39, die ferner ein biologisch aktives Material umfasst.

41. Zusammensetzung nach Anspruch 40, wobei das biologisch aktive Material in einer Form bereitgestellt wird, die aus der Gruppe von Teilchen, Mikroteilchen, Prodrugkonjugaten und Liposomen ausgewählt ist.

42. Zusammensetzung nach Anspruch 39, wobei die Zusammensetzung zu Änderungen der Permeabilität als Reaktion auf eine oder mehrere Wirkungen, die aus der Gruppe von Änderungen von Temperatur, pH-Wert, Ionenstärke und Ionenzusammensetzung ausgewählt sind, fähig ist.

43. Zusammensetzung nach Anspruch 39, wobei die Zusammensetzung auf einer Oberfläche eines biologischen Gewebes ist.

44. Zusammensetzung nach Anspruch 39, wobei die Zusammensetzung auf einer Oberfläche einer medizinischen Vorrichtung ist.

45. Zusammensetzung nach Anspruch 39, wobei sich die Zusammensetzung zwischen gegenüberliegenden Oberflächen befindet, wodurch die Tendenz des Haftens der Oberflächen besteht.
46. Zusammensetzung nach Anspruch 39, wobei die Zusammensetzung ein Gel ist.
47. Zusammensetzung nach Anspruch 39, wobei die Zusammensetzung biologisch abbaubar ist.
48. Zusammensetzung nach Anspruch 43, wobei das biologische Gewebe Haut ist.
49. Zusammensetzung nach Anspruch 40, wobei die Zusammensetzung eine topische Wundauflage ist.
50. Zusammensetzung nach Anspruch 40, wobei die Zusammensetzung ein Arzneimitteldepot ist.
51. Zusammensetzung nach Anspruch 40, wobei das biologisch aktive Material in gesteuerter Weise aus der Zusammensetzung freisetzbar ist.
52. In-vitro-Verfahren zur Bildung einer Zusammensetzung auf einer Oberfläche, das die Applikation einer wässrigen Lösung eines Makromers nach Anspruch 1 oder von Gemischen derselben auf die Oberfläche umfasst.
53. Verfahren nach Anspruch 52, wobei die Oberfläche die Oberfläche einer medizinischen Vorrichtung ist.
54. Verfahren zur Steuerung der Zufuhrrate eines biologisch aktiven Materials, das das Mischen des aktiven Materials mit einer Lösung eines gelbildenden Makromers nach Anspruch 1 oder von Gemischen derselben und das kovalente Vernetzen des Makromers unter Bildung eines Gels umfasst, wobei mindestens zwei der Blöcke des Makromers hydrophob sind und mindestens zwei der Blöcke des Makromers hydrophil sind.
55. Verfahren nach Anspruch 54, wobei sich das vernetzte Gel im Hinblick auf die Permeabilität als Reaktion auf eine Wirkung, die aus der Gruppe von einer Änderung der Temperatur, einer Änderung der Ionenkonzentration und einer Änderung des pH-Werts ausgewählt ist, ändert.
56. Verfahren nach Anspruch 54, wobei mindestens ein hydrophober Block in wässriger Lösung unter Bildung einer hydrophoben Domäne aggregiert.
57. Verfahren nach Anspruch 56, wobei die Hydrophobie der Domäne durch Wahl der Hydrophobie des Blocks gesteuert wird.
58. Verfahren nach Anspruch 56, wobei die Hydrophobie der Domäne durch Zugabe hydrophober Materialien zu der gelbildenden Makromerlösung gesteuert wird.
59. Verfahren nach Anspruch 54, wobei das aktive Material in der Form eines Mikroteilchens vorliegt.
60. Verfahren nach Anspruch 54, wobei das Gel nach der Vernetzung ein Mikroteilchen bildet.

