



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 697 20 479 T2 2004.03.04

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 927 053 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 697 20 479.0

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US97/15262

(96) Europäisches Aktenzeichen: 97 940 692.3

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 98/008550

(86) PCT-Anmeldetag: 14.08.1997

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 05.03.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 07.07.1999

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 02.04.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 04.03.2004

(51) Int Cl.⁷: A61L 27/00

A61L 31/00, A01K 1/015, A61P 17/02

(30) Unionspriorität:

704852 27.08.1996 US
903674 31.07.1997 US

(73) Patentinhaber:

Fusion Medical Technologies, Inc., Mountain View,
Calif., US

(74) Vertreter:

Schwabe, Sandmair, Marx, 81677 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

BE, CH, DE, ES, FR, GB, IE, IT, LI, NL

(72) Erfinder:

WALLACE, G., Donald, Menlo Park, US; REICH, J.,
Cary, Los Gatos, US; SHARGILL, S., Narinder,
Dublin, US; VEGA, Felix, San Francisco, US;
OSAWA, Edward, A., San Francisco, US

(54) Bezeichnung: FRAGMENTIERTE POLYMERE HYDROGELE ZUR VERHINDERUNG VON GEWEBEVERKLE-
BUNG UND IHRE HERSTELLUNG

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 eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

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

Beschreibung**Gebiet der Erfindung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein vernetzte polymere Zusammensetzungen und deren Anwendung zur Vermeidung von Gewebeadhäsionen und anderen Zwecken. Gewebeadhäsionen treten häufig nach Operationen auf und können zur Beeinträchtigung der chirurgischen Ergebnisse führen oder dazu beitragen und postoperative Komplikationen nach sich ziehen. Gewebeadhäsionen können aufgrund von ungewolltem oder überschüssigem Narbengewebe herrühren und in verschiedenen Körperregionen auftreten, unter Anderem bei pelvinen, abdominalen, spinalen, sehnigen, ophthalmischen, urinären, thorakalen und kardiovaskulären Geweben; sie entstehen, wenn normale Gewebebindungen zu Oberflächen von inneren Organen bei der Operation traumatisiert oder beschädigt wurden. Bei solchen Adhäsionen können Organe untereinander oder mit anderen Körperteilen verbunden werden, die normalerweise getrennt sind. Für die Behandlung von Adhäsionen können zusätzliche Operationen notwendig sein, mit den entsprechenden Mehrkosten, aber auch Risiken und/oder Beschwerden für den Patienten.

[0002] Von besonderer Bedeutung ist für die vorliegende Anwendung, dass Gewebeadhäsionen häufig nach Rückenmarksoperationen auftreten, und zwar aufgrund der Bildung von Narbengewebe zwischen den Rückenmarksnerven und angrenzendem darunter liegendem Gewebe. Durch solche Narbengewebsbildung können die Nervenwurzeln zusammengedrückt werden, mit entsprechenden neuralen Komplikationen wie anhaltenden Kreuzschmerzen und Ischias. Zurzeit muss peridurales Narbengewebe mit zusätzlichen Operationen behandelt werden.

[0003] Zahlreiche Methoden und Materialien wurden vorgeschlagen, um postoperative Adhäsionen zu minimieren oder zu beseitigen. Eine Möglichkeit besteht darin, Sperrmaterialien wie Metalle, Polymere und natürliche Stoffe über der Zielstelle aufzubringen. Ein gewobenes Material aus regenerierter Zellulose für diesen Zweck wird derzeit von Johnson & Johnson unter dem Markennamen Interceed® vertrieben. Dieses Produkt passt sich jedoch nicht gut dem unterliegenden Gewebe an. Andere polymere Materialien, die für diesen Zweck getestet wurden, sind Nylon, Cellophan, PTFE, Polyethylen, Siloxan, Elastomere und Polylactid-Copolymerfolien. Viele dieser Materialien sind nicht biologisch abbaubar und verbleiben im Körper, mit unvorhersehbaren und potentiell unerwünschten Folgen.

[0004] Die Verminderung und Beseitigung von postoperativen Spinaladhäsionen waren besonders problematisch. Eine Reihe von dauerhaft implantierbaren Vorrichtungen wurde vorgeschlagen, etwa jene in den Patenten US-A-5,437,672 und US-A-4,013,078. Die Verwendung von dauerhaften Implantaten ist jedoch nicht wünschenswert. Die Verwendung von resorbierbaren Sperren und Folien wurde auch vorgeschlagen. Das Platzieren solcher Sperren und Folien war allerdings ebenfalls problematisch. Die Bereiche zwischen angrenzenden Wirbeln sind schwer zugänglich, so dass sich Sperren und Folien nur unter großen Schwierigkeiten sauber platzieren und immobilisieren lassen. Auch die Verwendung von nicht-festen antiadhäsiven Materialien ist problematisch, da diese ausreichend flüssig sein müssen, um in die behandelten Bereiche einzudringen und sich an diese anzupassen; andererseits müssen diese Materialien möglichst viskos und beständig sein, damit sie bis zur Ausheilung des Gewebes am Anwendungsplatz verbleiben. Diese Ziele müssen außerdem in einem ausgewogenen Verhältnis zur Biokompatibilität und zum Resorptionsverhalten der antiadhäsiven Zusammensetzungen stehen.

[0005] Aus diesen Gründen wäre es wünschenswert, verbesserte Zusammensetzungen, Methoden und Artikel zur Verfügung zu stellen, die die Bildung von Gewebeadhäsionen nach Operationen und anderen Traumata hemmen. Im Besonderen wäre es wünschenswert, Zusammensetzungen und Methoden zur Anwendung solcher Zusammensetzungen *in vivo* zur Verfügung zu stellen, mit denen sich peridurale Adhäsionen nach Laminektomien oder anderen chirurgischen Eingriffen an der Wirbelsäule verhindern oder hemmen lassen. Des Weiteren wäre es wünschenswert, wenn solche Zusammensetzungen nützlich wären zur Vermeidung oder Hemmung von Adhäsionen in anderen Körperteilen und für andere *in-vivo*-Zwecke, etwa als Füllstoff für Gewebehöhlräume, die beispielsweise von Biopsien oder anderen stumpfen Gewebetraumata herrühren, als Füllstoff für Implantate, beispielsweise Brustimplantate, zum Verschließen bzw. zum Blutstillen bei perkutanen Penetrationen und zum Ausfüllen und Ergänzen von anderen begrenzten Bereichen im Patientenkörper. Darüber hinaus sollten die Zusammensetzungen und Methoden der vorliegenden Erfindung so anzupassen sein, dass Medikamente und andere biologisch aktive Substanzen an Gewebeoberflächen, die an den Implantationsort angrenzen, abgegeben werden können. Zumindest einige dieser Ziele werden durch die im Folgenden beschriebenen Ausführungsformen der Erfindung in der vorliegenden Anmeldung erreicht.

Beschreibung der Hintergrundtechnik

[0006] Sperrfolien und Materialien für die Vermeidung oder Hemmung von spinalen und anderen Adhäsionen sind beschrieben in den Patenten US-A-5,350,173, 5,140,016, 5,135,751, 5,134,229, 5,126,141, 5,080,893,

5,017,229, 5,007,916, den PCT-Veröffentlichungen WO 95/21354, WO 92/15747, WO 86/00912 und Boyers et al. (1988) Fert. Ster. 49: 1066–1070. Die Patente US-A-5,437,672 und US-A-4,013,078 beschreiben jeweils intervertebrale Schutzvorrichtungen, die als permanente Implantate entlang der Wirbelsäule des Patienten verbleiben.

[0007] Kollagen und andere polymere Ppropfe zum Verschließen von perkutanen Penetrationen, wie etwa durch Eingriff in die Femoralarterie entstandene Gewebehänen, sind in einer Reihe von Patenten beschrieben, einschließlich US-A-5,540,715, 5,531,759, 5,478,352, 5,275,616, 5,192,300, 5,108,421 und 5,061,274.

[0008] Kollagenhaltige Zusammensetzungen, deren physikalische Eigenschaften durch mechanisches Aufspalten verändert wurden, sind in den Patenten US-A-5,428,024, 5,352,715 und 5,204,382 beschrieben. Diese Patente beziehen sich im Allgemeinen auf fibrilläre und unlösliche Kollagene. Eine injizierbare Kollagenzusammensetzung ist im Patent US-A-4,803,075 beschrieben. Eine injizierbare Knochen-Knorpelzusammensetzung ist im Patent US-A-5,516,532 beschrieben. Eine kollagenbasierte Abgabematrix, die Trockenpartikel im Größenbereich von 5 µm bis 850 µm umfasst, in Wasser suspendierbar ist und eine bestimmte Oberflächenladungsdichte aufweist, ist in WO 96/39159 beschrieben. Eine Kollagenzubereitung mit Partikelgrößen von 1 µm bis 50 µm, nützlich als Aerosolspray zur Schaffung von Wundverbänden, ist im Patent US-A-5,196,185 beschrieben.

[0009] Ein polymeres, nicht-auswaschbares Hydrogel, das vernetzt und mit einer Spritze injiziert werden kann, ist in WO 96/06883 beschrieben. Ein Polyoxyalkylen-Polymer zur Adhäsionshemmung ist im Patent US-A-5,126,141 beschrieben.

[0010] Die folgenden anhängigen Anmeldungen, die dem Zessionar der vorliegenden Anmeldung erteilt wurden, behandeln verwandte Themen: US-A-6,063,161, US-A-6,066,061, US-A-5,791,357, WO-A-97/29715, WO-A-97/17024, WO-A-97/17025, WO-A-97/17023 und EP-A-901345. Die vollständigen Offenbarungen dieser Anmeldungen werden hiermit durch Bezug in diese Anmeldung aufgenommen.

[0011] EP-A-376931 offenbart eine Methode zur Herstellung membranöser Kollagenmaterialien, deren physikalische Eigenschaften zum Reparieren verschiedener Strukturen geeignet sind.

[0012] WO-A-86/00912 offenbart ein adhäsionshemmendes Gel, das typischerweise als Folie angewendet wird. Stücke des Gels können bei der Operation in ein Interstitium zwischen den zu trennenden Geweben eingebracht werden; alternativ kann auch gequollenes Gel in aufgespaltener Form an die Stelle injiziert werden, wo Adhäsionshemmung erforderlich ist.

[0013] Aspekte der Erfindung sind in den unabhängigen Ansprüchen dargelegt.

[0014] Die vorliegende Erfindung stellt verbesserte biokompatible polymere Zusammensetzungen und Methoden zur Anwendung solcher Zusammensetzungen an Zielstellen des Patientenkörpers zur Verfügung. Die Methoden und Zusammensetzungen erweisen sich als besonders nützlich bei der Vermeidung oder Hemmung von Gewebeadhäsionen, etwa von spinalen Gewebeadhäsionen nach Operationen und bei traumatischen Verletzungen. Darüber hinaus können die Methoden und Zusammensetzungen auch Anwendung beim Stillen oder Hemmen von Blutungen finden (Hämostase), vor allem in Verbindung mit einem geeigneten Blutstillungsmittel, etwa Thrombin, Fibrinogen, Gerinnungsfaktoren und dergleichen. Des Weiteren sind die Zusammensetzungen nützlich zur Ergänzung von Geweben, insbesondere zum Ausfüllen von weichen und harten Gewebebereichen; dies betrifft Hohlräume, Tracten, Körperhöhlen etc. in Muskel-, Haut- oder Epithelgewebe, Bindegewebe oder Stützgewebe, Nervengewebe, ophthämisches oder anderes Gewebe von Sinnesorganen, vaskuläres und kardiales Gewebe, gastrointestinale Organe und Gewebe, Pleura- und andere Lungengewebe, Nieren, endokrine Drüsen, männliche und weibliche Fortpflanzungsorgane, adipöses Gewebe, Leber, Bauchspeicheldrüse, Lymphe, Knorpel, Knochen sowie orales und mukosales Gewebe. Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sind außerdem nützlich zum Ausfüllen von weichen implantierbaren Vorrichtungen wie Brustimplantaten, wo das Material durch eine impermeable Zell-/Enzymsperrre oder -deckschicht vor Abbau geschützt wird. Die Zusammensetzungen sind auch für andere Methoden nützlich, bei denen ein begrenzter Raum mit einem biokompatiblen und resorbierbaren polymeren Material gefüllt werden soll. Zusätzlich lassen sich die Zusammensetzungen mit Medikamenten und anderen biologisch aktiven Substanzen kombinieren, wobei die Medikamente an der Zielstelle mit der Zeit freigesetzt werden.