Es folgen 8 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

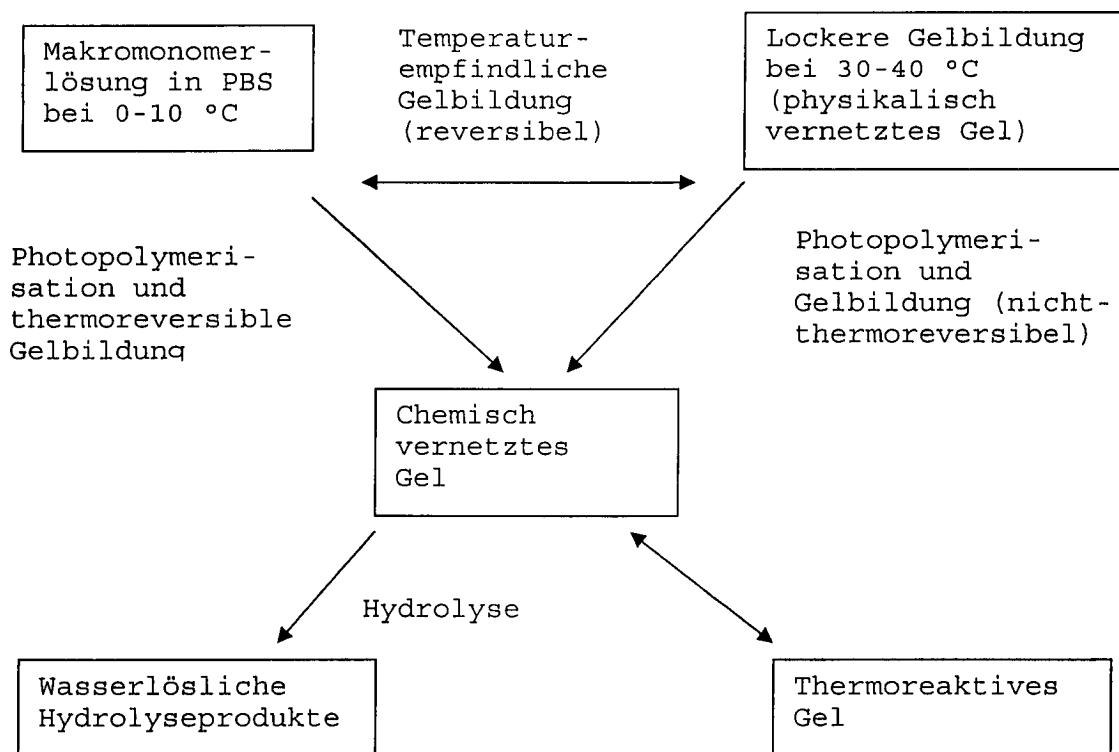


FIG. 1

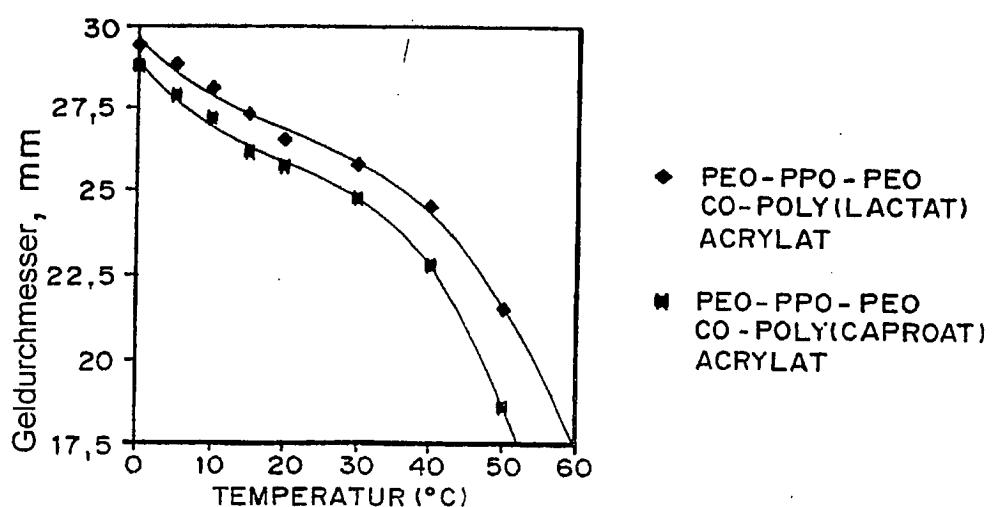


FIG. 2

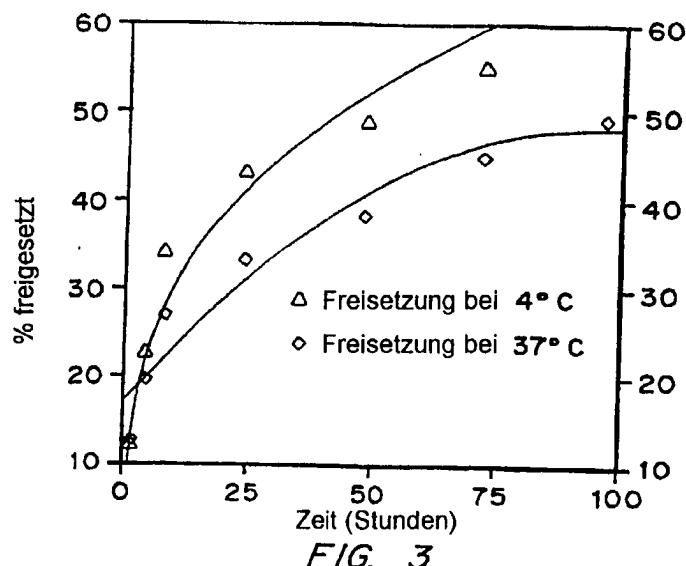


FIG. 3

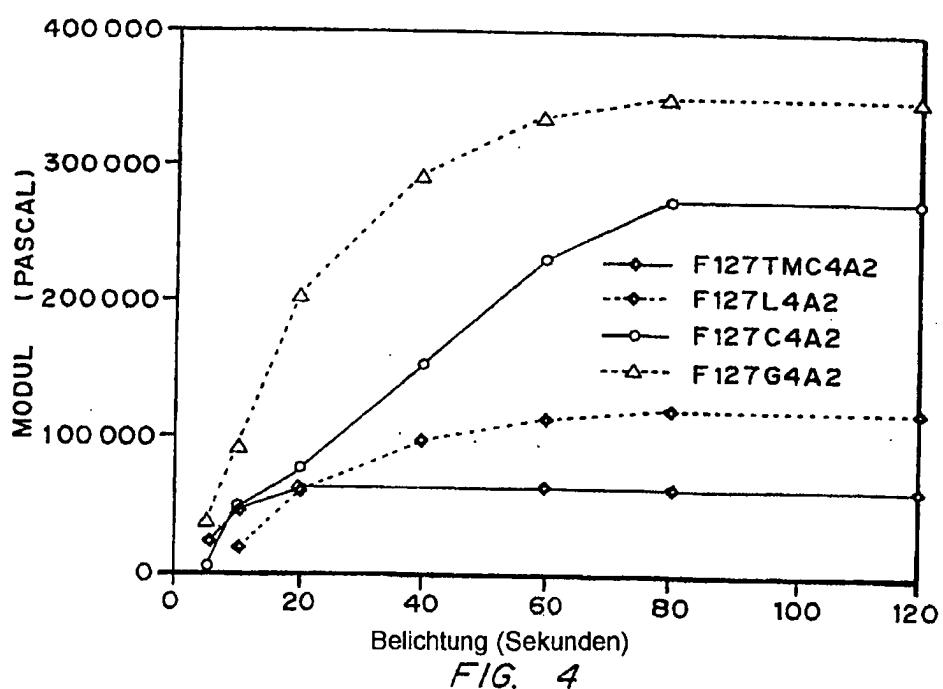


FIG. 4

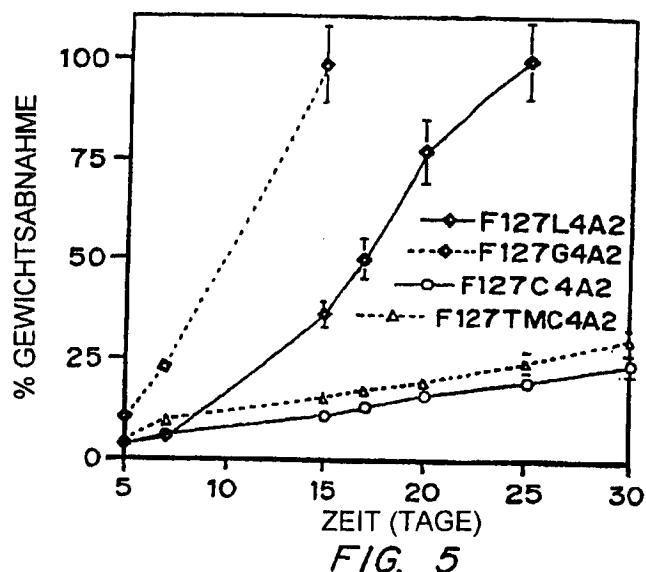


FIG. 5

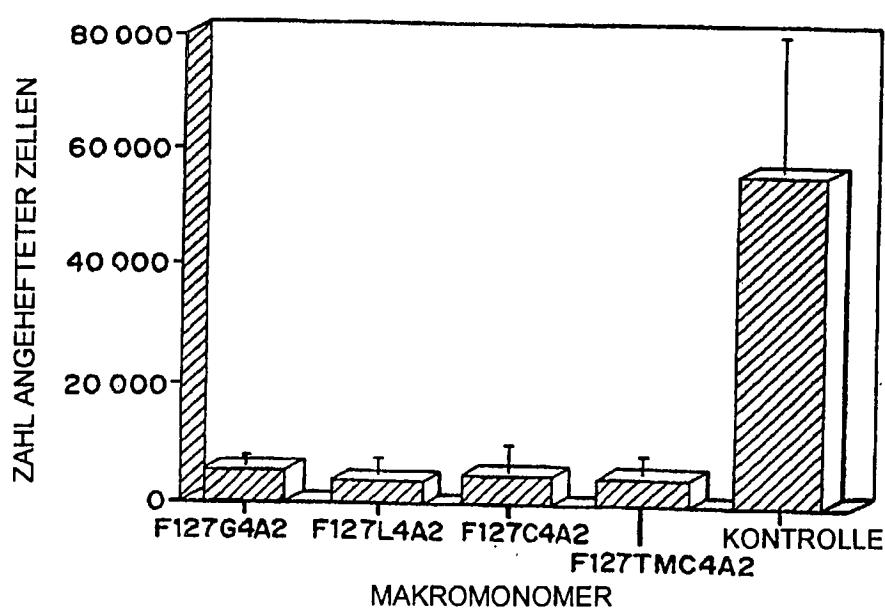


FIG. 6

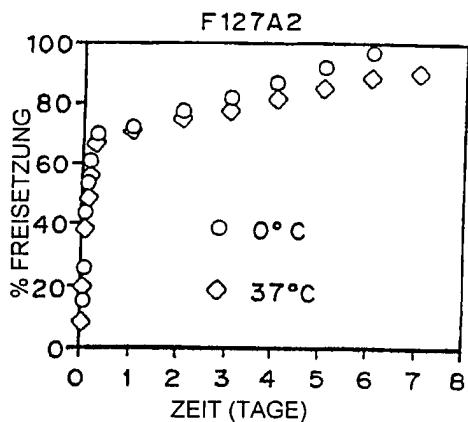