[0015] Die erfindungsgemäßem Zusammensetzungen umfassen ein molekulares, vernetztes Hydrogel, das resorbierbar ist und kleine Untereinheiten umfasst, die durch ihre Größe und andere physikalische Eigenschaften die Fließfähigkeit des Gels erhöhen (z. B. zum Extrudieren durch eine Spritze) und die Fähigkeit des Gels verbessern, in Bereiche auf oder in Geweben zu fließen und sich daran anzupassen, darunter Gewebeoberflächen und definierte Hohlräume, z. B. intravertebrale Räume, Gewebehohlräume, Löcher, Taschen und dergleichen. Im Besonderen ist die Größe der Untereinheiten so bemessen, dass diese fließfähig werden, wenn sie Belastungen oberhalb eines Schwellenwerts ausgesetzt sind, beispielsweise wenn sie durch eine Öffnung oder eine Kanüle extrudiert oder mit einem Spatel oder dergleichen auf eine Anwendungsregion aufgetragen werden. Die Schwellenbelastungen liegen typischerweise im Bereich von 3×10^4 Pa bis 5×10^5 Pa. Unterhalb der Schwellenbelastung bleiben die Zusammensetzungen jedoch normalerweise immobil.

[0016] Die Zusammensetzungen können trocken oder teilweise bzw. vollständig hydratisiert vorliegen; je

nach Hydratisierungsgrad liegt die Quellung zwischen 0% und 100%. Vollständig hydratisiertes Material absorbiert zwischen etwa 400 Gew.-% bis etwa 1300 Gew.% Wasser oder wässrige Pufferlösung, was einer nominalen Zunahme des Durchmessers oder der Breite eines einzelnen Untereinheitspartikels im Bereich von ungefähr 50% bis ungefähr 500% entspricht, normalerweise von ungefähr 50% bis ungefähr 250%. Demnach bestimmt die Größe der Partikel im trockenen pulverförmigen Ausgangsmaterial (vor der Hydratisierung) die Größe der teilweise oder vollständig hydratisierten Untereinheiten (abhängig von weiter unten beschriebenen Faktoren). Es folgen exemplarische und bevorzugte Größenbereiche für die Trockenpartikel und die vollständig hydratisierten Untereinheiten:

Partikel-/Untereinheitsgrößen

	Exemplarischer Bereich	Bevorzugter Bereich
Trockenpartikel	0,01 mm - 1,5 mm	0,05 mm - 1 mm

Vollständig hydratisierte Hydrogel-Untereinheit	0,05 mm - 3 mm	0,25 mm - 1,5 mm
---	----------------	------------------

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen liegen normalerweise in Form eines Trockenpulvers, eines teilweise hydratisierten Gels oder eines vollständig hydratisierten Gels vor. Das Trockenpulver (mit einem Feuchtigkeitsgehalt von unter 20 Gew.-%) eignet sich als Ausgangsmaterial zur Zubereitung von Hydrogelen, wie weiter unten beschrieben. Die teilweise hydratisierten Gele, mit einem typischen Hydratisierungsgrad von 50% bis 80%, sind für Anwendungen geeignet, bei denen das Material an einer feuchten Zielstelle weiter quellen soll, beispielsweise in einem Gewebehohlraum. Die vollständig hydratisierten Formen sind für Anwendungen geeignet, bei denen Quellung *in situ* nicht erwünscht ist, wie etwa in der Wirbelsäule und anderen Bereichen, wo Nerven und andere empfindliche Strukturen vorliegen.

[0017] Die Größen der Untereinheiten lassen sich auf verschiedene Weisen einstellen. Beispielsweise kann ein vernetztes Hydrogel mit Abmessungen oberhalb des Zielbereichs (wie unten definiert) während der Herstellung an mehreren Stellen mechanisch aufgespalten werden. Im Speziellen kann das Aufspalten der Zusammensetzung erfolgen (1) vor oder nach der Vernetzung eines polymeren Ausgangsmaterials und (2) vor oder nach der Hydratisierung des vernetzten oder nicht-vernetzten polymeren Ausgangsmaterials, z. B. als vollständig oder teilweise hydratisiertes Material oder als Trockenpartikelpulver. Der Begriff „trocken“ bedeutet, dass der Feuchtigkeitsgehalt ausreichend niedrig ist, typischerweise unter 20 Gew.-% Wasser, so dass das Pulver rieselfähig ist und die Partikel nicht verklumpen. Der Begriff „hydratisiert“ bedeutet, dass der Feuchtigkeitsgehalt ausreichend hoch ist, typischerweise über 50% des Gleichgewichthydratisierungsgrads, normalerweise im Bereich von 80% bis 95% des Gleichgewichthydratisierungsgrads, so dass sich das Material wie ein Hydrogel verhält.

[0018] Mechanisches Aufspalten des Polymermaterials im Trockenzustand wird bevorzugt, wenn die Partikelgröße und/oder die Verteilung der Partikelgrößen gesteuert werden soll. Die Zerkleinerung der Trockenpartikel lässt sich leichter steuern als die der hydratisierten Hydrogelmaterialien; die Größe der entstehenden Partikel lässt sich somit besser einstellen. Demgegenüber ist das mechanische Aufspalten des hydratisierten, vernetzten Hydrogels normalerweise leichter durchzuführen und erfordert weniger Schritte als das Zerkleinern eines trockenen polymeren Ausgangsmaterials. So kann das Aufspalten der hydratisierten Gele bevorzugt sein, wenn die resultierende Größe bzw. die Größenverteilung der Untereinheiten nicht kritisch ist.

[0019] Bei einem ersten exemplarischen Herstellungsprozess wird ein trockenes, nichtvernetztes polymeres Ausgangsmaterial, z. B. trockenes Gelatinepulver, durch herkömmliche Behandlung mechanisch zerkleinert, etwa Homogenisieren, Zerreiben, Koazervieren, Zermahlen, Strahlzermahlen und dergleichen. Das Pulver wird ausreichend zerkleinert, um bei teilweiser oder vollständiger Hydratisierung Hydrogel-Untereinheitsgrößen in den gewünschten Bereichen zu erhalten. Die Beziehung zwischen der Trockenpartikelgröße und der Größe der vollständig hydratisierten Untereinheit hängt von der Quellbarkeit des polymeren Materials ab, wie weiter unten definiert.

[0020] Alternativ kann ein partikuläres polymeres Ausgangsmaterial durch Sprühtrocknen hergestellt werden. Bei Sprühtrocknungsprozessen wird eine Lösung durch eine kleine Öffnung geleitet, etwa eine Düse, wobei Tröpfchen entstehen, die dann in einen gegenläufigen oder parallelen Gasstrom gelangen, typischerweise ein Heißgasstrom. Durch das Gas verdampft Lösungsmittel aus dem flüssigen Ausgangsmaterial, wobei es sich um eine Lösung, eine Dispersion oder dergleichen handeln kann. Zur Herstellung eines trockenen, pulverver-

förmigen Ausgangsmaterials stellt die Sprühtrocknung eine Alternative zum mechanischen Aufspalten des Ausgangsmaterials dar. Bei der Sprühtrocknung entsteht normalerweise ein nicht-vernetztes Trockenpulverprodukt mit besonders einheitlicher Partikelgröße. Die Partikel können dann vernetzt werden, wie unten beschrieben.

[0021] In vielen Fällen lässt sich die mechanische Aufspaltung gut genug steuern, um sowohl die Partikelgröße als auch die Verteilung der Partikelgrößen in den gewünschten Bereichen zu erhalten. In anderen Fällen jedoch, wo es auf eine präzise Verteilung der Partikelgrößen ankommt, kann das zerkleinerte Material weiterbehandelt oder selektiert werden, um die gewünschte Partikelgrößenverteilung einzustellen, z. B. durch Sieben, Aggregieren oder dergleichen. Das mechanisch zerkleinerte polymere Ausgangsmaterial wird dann vernetzt, wie unten ausführlich beschrieben, und getrocknet. Das getrocknete Material kann das gewünschte Endprodukt sein, das unmittelbar vor der Verwendung rehydratisiert und gequollen werden kann. Alternativ kann das mechanisch zerkleinerte, vernetzte Material rehydratisiert werden, und das rehydratisierte Material kann zur Lagerung bzw. für einen späteren Einsatz verpackt werden. Spezielle Methoden zum Verpacken und Verwenden dieser Materialien sind unten beschrieben.

[0022] Wenn die Größe der Untereinheiten des fragmentierten Hydrogels weniger entscheidend ist, kann das getrocknete polymere Ausgangsmaterial hydratisiert, gelöst oder in einem geeigneten Puffer suspendiert werden und vor dem mechanischen Aufspalten vernetzt werden. Mechanisches Aufspalten des vorgefertigten Hydrogels geschieht typischerweise dadurch, dass das Hydrogel durch eine Öffnung gedrückt wird, wobei die Größe der Öffnung und die Extrusionskraft zusammen die Partikelgröße und die Verteilung der Partikelgrößen bestimmen. Obwohl diese Methode häufig einfacher durchzuführen ist als das mechanische Aufspalten von trockenen polymeren Partikeln vor der Hydratisierung und Vernetzung, lässt sich die Gelpartikelgröße dabei weit weniger genau steuern.

[0023] Bei einem speziellen Aspekt des mechanischen Aufspaltens von vorgefertigten Gelen können die Gele vor dem mechanischen Aufspalten in eine Spritze oder einen anderen Applikator gefüllt werden. Die Materialien werden beim Auftragen auf die Gewebezielstelle durch die Spritze mechanisch aufgespalten, wie weiter unten ausführlich diskutiert wird. Alternativ kann ein nicht-zerkleinertes, vernetztes polymeres Material vor der Verwendung in trockener Form gelagert werden. Das Trockenmaterial kann dann in eine Spritze oder einen anderen geeigneten Applikator gefüllt und beim Auftragen des Materials auf die Zielstelle mechanisch aufgespalten werden, wieder typischerweise durch eine Öffnung oder ein kleines röhrenförmiges Lumen.

[0024] Das Polymer kann vernetzt und hydratisiert werden und so ein Hydrogel bilden, wie weiter unten ausführlich beschrieben. Exemplarische Polymere sind Proteine, auswählt aus der Gruppe Gelatine, Kollagen (z. B. lösliches Kollagen), Albumin, Hämoglobin, Fibrinogen, Fibrin, Fibronectin, Elastin, Keratin, Laminin, Casein und Derivaten und Kombinationen daraus. Alternativ kann das Polymer ein Polysaccharid, wie ein Glykosaminoglykan, ein Stärkederivat, ein Cellulosederivat, ein Hemicellulosederivat, Xylan, Agarose, Alginat, Chitosan, und Kombinationen daraus umfassen. Als weitere Alternative kann das Polymer ein nichtbiologisches, Hydrogel bildendes Polymer, wie Polyacrylate, Polymethacrylate, Polyacrylamide, Polyvinylpolymere, Polylactidglycolide, Polycaprolactone, Polyoxyethylene und Derivate und Kombinationen daraus umfassen.

[0025] Die Vernetzung des Polymers kann auf eine der üblichen Weisen erfolgen. Im Fall von Proteinen beispielsweise lässt sich die Vernetzung mit einem geeigneten Vernetzungsmittel erreichen, etwa einem Aldehyd, Natriumperiodat, Epoxidverbindungen und dergleichen. Alternativ kann die Vernetzung durch Bestrahlung eingeleitet werden, etwa mit γ -Strahlung oder Elektronenstrahlung. Auch Polysaccharide und nicht-biologische Polymere können durch geeignete Vernetzungsmittel und Bestrahlung vernetzt werden. Außerdem lassen sich nicht-biologische Polymere als vernetzte Polymere und Copolymere synthetisieren. Beispielsweise können Reaktionen zwischen einfach und mehrfach ungesättigten Monomeren zu synthetischen Polymeren mit steuerbarem Vernetzungsgrad führen. Typischerweise haben die Polymermoleküle ein Molekulargewicht im Bereich von 20 kD bis 200 kD und weisen mindestens eine Verbindung zu einem anderen Polymermolekül im Netz, oft zwischen 1 bis 5 Verbindungen auf, wobei sich der tatsächliche Vernetzungsgrad zum Teil einstellen lässt, um eine bestimmte biologische Abbaubarkeit in den unten angegebenen Bereichen zu gewährleisten.

[0026] Der Vernetzungsgrad des Polymers hat Auswirkungen auf verschiedene funktionelle Eigenschaften des Hydrogels, darunter Extrudierbarkeit, Aufnahmefähigkeit für umgebende biologische Flüssigkeiten, Kohäsionsvermögen, Fähigkeit zum Ausfüllen von Raum, Quellbarkeit und die Fähigkeit, an der Gewebestelle zu haften. Der Vernetzungsgrad der polymeren Gelzusammensetzung kann gesteuert werden über die Konzentration des Vernetzungsmittels, die Bestrahlungsdauer der Vernetzungsbestrahlung, durch Ändern der relativen Mengen von einfach und mehrfach ungesättigten Monomeren, durch Variieren von Reaktionsbedingungen und dergleichen. Typischerweise wird der Vernetzungsgrad über die Konzentration des Vernetzungsmittels gesteuert.

[0027] Zum Sterilisieren vor oder nach dem Verpacken können die Zusammensetzungen auch bestrahlt werden, etwa mit γ -Strahlung. Wenn die Zusammensetzungen aus strahlungsempfindlichen Materialien bestehen, müssen die Zusammensetzungen vor der Sterilisierungsstrahlung geschützt werden. Beispielsweise kann es in manchen Fällen wünschenswert sein, Ascorbinsäure hinzuzufügen, um eine weitere Vernetzung der Mate-

rialien durch freie Radikale zu verhindern.

[0028] Die erfindungsgemäßen Hydrogelzusammensetzungen weisen typischerweise einen Feststoffgehalt im Bereich von 1 Gew.-% bis 70 Gew.-%, vorzugsweise von 5 Gew.-% bis 20 Gew.-%, stärker bevorzugt von 5 Gew.-% bis 16 Gew.-% auf. Bei Gelen mit höherem Feststoffgehalt, typischerweise über 16 Gew.-%, ist es bevorzugt, der Zusammensetzung einen Weichmacher hinzuzufügen, typischerweise von 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise von 1 Gew.-% bis 5 Gew.%. Geeignete Weichmacher sind Polyethylenglycole, Sorbitol, Glycerol und dergleichen.

[0029] Die Gleichgewichtsquellung der erfindungsgemäßen vernetzten Polymere liegt normalerweise im Bereich von 400% bis 1300%, vorzugsweise von 500% bis 1100%, je nach geplanter Verwendung. Die Gleichgewichtsquellung lässt sich durch Variieren des Vernetzungsgrads steuern; dieser wiederum hängt von den Vernetzungsbedingungen ab, etwa der Art der Vernetzungsmethode, der Dauer der Einwirkung des Vernetzungsmittels, der Konzentration des Vernetzungsmittels, der Vernetzungstemperatur und dergleichen.

[0030] Materialien mit Gleichgewichtsquellungen von etwa 400% bis 1300% wurden zubereitet und sind im nachstehenden experimentellen Abschnitt beschrieben. Wie sich herausstellte, eignen sich Materialien abhängig von ihrem Wert für die Gleichgewichtsquellung unterschiedlich gut für Anwendungen. Beispielsweise ließen sich Blutungen in einem Leberhohlraummodell am besten mit vernetzten Gelatinematerialien mit einer Quellung im Bereich von 700% bis 950% hemmen. Für einen Femoralarterienpflanz waren niedrigere Werte für die Gleichgewichtsquellung im Bereich von 500% bis 600% besser geeignet. Somit lassen sich durch Steuern der Vernetzung und der Gleichgewichtsquellung die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen für eine Vielzahl von Einsatzmöglichkeiten optimieren.

[0031] Abgesehen von der Gleichgewichtsquellung ist es außerdem wichtig, die Hydratisierung des Materials unmittelbar vor dem Auftragen auf die Zielstelle zu steuern. Die Hydratisierung und die Gleichgewichtsquellung sind selbstverständlich aufs Engste miteinander verbunden. Ein Material mit 0% Hydratisierung ist nicht gequollen. Bei einem Material mit 100% Hydratisierung befindet sich der Wassergehalt im Gleichgewicht. Hydratisierungen zwischen 0% und 100% entsprechen Quellungen zwischen den Minimal- und Maximalwerten. In der Praxis weisen viele trockene, nicht-gequollene Materialien gemäß der vorliegenden Erfindung einen Restfeuchtegehalt auf, üblicherweise unter 20 Gew.%, noch üblicher von 8 Gew.-% bis 15 Gew.-%. Mit dem hier verwendeten Begriff „trocken“ sind Materialien mit niedrigem Feuchtigkeitsgehalt gemeint, in denen die einzelnen Partikel frei fließend und normalerweise nicht gequollen sind.

[0032] Die Hydratisierung lässt sich sehr einfach über die Menge an wässrigem Puffer einstellen, der einem trockenen oder teilweise hydratisierten vernetzten Material vor der Verwendung zugesetzt wird. Üblicherweise ist es zumindest wünschenswert, ausreichend wässrigen Puffer zuzugeben, um die Extrusion durch eine Spritze oder eine andere Abgabevorrichtung zu ermöglichen. In anderen Fällen kann es jedoch wünschenswert sein, zum Auftragen von weniger flüssigen Materialien einen Spatel oder einen anderen Applikator zu verwenden. Der beabsichtigte Einsatzzweck bestimmt auch den gewünschten Hydratisierungsgrad. In Fällen, wo ein feuchter Hohlraum gefüllt oder verschlossen werden soll, ist normalerweise der Einsatz eines teilweise hydratisierten Gels wünschenswert, das aufquellen und den Hohlraum füllen kann, indem es Feuchtigkeit von der Zielstelle aufnimmt. Umgekehrt sind vollständig oder im Wesentlichen vollständig hydratisierte Gele vorzugsweise für Anwendungen im Gehirn, nahe der Wirbelsäule und an Zielstellen in der Nähe von Nerven und anderen empfindlichen Körperstrukturen, die durch nachträgliches Quellen geschädigt werden könnten, geeignet. Es wäre auch möglich, die Gelzusammensetzungen der vorliegenden Erfindung mit überschüssigem Puffer zuzubereiten, was zu einer zweiphasigen Zusammensetzung mit einem vollständig hydratisierten Gel und einer freien Pufferphase führen würde.

[0033] Ein gemäß der vorliegenden Erfindung bevorzugtes Hydrogelmaterial ist eine vernetzte Gelatine mit 700% bis 950% Quellung bei Gleichgewichthydratisierung. Das Material wird aufgespalten zu Gelpartikelgrößen im Bereich von 0,01 mm bis 1,5 mm, vorzugsweise 0,05 mm bis 0,5 mm, und wird vorzugsweise bis zu einem solchen Grad hydratisiert, dass 70% bis 100% der Gleichgewichtsquellung vor der Anwendung an der Zielstelle erreicht werden.

[0034] In manchen Fällen enthalten die Hydrogelzusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eine Kombination von zwei oder mehreren verschiedenen Materialien, z. B. Kombinationen aus Proteinen und Polysacchariden und/oder nichtbiologischen Polymeren, oder auch Kombinationen von zwei oder mehreren Materialien der jeweiligen Polymerart, z. B. zwei oder mehrere Proteine, Polysaccharide etc.

[0035] Die polymeren Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können auch Kombinationen der oben beschriebenen, aufgespaltenen, vernetzten polymeren Hydrogele und nicht-vernetzter polymerer Materialien umfassen. Die aufgespaltenen, vernetzten polymeren Hydrogele bestehen aus einer Vielzahl von Untereinheiten, deren Größe durch die Herstellungsmethode bestimmt wird. Die Größe wird hinsichtlich des Nutzens zum Ausfüllen eines begrenzten Volumens ausgewählt, mit einer Fließfähigkeit und einer biologischen Abbaubarkeit wie unten beschrieben. Aufgrund der diskreten Natur der vernetzten Untereinheiten verbleiben jedoch leere Bereiche, die durch Kombination mit einem nicht-vernetzten polymeren Material ausgefüllt werden können. Das nicht-vernetzte polymere oder sonstige Füllmaterial kann jedes der oben aufgeführten poly-

meren Materialien umfassen und kann ggfs., aber nicht notwendigerweise das gleiche polymere Material sein, das zur Bildung des vernetzten, mechanisch aufgespaltenen Gels verwendet wurde. Die relativen Mengen von vernetztem Polymer und nichtvernetztem Polymer werden so festgelegt, dass nach optionalem mechanischem Aufspalten und Auftragen an der Zielstelle eine relativ kontinuierliche Zusammensetzung (ohne Leerräume) entsteht, typischerweise mit einem Gewichtsverhältnis im Bereich von 20 : 1 bis 1 : 1 (vernetztes Polymer : nicht-vernetztes Polymer), normalerweise im Bereich von 10 : 1 bis 2 : 1, vorzugsweise von 5 : 1 bis 2 : 1.

[0036] Die Hydrogele der vorliegenden Anwendung können mit einer Spritze, einem Spatel, einer Bürste, einem Spray, manuell durch Druck oder durch jede andere herkömmliche Methode ein- bzw. aufgebracht werden. Üblicherweise werden die Gele mit einer Spritze oder einem ähnlichen Applikator aufgetragen, bei dem das Gel durch eine Öffnung, Apertur, Nadel, Röhre oder einen anderen Durchgang extrudiert und so ein Tröpfchen, eine Schicht oder ein ähnlicher Anteil des Materials geformt wird. Mechanisches Aufspalten der Gele kann auftreten, wenn das Gel durch eine Öffnung in der Spritze oder einem anderen Applikator extrudiert wird, typischerweise mit einer Größe im Bereich von 0,01 mm bis 5,0 mm, vorzugsweise 0,5 mm bis 2,5 mm. Vorzugsweise wird das polymere Hydrogel jedoch zunächst aus einem Pulver mit der gewünschten Partikelgröße zubereitet (woraus bei der Hydratisierung Hydrogel-Untereinheiten der erforderlichen Größe entstehen) oder vor der endgültigen Extrusion oder einem anderen Anwendungsschritt teilweise oder vollständig mechanisch zur erforderlichen Größe aufgespalten.

[0037] Die Zusammensetzungen können bei unterschiedlichen Hydratisierungsgraden angewendet werden, sind aber normalerweise, jedoch nicht unbedingt zumindest teilweise hydratisiert. Bei Anwendung in nicht-hydratisierter Form quellen die Zusammensetzungen zu ihrer vollen Gleichgewichtsquellung, d. h. von etwa 400% auf etwa 1300%, wie oben dargestellt. Bei Anwendung im Gleichgewichtshydratisierungsgrad befinden sich die Zusammensetzungen im Wesentlichen im Hydratisierungsgleichgewicht und quellen auf dem Gewebe wenig oder gar nicht. Die Quellung der nicht-hydratisierten und teilweise hydratisierten Zusammensetzungen resultiert aus der Absorption von Feuchtigkeit des Gewebes und der Umgebung des Bereichs, wo die Zusammensetzung angewendet wird.

[0038] Des Weiteren werden in der vorliegenden Erfindung Sets zur Verfügung gestellt, welche die oben beschriebenen hydratisierten oder nicht-hydratisierten Gelmaterialien zusammen mit schriftlichen Anleitungen (IFU = Instructions for Use) umfassen, in denen die jeweiligen, oben beschriebenen Methoden zur Anwendung des Gels an Gewebezielstellen dargestellt sind. Die Zusammensetzung und die schriftliche Anleitung befinden sich zusammen in einem üblichen Behälter, etwa einem Kasten, einer Flasche, einem Beutel, einem Tablett oder dergleichen. Die schriftlichen Anleitungen können auf einem separaten Blatt Papier oder einem anderen Material gedruckt sein und sich auf oder im Behälter befinden, oder sie sind auf den Behälter selbst aufgedruckt. Normalerweise wird die Zusammensetzung bzw. werden die Zusammensetzungen in einer separaten, sterilen Flasche, einem Glaszylinder, einer Phiole oder dergleichen zur Verfügung gestellt. Wenn es sich um nicht-hydratisiertes Gelmaterial handelt, kann das Set optional einen separaten Behälter mit einem geeigneten wässrigen Puffer für die Hydratisierung enthalten. Auch andere Systembestandteile wie der Applikator, z. B. eine Spritze, können zur Verfügung gestellt sein.

KURZBESCHREIBUNG DER ABBILDUNGEN

[0039] **Fig. 1** zeigt die Anwendung des molekular vernetzten polymeren Gels der vorliegenden Erfindung an einem chirurgisch hervorgerufenen Defekt im Wirbelkörper zur Vermeidung von postoperativen spinalen Adhäsionen.

[0040] **Fig. 2A** und **2B** zeigen die Anwendung der molekular vernetzten polymeren Gelzusammensetzungen der vorliegenden Erfindung an einem Defekt in weichem Gewebe, wobei der behandelte Bereich nach Füllen des Defekts mit der polymeren Zusammensetzung optional mit einem Schutzflicken bedeckt wird.