FIG. 7a

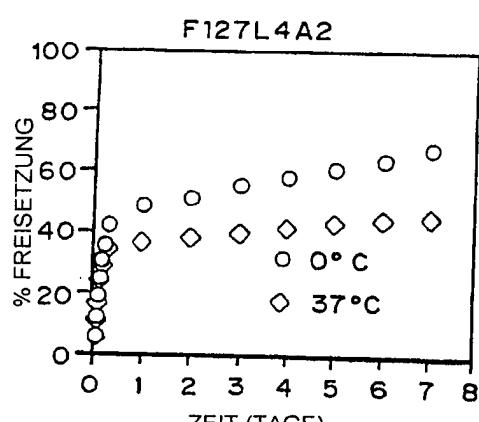


FIG. 7b

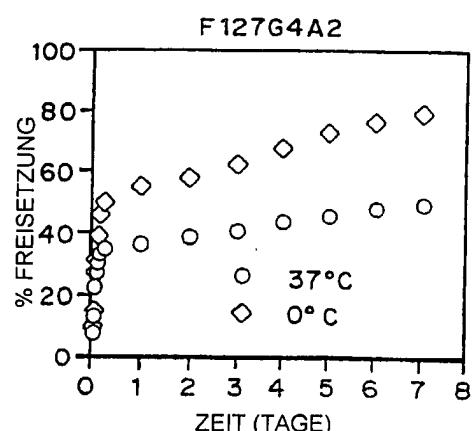


FIG. 7c

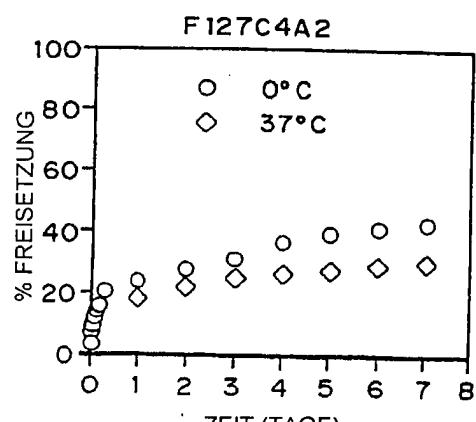


FIG. 7d

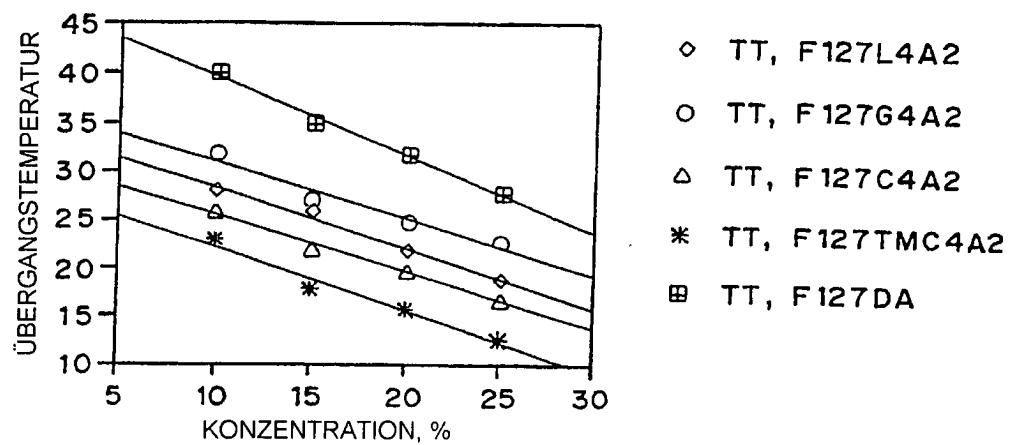