[0041] **Fig. 3A** und **3B** zeigen die Anwendung der molekular vernetzten polymeren Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zum Füllen einer perkutanen Gewebepenetration an einem Blutgefäß, wie etwa einem Gewebetractus, der im Zuge einer intravaskulären Katheterisierung entstanden ist.

[0042] **Fig. 4** zeigt ein Set, umfassend eine sterile Verpackung für einen Applikator, der die molekular vernetzte polymere Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung umfasst.

[0043] **Fig. 5** zeigt den Zusammenhang zwischen der prozentualen Quellung und dem prozentualen Feststoffanteil des polymeren Gels.

BESCHREIBUNG DER SPEZIFISCHEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0044] Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung umfassen resorbierbare biokompatible molekular vernetzte Hydrogele. Der Begriff „biokompatibel“ bedeutet, dass die Materialien den Anforderungen der Norm ISO 10993-1 entsprechen, die von International Organization for Standardization (NAMSA, Northwood, Ohio) veröffentlicht wurde. Der Begriff „resorbierbar“ bedeutet, dass die Zusammensetzungen abgebaut wer-

den oder sich auflösen, wenn diese direkt auf einer Zielstelle im Körper des Patienten aufgebracht werden (und nicht in einer Implantationsvorrichtung geschützt sind, etwa ein Brustimplantat), und zwar über einen Zeitraum von einem Jahr oder weniger, üblicherweise von 1 Tag bis 1 Jahr, noch üblicher von 1 Tag bis 120 Tagen. Ein spezielles Protokoll zum Messen von Resorption und Abbau ist im nachstehenden experimentellen Abschnitt dargestellt. Der Begriff „molekular vernetzt“ bedeutet, dass die Materialien polymere Moleküle umfassen (d. h. einzelne Ketten) die über Brücken zusammenhängen, welche aus einem Element, einer Gruppe oder einer Verbindung bestehen, wobei die Hauptkettenatome der Polymermoleküle durch Hauptvalenzbindungen verknüpft sind. Die Vernetzung kann auf verschiedene Weise erfolgen, wie weiter unten ausführlich beschrieben wird.

[0045] Der Begriff „Hydrogel“ bedeutet, dass die Zusammensetzung ein einphasiges wässriges Kolloid umfasst, in dem ein biologisches oder nicht-biologisches Polymer, ausführlich weiter unten definiert, Wasser oder einen wässrigen Puffer absorbiert. Das Hydrogel umfasst mehrere Unternetze, wobei jedes Unternetz ein molekular vernetztes Hydrogel ist, dessen Größe vom Hydratisierungsgrad abhängt und sich im oben dargelegten Bereich befindet. Vorzugsweise enthalten die Hydrogele wenig oder kein freies Wasser, das heißt, Wasser lässt sich aus dem Hydrogel nicht durch einfaches Filtrieren entfernen.

[0046] Der Begriff „Prozentuale Quellung“ bedeutet, dass das Trockengewicht vom Feuchtgewicht subtrahiert, durch das Trockengewicht dividiert und mit 100 multipliziert wird, wobei das Feuchtgewicht gemessen wird, nachdem das Benetzungsmittel möglichst vollständig vom Äußeren des Materials entfernt wurde, z. B. durch Filtrieren; die Messung des Trockengewichts erfolgt, nachdem das Material ausreichend lange einer erhöhten Temperatur ausgesetzt wurde, um das Benetzungsmittel verdampfen zu lassen, z. B. 2 Stunden bei 120°C.

[0047] Der Begriff „Gleichgewichtsquellung“ ist definiert als die prozentuale Quellung im Gleichgewicht, nachdem das polymere Material für einen ausreichend langen Zeitraum in ein Benetzungsmittel eingetaucht wurde, bis der Wassergehalt einen konstanten Wert erreicht hat, typischerweise 18 bis 24 Stunden.

[0048] Mit „Zielstelle“ ist die Stelle gemeint, an der das Gelmaterial aufgebracht werden soll. Normalerweise ist die Zielstelle die zu behandelnde Gewebestelle selbst, doch in manchen Fällen kann das Gel an eine Stelle in der Nähe des zu behandelnden Bereichs verabreicht oder aufgetragen werden, z. B. wenn das Material in situ quellen und den zu behandelnden Bereich bedecken soll.

[0049] Die Hydrogele der vorliegenden Erfindung können aus biologischen und nichtbiologischen Polymeren hergestellt werden. Geeignete biologische Polymere sind Proteine, wie etwa Gelatine, lösliches Kollagen, Albumin, Hämoglobin, Casein, Fibrinogen, Fibrin, Fibronectin, Elastin, Keratin, Laminin sowie Derivate und Kombinationen daraus. Besonders bevorzugt ist der Gebrauch von Gelatine oder löslichem nicht-fibrillärem Kollagen; noch mehr bevorzugt ist Gelatine, und exemplarische Gelatineformulierungen sind weiter unten dargestellt. Andere geeignete biologische Polymere sind Polysaccharide, wie etwa Glykosaminoglykane, Stärkederivate, Xylan, Cellulosederivate, Hemicellulosederivate, Agarose, Alginat, Chitosan sowie Derivate und Kombinationen daraus. Geeignete nichtbiologische Polymere müssen durch einen der folgenden Mechanismen abbaubar sein: (1) Zerfall der polymeren Hauptkette oder (2) Abbau der Seitenketten mit dem Ergebnis der Wasserlöslichkeit. Exemplarische nicht-biologische, Hydrogel bildende Polymere sind Kunststoffe, wie etwa Polyacrylate, Polymethacrylate, Polyacrylamide, Polyvinylharze, Polylactidglycolide, Polycaprolactone, Polyoxetylene sowie Derivate und Kombinationen daraus.

[0050] Die Polymermoleküle können in jeder beliebigen Weise vernetzt werden, die zur Bildung eines erfindungsgemäßen wässrigen Hydrogels geeignet ist. Beispielsweise lassen sich polymere Moleküle mit bi- oder polyfunktionellen Vernetzungsmitteln vernetzen, die sich kovalent an zwei oder mehreren Polymermolekülketten binden. Exemplarische bifunktionelle Vernetzungsmittel sind Aldehyde, Epoxidharze, Succinimide, Carbodiimide, Maleimide, Azide, Carbonate, Isocyanate, Divinylsulfon, Alkohole, Amine, Imidate, Anhydride, Halogenide, Silane, Diazoacetat, Aziridine und dergleichen. Alternativ lässt sich Vernetzung erreichen durch Einsatz von Oxidations- und anderen Mitteln, wie etwa Periodate, die Seitenketten oder Komponenten am Polymer aktivieren, so dass diese mit anderen Seitenketten oder Komponenten reagieren können und so Vernetzungsbindungen entstehen. Eine weitere Vernetzungsmethode umfasst das Bestrahlen der Polymere, etwa mit Gammastrahlung, um das Polymer für Vernetzungsreaktionen zu aktivieren. Auch dehydrothermale Vernetzungsmethoden würden sich eignen. Dehydrothermale Vernetzung von Gelatine lässt sich erreichen, indem man diese für einen Zeitraum von mindestens 8 Stunden bei erhöhter Temperatur hält, typischerweise 120°C. Ein höherer Vernetzungsgrad, der sich in einer Abnahme der prozentualen Quellung bei Gleichgewicht äußert, lässt sich erreichen durch Anheben der Behandlungstemperatur, durch Verlängern des Behandlungszeitraums oder eine Kombination beider Faktoren. Reduzierter Druck kann die Vernetzungsreaktion beschleunigen. Bevorzugte Methoden zur Vernetzung von Gelatinemolekülen sind weiter unten beschrieben.

[0051] Optional kann das molekular vernetzte Hydrogel einen Weichmacher enthalten, der die Dehnbarkeit, die Flexibilität und die Abbaurate des Gels erhöht. Bei dem Weichmacher kann es sich um einen Alkohol handeln, wie etwa Polyethylenglycol, Sorbitol oder Glycerol, vorzugsweise Polyethylenglycol mit einem Molekulargewicht im Bereich von etwa 200 bis 1000 D, vorzugsweise etwa 400 D. Der Anteil der Weichmacher in den

Zusammensetzungen liegt bei etwa 0,1 Gew.-% bis etwa 30 Gew.-%, vorzugsweise von 1 Gew.-% bis 5 Gew.-% der Zusammensetzung. Weichmacher sind besonders vorteilhaft bei Gelen mit hohem Feststoffgehalt, typischerweise über 10 Gew.-% der Zusammensetzung (ohne Weichmacher).

[0052] Es folgen exemplarische Methoden zur Herstellung von molekular vernetzten Gelatinen. Gelatine wird dargestellt und in einen wässrigen Puffer zur Bildung eines nicht-vernetzten Gels gegeben, typischerweise mit einem Feststoffgehalt von 1 Gew.-% bis 70 Gew.-%, normalerweise von 3 Gew.-% bis 10 Gew.-%. Die Gelatine wird vernetzt, typischerweise durch Behandlung mit Glutaraldehyd (z. B.

[0053] 0,01% bis 0,05% Gewichtsverhältnis, über Nacht bei 0–8°C in wässrigem Puffer), Natriumperiodat (z. B. 0,05 M, für 48 Stunden bei 0 bis 8°C gehalten) oder 1-Ethyl-3- (3-dimethylaminopropyl) carbodiimid („EDC“) (z. B. 0,5% bis 1,5% Gewichtsverhältnis, über Nacht bei Raumtemperatur) oder durch Bestrahlung mit etwa 0,3 bis 3 Megarad Gamma- oder Elektronenstrahlung. Alternativ können Gelatineparikel in einem Alkohol suspendiert werden, vorzugsweise Methylalkohol oder Ethylalkohol, bei einem Feststoffanteil von 1 Gew.-% bis 70 Gew.-%, normalerweise 3 Gew.-% bis 10 Gew.-%, und durch Behandlung mit einem Vernetzungsmittel vernetzt werden, typischerweise Glutaraldehyd (z. B. 0,01% bis 0,1% Gewichtsverhältnis, über Nacht bei Raumtemperatur). Bei der Vernetzung mit Glutaraldehyd bilden sich die Vernetzungsbindungen über Schiffsche Basen, die durch anschließende Behandlung mit Natriumborohydrid stabilisiert werden können. Im Fall der Aldehyde sollte der pH-Wert bei etwa 6 bis 11 gehalten werden, vorzugsweise von 7 bis 10. Nach der Vernetzung können die resultierenden Körnchen in destilliertem Wasser gewaschen werden und optional in einem Alkohol gespült werden, danach getrocknet und in einem wässrigen Medium mit dem gewünschten Puffer und pH-Wert zum erforderlichen Hydratisierungsgrad wieder suspendiert werden. Die resultierenden Hydrogele können dann in die Applikatoren der vorliegenden Erfindung gefüllt werden, was nachstehend ausführlich beschrieben ist. Alternativ können die Hydrogele vor oder nach der Vernetzung mechanisch aufgespalten werden, was ebenfalls nachstehend ausführlich beschrieben ist.

[0054] Es folgen exemplarische Methoden zur Herstellung von molekular vernetzten Gelatinezusammensetzungen mit prozentualen Gleichgewichtsquellungen im Bereich von etwa 400% bis etwa 1300%, vorzugsweise 600% bis 950%. Gelatine wird in einen wässrigen Puffer gegeben (typischerweise bei einem pH-Wert von 6 bis 11, vorzugsweise bei einem pH-Wert zwischen 7 und 10), der ein Vernetzungsmittel in Lösung enthält (typischerweise Glutaraldehyd, vorzugsweise bei einer Konzentration 0,01% bis 0,1% Gewichtsverhältnis), um ein Gel zu bilden, typischerweise mit einem Feststoffanteil von 1 Gew.-% bis 70 Gew.-%, normalerweise von 3 Gew.-% bis 10 Gew.-%. Das Gel wird gut vermischt und zur Vernetzung über Nacht bei 0–8°C gehalten. Danach wird es dreimal mit deionisiertem Wasser und zweimal in einem Alkohol gespült (vorzugsweise Methylalkohol, Ethylalkohol oder Isopropylalkohol) und bei Raumtemperatur getrocknet. Optional kann das Gel mit Natriumborohydrid behandelt werden, um die Vernetzung weiter zu stabilisieren.

[0055] Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können weiter kombiniert werden mit anderen Materialien und Komponenten, z. B. bioaktive Komponenten, die dem Patienten zugeführt werden sollen, viskositätsverändernde Mittel wie etwa Carbohydrate und Alkohole sowie weitere Materialien für andere Zwecke, etwa zur Beeinflussung der Resorptionsrate. Exemplarische bioaktive Komponenten umfassen, sind aber nicht beschränkt auf, Proteine, Carbohydrate, Nucleinsäuren und anorganische und organische biologisch aktive Moleküle wie Enzyme, Antibiotika, antineoplastische Mittel, bakteriostatische Mittel, bakterizide Mittel, antivirale Mittel, hämostatische Mittel, lokale Anästhetika, entzündungshemmende Mittel, Hormone, antiangiogene Mittel, Antikörper, Neurotransmitter, psychoaktive Medikamente, Medikamente zur Beeinflussung der Fortpflanzungsorgane sowie Oligonucleotide, wie etwa Antisense-Oligonucleotide. Solche bioaktiven Komponenten liegen typischerweise bei relativ niedrigen Konzentrationen vor, typischerweise unter 10 Gew.-% der Zusammensetzungen, normalerweise unter 5 Gew.-% und häufig unter 1 Gew.-%.

[0056] Exemplarische hämostatische Mittel sind Thrombin, Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren. Hämostatische Mittel wie Thrombin können in Konzentrationen im Bereich von 50 bis 10.000 Einheiten Thrombin pro ml Gel hinzugefügt werden, vorzugsweise von etwa 100 Einheiten Thrombin pro ml Gel bis etwa 1000 Einheiten Thrombin pro ml Gel.

[0057] Die Zusammensetzung molekular vernetzten Hydrogele können zu dem Zeitpunkt mechanisch aufgespalten werden, wenn sie auf die Zielstelle aufgetragen werden, und zwar durch Extrusion durch eine Öffnung oder eine andere Art der Durchflussbegrenzung, oder sie können vor der Abgabe an die Zielstelle in einem diskontinuierlichen Verfahren mechanisch aufgespalten werden. Der hauptsächliche Zweck dieses mechanischen Aufspaltens besteht in der Schaffung von mehreren Hydrogel-Untereinheiten von einer Größe, die das dichte Ausfüllen des Anwendungsräums begünstigt. Ein anderer Zweck des mechanischen Aufspaltens ist es, das Gel durch enge Röhren, Kanülen und/oder andere Applikatoren zur Zielstelle gelangen zu lassen. Ohne mechanisches Aufspalten würden sich die molekular vernetzten Hydrogele nur schwierig an die zu behandelnden Räume anpassen können, z. B. intravertebrale Räume in der Wirbelsäule, Gewebehohlräume, perkutane Gewebeschädigungen und dergleichen. Durch Aufbrechen des Gels zu kleineren Untereinheiten können solche Räume weitaus effizienter gefüllt werden; dabei bleiben die mechanische Integrität und die Dauerhaftigkeit des vernetzten Gels erhalten, also Eigenschaften, die für seine Aufgaben als Antiadhäsionsmittel, Gewebefüll-

stoff oder dergleichen entscheidend sind. Überraschenderweise hat sich herausgestellt, dass durch eine einfache manuelle Extrusion der Zusammensetzung, typischerweise mit einer Spritze mit einer Öffnung der Größe im Bereich von 0,01 mm bis 5,0 mm, vorzugsweise von 0,1 mm bis 2,5 mm, sich das Gel auf geeignete Weise aufspalten lässt, um die oben beschriebenen verbesserten Eigenschaften zu erhalten.

[0058] Alternativ können die Gelzusammensetzungen der vorliegenden Erfindung vor ihrer endgültigen Verwendung oder Abgabe mechanisch aufgespalten werden. Die molekulare Vernetzung der Polymerketten des Gels lässt sich vor oder nach dem mechanischen Aufspalten durchführen. Die Gele können in diskontinuierlichen Prozessen mechanisch aufgespalten werden, etwa durch Mischen, sofern die Gelzusammensetzung in Untereinheiten mit einer Größe im Bereich 0,01 m bis 5,0 mm aufgebrochen wird, wie oben dargelegt. Wenn die Gelzusammensetzung vor der Verwendung aufgespalten wird, kann das Gel auch mit anderen Techniken als durch Extrusion aufgetragen werden, z. B. mit einem Spatel, einem Löffel oder dergleichen. Zum diskontinuierlichen mechanischen Aufspalten kann das Gel auch durch einen Homogenisator oder einen Mischer gepumpt werden oder einer Pumpe zugeführt werden, die das Gel so komprimiert, dehnt oder schert, dass die Bruchbelastungsgrenze des Gels überschritten wird. In manchen Fällen bewirkt die Extrusion der polymeren Zusammensetzung die Umwandlung des Gels von einem im Wesentlichen zusammenhängenden Netzwerk, d. h. einem Netzwerk mit der Ausdehnung der ursprünglichen Gelmasse, zu einer Ansammlung von Unternetzwerken mit Größen in den oben dargelegten Bereichen. In anderen Fällen kann es wünschenswert sein, die Gelzusammensetzungen vor dem Einfüllen in die Spritze oder einen anderen Applikator teilweise aufzuspalten. In solchen Fällen erhält das Gelmaterial die gewünschte Untereinheitsgröße vor der endgültigen Extrusion.

[0059] In einer zur Zeit bevorzugten Ausführungsform kann das Polymer zunächst zubereitet werden (z. B. durch Sprühtrocknen) und/oder vor dem Vernetzen mechanisch aufgespalten werden, üblicherweise vor der Hydratisierung zu einem Gel. Das Polymer kann als ein fein zerteilter oder pulverisierter Feststoff zur Verfigung gestellt werden, der sich durch weiteres Zerkleinern zu Partikeln der gewünschten Größe, normalerweise in einem engen Bereich liegend, aufspalten lässt. Auch weitere Schritte zur Größenselektion und -modifizierung können durchgeführt werden, zum Beispiel Sieben, Klassierzyklonierung etc. Bei den nachstehend beschriebenen exemplarischen Gelatinematerialien liegt die Größe der Trockenpartikel vorzugsweise im Bereich von 0,01 nun bis 1,5 mm, stärker bevorzugt von 0,05 mm bis 1,0 mm. Bei einer exemplarischen Partikelgrößenverteilung befinden sich mehr als 95 Gew.-% der Partikel im Bereich von 0,05 mm bis 0,7 mm. Methoden zum Zerkleinern des polymeren Ausgangsmaterials sind Homogenisieren, Zerreiben, Koazervieren, Zermahlen, Strahlvermahlen und dergleichen. Pulverförmige polymere Ausgangsmaterialien lassen sich auch durch Sprühtrocknen herstellen. Die Partikelgrößenverteilung lässt sich durch herkömmliche Techniken weiter steuern und verfeinern, etwa durch Sieben, Aggregieren, nochmaliges Sieben und ähnliche Methoden.

[0060] Der trockene, pulverförmige Feststoff kann dann in einem wässrigen Puffer suspendiert werden, wie an anderer Stelle in diesem Dokument beschrieben, und vernetzt werden. In anderen Fällen kann das Polymer in einem wässrigen Puffer suspendiert, vernetzt und dann getrocknet werden. Das vernetzte, getrocknete Polymer kann dann zerkleinert werden, und das zerkleinerte Material kann anschließend wieder in einem wässrigen Puffer suspendiert werden. In allen Fällen umfasst das resultierende Material ein vernetztes Hydrogel mit diskreten Unternetzwerken mit den oben dargelegten Abmessungen.

[0061] Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sind nach dem mechanischen Aufspalten resorbierbar, d. h., sie werden im Patientenkörper abgebaut, und zwar innerhalb eines Zeitraums von weniger als einem Jahr, normalerweise innerhalb von 1 bis 120 Tagen, vorzugsweise von 1 bis 90 Tagen, und stärker bevorzugt von 2 bis 30 Tagen nach der anfänglichen Anwendung. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn die Materialien eingesetzt werden, um postoperative und andere Adhäsionen zu verhindern, wo also eine Sperre zwischen den ausheilenden Gewebeoberflächen erforderlich ist, und zwar nur für den Zeitraum, der zur Ausheilung benötigt wird. Techniken zum Messen der Zeitdauer für die Resorption sind in Beispiel 11 des experimentellen Teils weiter unten dargelegt. In anderen Fällen, etwa wenn sich die Zusammensetzungen in einer implantierbaren Vorrichtung befinden, zum Beispiel in einem Brustimplantat, wird die Resorption des Materials durch die Membran oder andere mechanische Sperren, die die Zusammensetzungen umgeben, verhindert (außer wenn die Integrität der Sperre verletzt wird).

[0062] Mit Bezug auf **Fig. 1** wird nun eine Methode zum Vermeiden von Adhäsionen nach einer Laminektomie beschrieben. Mit einer Spritze **10**, die mit dem resorbierbaren, molekular vernetzten Gel der vorliegenden Erfindung gefüllt ist, wird das Gel in einer solchen Weise aufgebracht, dass sämtliche freiliegende Dura bedeckt wird. Normalerweise wird das Gel über einen Zeitraum im Bereich von 7 bis 60 Tagen resorbiert.

[0063] Mit Bezug auf die **Fig. 2A** und **2B** lassen sich die molekular vernetzten Hydrogele der vorliegenden Erfindung auch verwenden, um Hohlräume **D** im weichen Gewebe **T** zu füllen. Eine Spritze **50**, umfassend einen Kolben **52**, einen Stempel **54** und eine Kanüle **56**, ist im Innern des Zylinders **52** mit dem molekular vernetzten Hydrogel gefüllt. Das Hydrogel **G** wird durch die Kanüle **56** extrudiert, indem der Stempel **54** auf übliche Weise eingedrückt wird. Zum Ausfüllen des Hohlraums wird ausreichend Gel extrudiert, wie in **Fig. 2B** dargestellt. Vorzugsweise wird ein teilweise hydratisiertes Hydrogel verwendet, das nach dem Einbringen in das

feuchte Gewebe weiter quillt. Es kann wünschenswert sein, die freiliegende Seite des Gels mit einem Patch **P** zu bedecken, wie in **Fig. 2B** gezeigt. Bei dem Patch kann es sich um einen adhäsiven oder einen anderen üblichen selbstsichernden Patch handeln. Vorzugsweise umfasst der Patch jedoch eine Kollagen-, Gelatineoder andere Folie, die sich durch Anwenden von Energie immobilisieren lässt, z. B. optischer oder Hochfrequenzenergie, wie beschrieben in den veröffentlichten PCT-Anmeldungen WO 96/07355 und WO 92/14513.

[0064] Mit Bezug auf die **Fig. 3A** und **3B** können die Zusammensetzungen und Methoden der vorliegenden Erfindung auch verwendet werden, um perkutane Gewebetracten **TT** zu füllen, die für den Zugang zu den Blutgefäßen **BV** durch darüber liegendes Gewebe gebildet wurden. Ein Sperrelement **70** kann entlang der Innenwand des Blutgefäßes auf der distalen Seite des Gewebetractus **TT** platziert werden. Der Faden **72** kann verwendet werden, um das Sperrelement **70** festzuhalten. Dann wird eine Spritze **74**, umfassend einen Kolben **76**, einen Stempel **78** und eine Kanüle **80**, dazu verwendet, das molekular vernetzte Hydrogelmaterial der vorliegenden Erfindung in den Gewebetractus über dem Sperrelement **70** zu extrudieren. Mit dem Hydrogel **G** wird das gesamte Innenvolumen des Gewebetractus **TT** ausgefüllt, wie in **Fig. 3B** gezeigt, und wird vorzugsweise teilweise hydratisiert angewendet, um wie oben beschrieben nachträgliches Quellen zu ermöglichen. Optional kann ein Patch oder eine andere Abdeckung über die freiliegende Oberfläche des Gewebetractus gelegt werden (nicht abgebildet). Danach kann das Sperrelement **70** entfernt werden.

[0065] Auf **Fig. 4** Bezug nehmend umfasst die vorliegende Erfindung Sets mit den oben beschriebenen hydratisierten, teilweise hydratisierten und/oder nichthydratisierten polymeren Zusammensetzungen, verpackt in einem geeigneten Behälter und normalerweise mit schriftlicher Gebrauchsanleitung. Beispielsweise kann die Zusammensetzung in einen Applikator **90** gefüllt sein, der das vorextrudierte, molekular vernetzte Hydrogel der vorliegenden Erfindung enthält. Der Applikator kann eine Vielzahl von Formen annehmen, darunter die zuvor beschriebenen Spritzen. In **Fig. 4** umfasst der Applikator **90** eine Tube **92** mit Hals **94**, der eine Extrusionsöffnung definiert. Das Gel befindet sich in der Tube und kann durch Zusammendrücken der Tube durch den Hals **94** extrudiert werden. Der Applikator **90** befindet sich vorzugsweise in einer sterilen Verpackung **96**. Die sterile Verpackung kann verschieden geformt sein und ist als Umschlag dargestellt, umfassend eine Rückschicht und eine transparente Kunststoffabdeckung. Solche Verpackungen lassen sich auf eine der herkömmlichen Weisen sterilisieren. Optional kann auch die Strahlung zum Vernetzen des Hydrogels zum Sterilisieren der gesamten Verpackung benutzt werden. Die Gebrauchsanleitung kann auf der Verpackung aufgedruckt sein oder sich als separates Blatt in der Verpackung befinden.