FIG. 8a

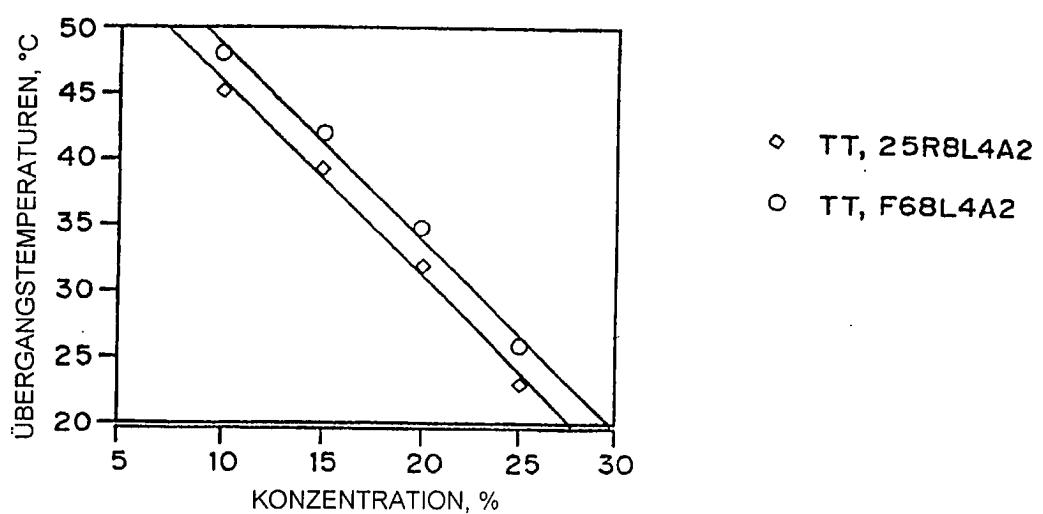
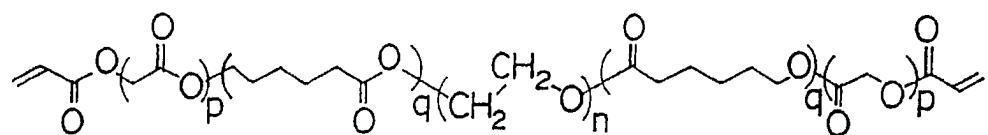


FIG. 8b



PEG-Caproat-Glykolat-Acrylat, $n = 182$

Monomer A: $p = 4, q = 1$; Monomer B: $p = 3, q = 2$;