[0066] Die vorliegende Erfindung kann auch zum Stillen von Blutungen (Hämostase) auf abgeschabten oder beschädigten Gewebeoberflächen verwendet werden, z. B. bei Organoberflächen von Leber, Milz, Herz, Nieren, Intestinum, Blutgefäßen, vaskulären Organen und dergleichen. Mit einer Spritze mit dem resorbierbaren, molekular vernetzten Gel, kombiniert mit einem Blutstillungsmittel, wird das Gel auf die abgeschabte oder beschädigte Gewebestelle aufgetragen. Das Gel wird so angewendet, dass die aktiv blutende, abgeschabte oder beschädigte Gewebestelle vollständig mit dem resorbierbaren, molekular vernetzten Gel bedeckt wird. Geeignete blutstillende Mittel sind Thrombin, Fibrinogen und andere Gerinnungsfaktoren, wie beispielsweise in den Patenten US-A-5,411,885, 4,627,879, 4,265,233, 4,298,598, 4,362,567, 4,377,572 und 4,442,655 beschrieben, deren Offenbarungen hiermit in diese Anmeldung aufgenommen werden. Katalytische Bestandteile des blutstillenden Mittels, z. B. Thrombin, können bequem unmittelbar vor der Anwendung in die Spritze gegeben werden, so dass die kombinierte Wirkung bis zum Aufbringen auf das Gewebe erhalten bleibt.

[0067] In Bereichen um Nerven und andere empfindlichen Körperstrukturen ist der Einsatz vollständig hydratisierter Hydrogels vorzuziehen (d. h. mit > 95% Hydratisierungsgrad bei Gleichgewichtsquellung), um Schäden an den Nerven durch Quellung in einer abgeschlossenen Umgebung zu vermeiden.

[0068] Die folgenden Beispiele dienen der Veranschaulichung und sind in keiner Weise einschränkend.

EXPERIMENTELLER TEIL

BEISPIEL 1: MATERIALIEN UND METHODEN ZUR HERSTELLUNG EINES FRAGMENTIERTEN POLYMEREN PRODUKTS

[0069] Fragmentierte polymere Zusammensetzungen werden im Allgemeinen wie folgt zubereitet:

[0070] Unter Verwendung durchweg pyrogenfreier Glasgeräte und destillierten Wassers wurde nahrungsmittelgeeignete Gelatine (300 Bloom, Woburn Co., Woburn, MA.) mit 10% Feststoffanteil in 0,1 N wässrigem Natriumhydroxid und 0,05 Natriumperiodat zur Quellung gebracht und für 2–3 Tage bei 0°C bis 8°C gehalten. Die gequollenen Körnchen wurden in destilliertem Wasser gewaschen, bis der pH-Wert 8 erreicht war. Die neutralisierten gequollenen Körnchen wurden in einer Laminarbox getrocknet und wieder suspendiert in 0,05 M Natriumphosphat, 0,15 M Natriumchlorid, pH 7,2 +/- 0,2, bei 10% Feststoffanteil. Die Zusammensetzung wurde dann in 3,0-ccm-Spritzen gefüllt und mit einer Dosis von 3,0 Megarad elektronenstrahlsterilisiert.

BEISPIEL 2: MATERIALIEN UND METHODEN ZUR HERSTELLUNG EINES FRAGMENTIERTEN POLYMEREN PRODUKTS

[0071] Gelatine (Woburn) wurde in einem wässrigen Puffer zur Quellung gebracht (z. B. 0,05 M Natriumphosphat, 0,15 M Natriumchlorid, pH 7,2 +/- 0,2), bei 1–10% Feststoffanteil, und wurde entweder mit Glutaraldehyd (0,01–0,05% Gewichtsverhältnis, über Nacht bei Raumtemperatur), mit Natriumperiodat (0,05 M, 0°C bis 8°C für 48 Stunden) oder durch 0,3–3,0 Megarad Gamma- oder Elektronenstrahlung vernetzt. Die Gele wurden dann aus einer Spritze bei normalem manuellem Druck extrudiert.

BEISPIEL 3: MATERIALIEN UND METHODEN ZUR HERSTELLUNG EINES FRAGMENTIERTEN POLYMEREN PRODUKTS

[0072] Gelatine (Woburn) wurde in auf 5°C gekühltem destilliertem Wasser bei 1–10% Feststoffanteil (Gewichtsverhältnis) zur Quellung gebracht. Das resultierende Gel wurde durch Rühren mit einem motorgetriebenen Impeller fragmentiert. Dann wurden Natriumperiodat und Natriumhydroxid zugegeben und vermischt, so dass sich ein Anteil von 0,05 M Natriumperiodat und 0,10 M Natriumhydroxid ergab. Das gekühlte Gemisch wurde für 2–3 Tage bei 0°C bis 8°C gehalten. Die vernetzten Gelfragmente wurden dann mit 5°C kaltem Wasser bis zum pH-Wert 8 gewaschen. Schließlich wurden die Gelfragmente mit einem wässrigen Puffer gewaschen (z. B. 0,05 Natriumphosphat und 0,15 Natriumchlorid, pH 7,2 +/- 0,2) und bei 0°C bis 8°C belassen, um ein Puffergleichgewicht zu erreichen. Die freie Pufferlösung wurde von der fragmentierten Gelmasse dekantert, und die Gelpartikel wurden in Spritzen gefüllt und mit 3,0 Megarad Elektronen- oder Gammastrahlung sterilisiert. Solche sterilisierten fragmentierten Partikel wurden dann direkt aus der Spritze extrudiert, was weitere Fragmentierung bewirkte.

BEISPIEL 4: MATERIALIEN UND METHODEN ZUR VERMEIDUNG VON POSTOPERATIVEN SPINALEM ADHÄSIONEN

[0073] Diese Studie belegte die Wirksamkeit der fragmentierten polymeren Zusammensetzung zur Vermeidung oder Reduzierung der postlaminektomischen Narbenbildung. Für die Studie wurden neuseeländische Weißkaninchen (R&R Rabbitry, Stanwood, WA) mit Gewichten von ≈3,0–4,0 kg verwendet. Die Anästhesie wurde mit einer intramuskulären Injektion von Ketaminhydrochlorid in Kombination mit Xylazin durchgeführt. Jedes Kaninchen erhielt eine intramuskuläre Injektion Baytril® in einer Dosis von 5 mg/kg. Die Rücken der Kaninchen wurden von der Thoraxmitte (≈T-10) bis zum Schwanz rasiert. Der rasierte Bereich erstreckte sich zur adäquaten Präparation der Haut ventral ausreichend weit. Das Kaninchen wurde in sternaler Rückwärtsneigung auf ein Heizkissen mit Wasserzirkulation gelegt. Ein kleines Tuch wurde ventral am Abdomen platziert, um eine leichte Lumbarflexion zu erreichen. Die Haut des lumbosakralen Bereichs wurde mit Iodophor vorbehandelt und mit 70%-igem Alkohol gespült.

[0074] Eine mediale Hautinzision von L-1 nach L-5 wurde bis zur lumbosakralen Faszie ausgeführt. Hämostase wurde durch Kombination von mechanischer Kompression und Elektrokaustik erreicht. Die Fasien wurden inzisiert und die Spitzen der Dornfortsätze freigelegt. Die paraspinalen Muskeln wurden von den Dornfortsätzen und den Laminae von L-4 mit einem Knochenhauetelevator freiseziert. Die Muskeln wurden dann mit einem Wundspreizer ferngehalten. Eine totale, dorsale Laminektomie von L-4 wurde durchgeführt, indem der Dornfortsatz mit Knochenzangen entfernt und die Lamina bis zur Basis des Processus mamillaris beidseitig exzidiert wurde.

[0075] Es wurde darauf geachtet, dass die Wirbelsäule und die Cauda equina nicht beschädigt wurden. Der Laminektomie-Defekt wurde mit steriler Salzlösung ausgespült, und verbleibende Knochenfragmente wurden gegebenenfalls entfernt. Das Ligamentum flavum und epidurales Fett wurden entfernt, und es verblieb reine Dura, freiliegend über den Umfang der Laminektomie.

[0076] Nach Abschluss der Prozedur bei L-4 wurde eine identische Laminektomie auf Höhe von L-2 durchgeführt. Während dieser Zeit wurde der Bereich von L-4 mit in steriler Salzlösung getränkten Gazetupfern vor Austrocknung geschützt. Der Bereich von L-3 wurde nicht behandelt, damit die zwei behandelten Bereiche durch weiches Gewebe voreinander getrennt blieben. Nach der Vorbereitung der beiden Bereiche wurden diese mit dem Testmaterial behandelt oder entsprechend dem unten beschriebenen randomisierten Schlüssel der Kontrollgruppe zugeordnet.

[0077] Die Kaninchen wurden in die experimentellen Gruppen eingeteilt, und nach den Laminektomien wurde Folgendes durchgeführt. Die freiliegende Dura eines lumbaren Bereichs wurde mit 0,5–0,9 ml fragmentierter Gelatinezusammensetzung von Beispiel 1 behandelt. Das Material wurde so platziert, dass die gesamte freiliegende Dura vom Testmaterial bedeckt war. Die freiliegende Dura eines anderen lumbaren Bereichs wurde nicht behandelt.

[0078] Die Wunde wurde ohne weitere Ausspülung schichtweise geschlossen. Die lumbosakrale Faszie wur-

de mit einer absorbierbaren Naht geeigneter Größe (z. B. 4-0) in einem einfachen durchgehenden Muster geschlossen. Das subkutane Gewebe wurde mit einer absorbierbaren Naht in einem einfachen kontinuierlichen Muster und die Haut mit geeignetem Nahtmaterial oder chirurgischen Clips geschlossen.

[0079] In den ersten fünf Tagen nach der Operation erhielten die Tiere zweimal täglich intramuskulär Baytril® in einer Dosis von 5 mg/kg.

[0080] Am Tag 7 oder am Tag 28 nach der Operation wurden die Tiere euthanisiert und eine Nekropsie durchgeführt. Die chirurgische Inzision wurde freigelegt und der Bereich der Laminektomie untersucht.

[0081] Durale Adhäsionen wurden beurteilt und entsprechend dem Umfang und der Schwere wie folgt eingeteilt:

[0082] Durale Adhäsionen: Bindegewebsanhäfung zwischen Knochen oder tiefer Narbe und Dura im Spinalkanal. Die Bewertung erfolgte, indem eine Sonde zwischen den Knochen und die Dura eingeführt wurde, die die zwei Strukturen trennte.

0 = nicht vorhanden, mit offensichtlicher anatomischer Ebene	1 = dünne Adhäsionen
2 = mäßige Adhäsionen	3 = dicke und fest haftende Adhäsionen

[0083] In keinem Fall, bei dem die fragmentierte Gelatinezusammensetzung angewendet worden war, hat sich postoperative Adhäsion entwickelt. Adhäsionen traten jedoch bei 71% der Kontrollstellen auf. Die Ergebnisse aller getesteten Tierstellen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

TABELLE 1

8	L1	FRAGMENTIERTE GELATINE-ZUSAMMENSETZUNG	0
9	L2	FRAGMENTIERTE GELATINE-ZUSAMMENSETZUNG	0
10	L4	FRAGMENTIERTE GELATINE-ZUSAMMENSETZUNG	0
11	L5	FRAGMENTIERTE GELATINE-ZUSAMMENSETZUNG	0
12	L5	FRAGMENTIERTE GELATINE-ZUSAMMENSETZUNG	0

Stelle Nr.	Vertebrale Position	Behandlung	Adhäsion
1	L4	KONTROLLE/KEINE	0
2	L1	KONTROLLE/KEINE	0
3	L3	KONTROLLE/KEINE	2
4	L4	KONTROLLE/KEINE	2
5	L4	KONTROLLE/KEINE	2
6	L2	KONTROLLE/KEINE	3
7	L2	KONTROLLE/KEINE	2

BEISPIEL 5: GEFÄSSPFROPF

[0084] Diese Studie belegte die Wirksamkeit der fragmentierten polymeren Zusammensetzung zum Verschließen einer Gefäßpunktion. Die Femoralarterie eines zuchtgeeigneten Schweins aus einer Hampshire/Yorkshire-Kreuzung (Pork Power Farms, Turlock, California) wurde bestimmt und mit einer Nadel punktiert (SmartNeedle™, Cardiovascular Dynamics, Irvine, California). Nach dem Platzieren des Führungsdrähts wurde mit einem Dilatator 9 ein Tunnel zum Gefäß erzeugt und die Öffnung der Femoralarterie vergrößert. Der Dilatator wurde entfernt und eine Gefäßscheide 7 in die Femoralarterie eingeführt. Dann wurde der Führungsdräht entfernt. Die Positionierung wurde durch Abziehen von Blut in den Seitenarm der Scheide überprüft. Beobachtet wurde auch die pulsierende arterielle Blutung beim Einführen der Scheide bei der Hautinzision. Beim Entfernen der Scheide wurde mit einer Teflon-Katheterspitze 18, die mit einer hypodermalen Spritze verbunden war, die fragmentierte Gelatinezusammensetzung von Beispiel 1 in den Tunnel eingebracht. Am Austrittspunkt wurde keine Blutung beobachtet, was die Wirksamkeit der fragmentierten Gelatinezusammensetzung für das Abdichten der Gefäßpunktion und des umliegenden Gewebes demonstriert.

BEISPIEL 6:

FRAGMENTIERTE POLYMERE ZUSAMMENSETZUNG ALS TRÄGER

[0085] Diese Studie demonstrierte die Wirksamkeit der fragmentierten polymeren Zusammensetzung von Beispiel 1 als Träger zum Ausfüllen und Abdichten eines Gewebehohlraums in der Leber. Drei Wunden (2 Gewebehohlräume und 1 Gewebepunktion) wurden in der Leber eines zuchtgeeigneten Schweins aus einer Hampshire/Yorkshire-Kreuzung (Pork Power Farms, Turlock, CA) erzeugt.

[0086] Der Lebergewebehohlraum 1 blutete aktiv nach der chirurgischen Erzeugung eines Gewebehohlraums. Aus einer Spritze wurde ungefähr 1 ml fragmentierte Gelatinezusammensetzung mit ungefähr 500 U Thrombin (500 bis 1000 Einheiten/ml) extrudiert und damit der Gewebedefekt vollständig ausgefüllt. Nach 2-3 Minuten bildete sich ein Blutgerinnsel, wodurch die Blutung unmittelbar gestillt wurde. Als die eingebrachte Zusammensetzung mit einer Zange gegriffen wurde, schien sie recht gut am Gewebe zu haften und besaß gute Integrität. Das Dichtungsmaterial wurde manuell auf die Probe gestellt, und dabei wurde kein weiteres Bluten beobachtet.

[0087] Der Lebergewebehohlraum 2 blutete aktiv nach der chirurgischen Erzeugung eines Gewebehohlraums. Ungefähr 1 ml fragmentierte Gelatinezusammensetzung mit Thrombin (ungefähr 500 Einheiten/ml) wurde aus einer Spritze extrudiert und damit der Gewebedefekt vollständig ausgefüllt. Ein Rapiseal™-Patch (Fusion Medical Technologies, Inc., Mountain View, CA) wurde unter Verwendung eines Argonstrahl-Koagulationsgeräts (Valleylab, Boulder, Colorado oder Birtcher Medical Systems, Irvine, California) aufgesetzt. Die Blutung hörte unmittelbar danach auf.

[0088] Die Leberpunktion 1 blutete aktiv nach der chirurgischen Erzeugung einer sturzpfen Punkt. Ungefähr 0,8 ml fragmentierte Gelatinezusammensetzung mit Thrombin (ungefähr 500 Einheiten/ml) wurde aus einer Spritze extrudiert und damit der Gewebedefekt vollständig ausgefüllt. Ungefähr 2 Minuten nach dem Einbringen der fragmentierten Gelatinezusammensetzung war sämtliche Blutung beendet.

[0089] Die Milzpunktion 1 blutete aktiv nach der chirurgischen Erzeugung einer stumpfen Punkt. Ungefähr 0,8 ml fragmentierte Gelatinezusammensetzung mit Thrombin (ungefähr 500 Einheiten/ml) wurde aus einer Spritze extrudiert und damit der Gewebedefekt vollständig ausgefüllt. Ungefähr 2 Minuten nach dem Einbringen der fragmentierten Gelatinezusammensetzung war sämtliche Blutung beendet.

[0090] In den vier obenstehenden Beispielen war das verwendete Abgabesystem eine 3-ccm-Spritze (Becton Dickinson, Franklin Lakes, New Jersey). Diese war mit der fragmentierten Gelatinezusammensetzung von Beispiel 1 gefüllt.

[0091] Ein Material gemäß der vorliegenden Erfindung zum Ausfüllen von Gewebehöhlräumen und anderen Defekten wurde wie folgt zubereitet. Eine Thrombinlösung (0,5 ml, 4.000 bis 10.000 U/ml) wird 4,5 ml fließfähigem Gel zugefügt, was 5 ml Gel mit 400 bis 1000 U/ml Thrombin ergibt. Das Gel lässt sich in beliebiger geeigneter Menge verwenden, z. B. 0,5 ml bis 5 ml.

BEISPIEL 7: FRAGMENTIERTE POLYMERE ZUSAMMENSETZUNG ALS GEWEBEFÜLLSTOFF UND ANASTOMISCHES DICHTMATERIAL

[0092] Diese Studie demonstrierte die Wirksamkeit der fragmentierten Gelatinezusammensetzung als Wundverschlussystem zum Ausfüllen und Abdichten von Gewebedefekten. Vier Gewebehöhlräume wurden chirurgisch erzeugt, und zwar 1 in der Lunge, 2 in der Leber und 1 in der Milz eines zuchtgeeigneten Schweins aus einer Hampshire/Yorkshire-Kreuzung (Pork Power Farms, Turlock, CA).

[0093] Bei der Lunge wurde nach der chirurgischen Erzeugung des Gewebehohlraums ein Luftaustritt beob-

achtet. Ungefähr 1 ml fragmentierte Gelatinezusammensetzung von Beispiel 1 wurde aus einer Spritze extrudiert und damit der Gewebedefekt vollständig ausgefüllt. Ein Rapiseal™-Patch (Fusion Medical Technologies, Inc., Mountain View, CA) wurde unter Verwendung eines Argonstrahl-Koagulationsgeräts (Valleylab, Boulder, Colorado oder Birtcher Medical Systems, Irvine, California) aufgesetzt. Der Luftverlust war unmittelbar danach beseitigt. Als der aufgebrachte Patch mit einer Zange gegriffen wurde, schien er recht gut am Gewebe zu haften und besaß gute Integrität. Die fragmentierte Gelatinezusammensetzung wurde auf die Probe gestellt, indem die Lunge mit einem Druck von 28 cm Wasser ventiliert wurde. Dabei wurde kein Luftverlust beobachtet.

[0094] Bei der Leber wurde nach der chirurgischen Erzeugung des Gewebehohlraums übermäßiges Blut beobachtet. Ungefähr 1 ml fragmentierte Gelatinezusammensetzung wurde aus einer Spritze extrudiert und damit der Gewebedefekt vollständig ausgefüllt. Die fragmentierte Zusammensetzung quoll auf und stoppte die Blutung ausreichend, obgleich ein wenig Sickerblutung beobachtet wurde.

[0095] Bei der Leber wurde nach der chirurgischen Erzeugung des Gewebehohlraums übermäßiges Blut beobachtet. Ungefähr 1 ml fragmentierte Gelatinezusammensetzung wurde aus einer Spritze extrudiert und damit der Gewebedefekt vollständig ausgefüllt. Ein Rapiseal™-Patch (Fusion Medical Technologies, Inc., Mountain View, CA) wurde unter Verwendung eines Argonstrahl-Koagulationsgeräts (Valleylab, Boulder, Colorado oder Birtcher Medical Systems, Irvine, California) aufgesetzt. Die Blutung hörte unmittelbar danach auf. Als der aufgebrachte Patch mit einer Zange gegriffen wurde, schien er recht gut am Gewebe zu haften und besaß gute Integrität.

[0096] Die Milzpunktion 1 blutete aktiv nach der chirurgischen Erzeugung einer stumpfen Punktion. Ungefähr 0,8 ml fragmentierte Gelatinezusammensetzung wurde aus einer Spritze extrudiert und damit der Gewebedefekt vollständig ausgefüllt. Ungefähr 2 Minuten nach dem Einbringen der fragmentierten Gelatinezusammensetzung war sämtliche Blutung beendet.

[0097] Eine weibliche zuchtgeeignete Jungziege (Cloverleaf Dairy, Madera, California) wurde unter angemessener Anästhesie verwendet. Die rechte Halsschlagader wurde freigelegt. Das Gefäß wurde vollständig seziert, um sämtliches Bindegewebe zu entfernen. Das Gefäß wurde mit atraumatischen Gefäßklemmen abgeklemmt, in einem Abstand von ungefähr 2–3 cm. Das Gefäß wurde mit einer normalen Skalpellklinge seziert und 2 freie Gefäßenden freigelegt. Eine endweise Anastomose wurde mit einer durchgehenden Prolennah 6-0 hergestellt. Nach Abschluss der Anastomose wurden die Klemmen entfernt. An der anastomotischen Stelle wurde Blut beobachtet. Ungefähr 2 ccm fragmentierte Gelatinezusammensetzung mit Thrombin (ungefähr 500 Einheiten/ml) wurde aus einer Spritze um die Anastomose herum extrudiert. Auf die Zusammensetzung wurde Gaze gelegt. Ungefähr 3 Minuten nach Anwendung der fragmentierten Gelatinezusammensetzung wurde keine Blutung mehr beobachtet. Der Einschnitt wurde angemessen geschlossen, und das Tier konnte für die Nachbehandlung genesen.

BEISPIEL 8: MATERIALIEN UND METHODEN ZUM VERHINDERN VON POSTOPERATIVEN ABDOMINALEN ADHÄSIONEN

[0098] Diese Studie demonstrierte die Wirksamkeit der fragmentierten Gelatinezusammensetzung zum Verhindern bzw. Reduzieren von Adhäsionen in der Bauchhöhle, und zwar bei alleiniger Verwendung oder in Verbindung mit einem Rapi-Seal™-Patch (Fusion Medical Technologies, Inc., Mountain View, CA).

[0099] Ein Standardtiermodell zum Bewerten von chirurgischen Adhäsionen ist mit der Sprague-Dawley-Ratte entwickelt worden (Harris, E. S. (1995) „Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential anti-adhesive agents“, Surgery 117: 663–669). In diesem Modell kann eine einzelne, spezifische Adhäsion objektiv gemessen werden.

[0100] Für diese Studie wurden 15 Sprague-Dawley-Ratten verwendet. Die Anästhesie wurde mit einer intramuskulären Injektion von Ketaminhydrochlorid in Kombination mit Xylazin durchgeführt. Nach der Anästhesie und geeigneter Vorbereitung für die Operation wurde ein medianer Schnitt durchgeführt. In der Bauchhöhle wurde ungefähr 1 cm lateral zur medianen Inzision ein Defekt herbeigeführt. Der Defekt wurde durch Ausschneiden eines 1 × 2 cm großen Segments parietalen Bauchfells erzeugt, eingeschlossen eine oberflächliche Muskelschicht. Dann wurde ein 1 × 2 cm großer Defekt auf der serosalen Oberfläche des Zökums erzeugt. Das Zökum wurde durch Schaben mit einer Skalpellklinge abgeschabt, so dass über der abgeschabten Stelle eine homogene Oberfläche mit petechialer Hämmorrhagie erzeugt wurde. Das Zökum wurde danach angehoben und so positioniert, dass beim Verschließen das Zökum den Defekt der Bauchwand berührte. Der Defekt der Bauchwand wurde auf ähnliche Weise abgeschabt. Beide abgeschabten Bereiche wurden 10 Minuten lang der Luft ausgesetzt.

[0101] Die folgenden 3 experimentellen Gruppen wurden eingeteilt. Jede Gruppe bestand aus 5 Tieren.

Gruppe 1: Kontrolle/Keine Behandlung vor dem Schließen

Gruppe 2: Fragmentierte Gelatinezusammensetzung von Beispiel 1 Vor dem Schließen zwischen Bauchwand und Zökumdefekten platziert

Gruppe 3: Fragmentierte Gelatinezusammensetzung (von Beispiel 1) + RapiSeal™-Patch Vor dem Schließen

auf dem Zöklumdefekt platziert

[0102] Der mediane Einschnitt wurde mit absorbierbarer Naht 4-0 geschlossen, und die Haut wurde mit Seidennaht 4-0 geschlossen. Alle Tiere erholten sich von der Operation und wurden 7 Tage beobachtet.