Monomer C: $p = 2, q = 3$; Monomer D: $p = 1, q = 4$

p und q sind statistisch verteilt

Struktur von Makromonomeren

FIG. 9

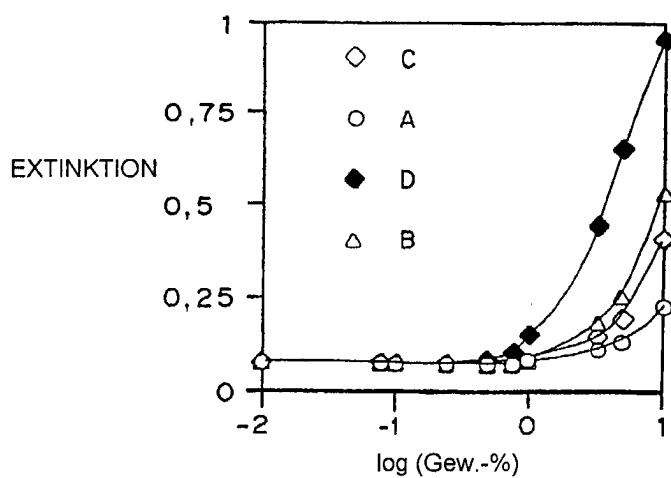


FIG. 10

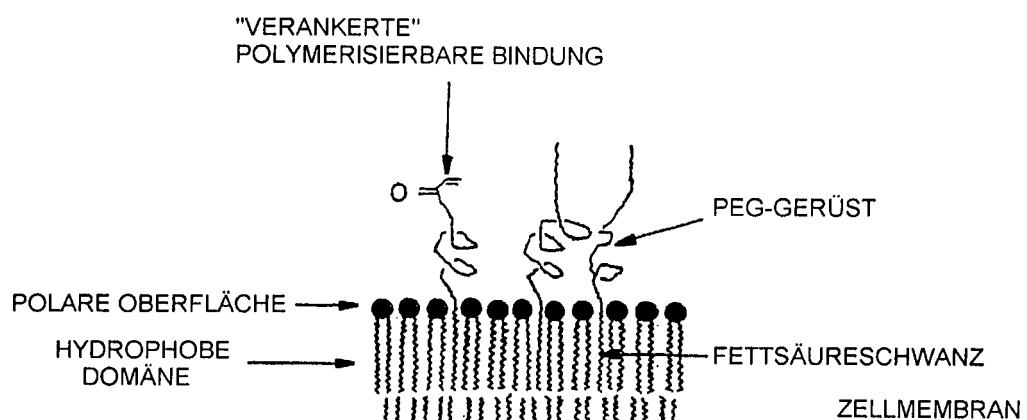


FIG. 11

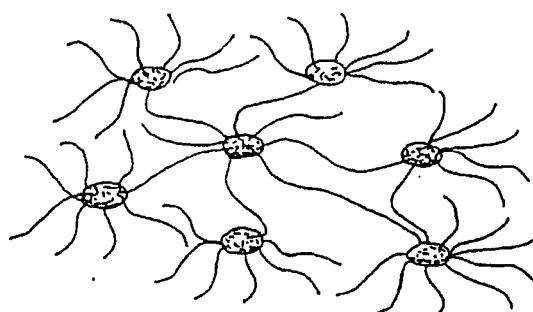


FIG. 12

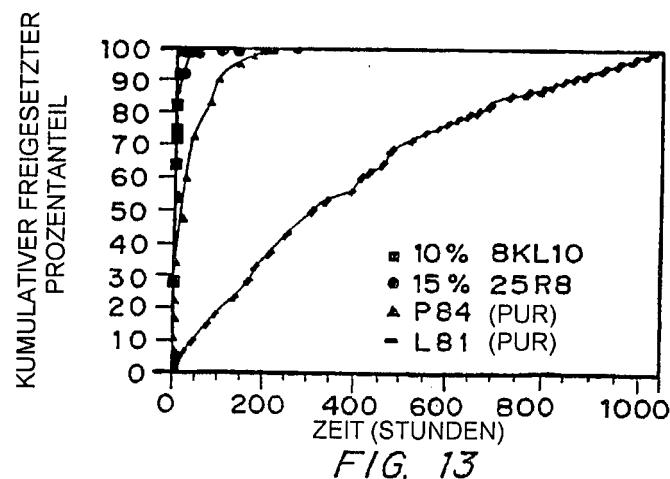


FIG. 13