[0103] Am Tag 7 postoperativ wurden die Ratten euthanisiert und das Abdomen geöffnet, um den chirurgisch erzeugten Defekt zu bewerten. Adhäsionen zwischen dem Bauchwanddefekt und dem Zöklumdefekt wurden, falls vorhanden, durch Auseinanderziehen der zwei Gewebe hinsichtlich der Festigkeit und Stärke bewertet. Ein Tensiometer wurde zum Messen der für das Aufbrechen der Adhäsionen erforderlichen Kraft verwendet.

[0104] Sowohl bei der alleinigen Behandlung mit der fragmentierten Gelatinezusammensetzung als auch in Verbindung mit dem RapiSeal-Patch ergab sich eine verminderte Anzahl Tiere mit Adhäsionen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die prozentualen Anteile der Tiere in der jeweiligen Gruppe mit Adhäsionen gehen aus Tabelle 2 hervor.

TABELLE 2

GRUPPE	BEHANDLUNG	% TIERE MIT ADHÄSIONEN
1	Kontrolle	80 %
2	Fragmentierte Gelatinezusammensetzung	60 %
3	Fragmentierte Gelatinezusammensetzung + RapiSeal TM -Patch	40 %

BEISPIEL 9: MATERIALIEN UND METHODEN, UM DEM GEL VOR BESTRAHLUNG ASCORBAT HINZUZUFÜGEN

[0105] Gelatinepartikel (300 Bloom, Woburn Co., Woburn, MA) wurden in einem Anteil von 5 bis 15 Gew.% in Methylalkohol suspendiert (Aldrich, Milwaukee, Wisconsin), der 0,01 bis 0,1 Gew.-% Glutaraldehyd (Sigma, St. Louis, MO) enthielt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Alternativ wurden Gelatinepartikel aus dem Extrakt von Kalbhaut (Spears Co., PA) in einem Anteil von 5 bis 15 Gew.-% in wässrigem Puffer bei pH 9 mit 0,01 bis 0,1 Gew.-% Glutaraldehyd (Sigma) suspendiert und durch Mischen und Kühlen über Nacht in ein Gel überführt. Die vernetzten Gelatinefragmente wurden dann dreimal mit Alkohol gespült und bei Raumtemperatur getrocknet. Danach wurde die Gleichgewichtsquellung für die gespülte, vernetzte Gelatine gemessen, und 0,5 g–1,0 g große Teile dieses Materials wurden in 5-ccm-Spritzen gefüllt. 3,0 ml–4,5 ml wässriger Puffer mit Ascorbinsäure oder ein Salz der Ascorbinsäure, z. B. 0,02 M Natriumphosphat (J. T. Baker, Phillipsburg, New Jersey), 0,15 M Natriumchlorid (VWR, West Chester, Pennsylvania), 0,005 M Natriumascorbat (Aldrich) mit pH 7,0 wurde den Spritzen mit der vernetzten Gelatine hinzugefügt; dazu wurde eine zweite Spritze und ein Dreiweghahn verwendet, wobei darauf geachtet wurde, dass keine Außenluft in die Spritzen gelangte. Auf diese Weise erhielt man ein Hydrogel in mehreren Spritzen. Alternativ wurde ein wässriger Puffer, der keine Ascorbinsäure und kein Salz der Ascorbinsäure enthielt, aber ansonsten von ähnlicher Zusammensetzung und pH-Wert war, anderen Spritzen mit der vernetzten Gelatine zugegeben, wodurch man darin ein Hydrogel enthielt. Die Hydrogel enthaltenden Spritzen wurden dann unter Kühlbedingungen mit $3,0 \pm 0,3$ Megarad gamma-bestrahl. Für das Hydrogel in den Spritzen wurde nach der Bestrahlung die Gleichgewichtsquellung gemessen. Die Hydrogele, die aus Puffern mit Ascorbinsäure oder einem Salz der Ascorbinsäure zubereitet worden waren, behielten bei Bestrahlung im Allgemeinen die Werte für die Gleichgewichtsquellung innerhalb von $\pm 20\%$ bei, normalerweise $\pm 10\%$, relativ zum Wert vor der Bestrahlung, während bei den Gelen, die aus Puffern ohne Ascorbinsäure bzw. ohne ein Salz der Ascorbinsäure zubereitet worden waren, eine Abnahme der Gleichgewichtsquellung von 25–30% verglichen mit dem Wert vor der Bestrahlung zu verzeichnen war.

BEISPIEL 10: MATERIALIEN UND METHODEN FÜR DAS VERNETZEN UND DAS MESSEN DER PROZENTUALEN QUELLUNG.

[0106] Gelatinepartikel wurden in einem wässrigen Puffer (z. B. 0,2 M Natriumphosphat, pH 9,2) mit Vernetzungsmittel (z. B. 0,005–0,5 Gew.-% Glutaraldehyd) zur Quellung gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gekühlt gehalten und dann dreimal mit deionisiertem Wasser und zweimal mit Ethylalkohol gespült,

danach bei Raumtemperatur getrocknet. Die getrocknete, vernetzte Gelatine wurde wieder in einem wässrigen Puffer suspendiert, und zwar bei niedriger Feststoffkonzentration (2–3%), bei Raumtemperatur und über einen festgelegten Zeitraum. Puffer war für die zur Gleichgewichtsquellung benötigte Konzentration im Überschuss vorhanden, und somit lagen zwei Phasen vor (Hydrogelphase und Puffer). Ein aliquoter Teil der Suspension mit dem feuchten Hydrogel wurde filtriert, indem Vakuum an eine Sperrfiltermembran von nominell 0,8 µm (Milipore, Bedford, Massachusetts) angelegt wurde. Nach Entfernen des überschüssigen Puffers wurde das kombinierte Gewicht des zurückgehaltenen feuchten Hydrogels und der feuchten Filtermembran aufgezeichnet. Das Hydrogel und die Membran wurden dann bei ungefähr 120°C mindestens zwei Stunden lang getrocknet, und das kombinierte Gewicht des getrockneten Hydrogelrückstands und der getrockneten Filtermembran wurde aufgezeichnet. Außerdem wurden verschiedene Messungen von feuchten Filtermembranen ohne Hydrogelrückstand und von getrockneten Filtermembranen ohne Hydrogel durchgeführt und dazu verwendet, das Nettogewicht von feuchtem Hydrogel und von trockenem Hydrogel abzuleiten. Die „prozentuale Quellung“ wurde dann wie folgt berechnet:

$$\text{Prozent. Quellung} = 100 \times \frac{(\text{Feuchtgewicht des Gels} - \text{Trockengewicht des Gels})}{\text{Trockengewicht des Gels}}$$

[0107] Die Quellungsmessungen wurden dreifach durchgeführt und für die jeweilige Gelatineprobe gemittelt. Der Wert der prozentualen Quellung für Proben, die für 18–24 Stunden vor der Feuchtgewichtsmessung wieder in Puffer suspendiert wurden, wurde als „Gleichgewichtsquellung“ definiert.

[0108] Die resultierenden vernetzten Gelatinematerialien zeigten für die Gleichgewichtsquellung Werte im Bereich von 400% bis 1300%. Der Grad der Gleichgewichtsquellung hing von der Methode und dem Ausmaß der Vernetzung ab.

BEISPIEL 11: ABBAU

[0109] Dreißig Kaninchen (15 unbehandelte Kontrolltiere und 15 mit fragmentierter Gelatinezusammensetzung behandelte Tiere) wurden operiert, um eine Verletzung und Blutung an der Milz nachzuahmen. Eine Läsion wurde an der Milz erzeugt, indem mit einer 6-mm-Biopsiestanze kontrolliert eine Wunde herbeigeführt wurde. In der Gruppe „Behandelt“ wurde die experimentell erzeugte Verletzung sofort mit der fragmentierten Gelatinezusammensetzung behandelt, um in der Wunde Blutstillung zu erreichen. Die Tiere der Gruppe „Kontrolle“ wurden während der ersten 7,5 Minuten nicht behandelt, um die Stärke der durch die Läsion verursachten Blutung zu demonstrieren. 7,5 Minuten nach dem Zeitpunkt des Herbeiführens der Verletzung wurde mit der fragmentierten Gelatinezusammensetzung die Blutung aus der Läsion gestillt, um eine spontane Exsanguination und den Tod des Tieres zu verhindern. Alle Tiere konnten sich von Operation erholen. Jeweils zehn Tiere wurden an den Tagen 14 und 28 postoperativ euthanisiert. Der endgültige Zeitpunkt für die Nekropsie der verbleibenden Tiere wurde nach der Auswertung der Tiere vom Tag 28 festgelegt. Bei den Tieren vom Tag 28 war bei grober Einsichtnahme schwierig festzustellen, ob das Testmaterial vorhanden war oder nicht; daher wurde die Hälfte der verbleibenden Tiere am Tag 42 und die andere Hälfte am Tag 56 euthanisiert. Bei der Nekropsie wurden die Stelle der Milzläsion und die Bauchhöhle makroskopisch ausgewertet. Das Vorhandensein von fragmentierter Gelatinezusammensetzung in der Bauchhöhle, entfernt von der Anwendungsstelle, wurde aufgezeichnet und ausgewertet, außerdem das Vorhandensein oder die Abwesenheit an der Milzläsion. Des Weiteren wurde das Vorhandensein oder die Abwesenheit von postoperativen Adhäsionen an der Stelle der Milzläsion ausgewertet und aufgezeichnet. Die Milz wurde für die histologische Auswertung der Biokompatibilität und des Abbaus sorgfältig seziert und behandelt.

[0110] Die Anwendung der fragmentierten Gelatinezusammensetzung auf die chirurgisch erzeugten Wunden in der Milz wirkte als gute hämostatische Tamponade. Nach der Anwendung der fragmentierten Gelatinezusammensetzung bei der Operation lebten die Kaninchen postoperativ 14, 28, 42 und 56 Tage. Ein Kaninchen starb an in keinem Zusammenhang stehender Pneumonie am Tag 5 postoperativ, und die Milz wurde für die histopathologische Auswertung nicht herangezogen.

[0111] Bei der Nekropsie wurden die Stelle der Milzläsion und die Bauchhöhle allgemein grob bewertet. Das Vorhandensein von fragmentierter Gelatinezusammensetzung in der Bauchhöhle, entfernt von der Anwendungsstelle, wurde aufgezeichnet und ausgewertet, außerdem das Vorhandensein oder die Abwesenheit von fragmentierter Gelatinezusammensetzung an der Milzläsion. Das Vorhandensein oder die Abwesenheit von Adhäsionen an der Stelle der Milzläsion wurden ausgewertet und aufgezeichnet. Die Milz wurde für die histologische Auswertung vollständig seziert und behandelt.

[0112] Die Stelle der Milzläsion war grob zu allen Zeitpunkten und in allen Tieren sichtbar. Makroskopisch war in zweien der zehn Tiere vom Tag 14 keine fragmentierte Gelatinezusammensetzung vorhanden. Zu allen anderen Zeitpunkten war es nicht möglich, die fragmentierte Gelatinezusammensetzung makroskopisch zu identifizieren. Die makroskopische Abwesenheit des Hydrogelmaterials, wie in diesem Kaninchenmodell gemes-

sen, definiert den Abbau des Hydrogels als den Begriff, wie er hierin und in den Ansprüchen verwendet wird. [0113] In drei der zehn an Tag 14 postoperativ getöteten Tiere wurden kleine Mengen der fragmentierten Gelatinezusammensetzung frei beweglich in der Bauchhöhle gefunden. Dabei handelt es sich sehr wahrscheinlich um überschüssiges Material, das von der Anwendungsstelle an der Milzläsion gewandert ist. In keinem Fall, wo dieses Material entfernt von der Milzläsion gefunden wurde, gab es Hinweise auf Gewebereaktionen auf den Facies visceralis oder dem Omentum. In keinem Tier der anderen Tötungszeitpunkte wurde entfernt von der Stelle der Milzläsion Material gefunden.

[0114] Bei keinem Tier wurden an der Stelle der Milzläsion postoperative Adhäsionen festgestellt, die mit dem Material der fragmentierten Gelatinezusammensetzung in Zusammenhang standen. Bei allen Tieren haftete wie erwartet Omentum an der Stelle der Milzläsion. Andere Adhäsionen im Zusammenhang mit der Milz waren selten; wurden solche Adhäsionen festgestellt, waren sie zufällig und standen normalerweise mit dem Einschnitt der Körperwand in Zusammenhang.

[0115] Die fragmentierte Gelatinezusammensetzung war in zwei der zehn Tiere vom Tag 14 makroskopisch und mikroskopisch nicht vorhanden. Am Tag 28 postoperativ war die fragmentierte Gelatinezusammensetzung bei grober Einsichtnahme und mikroskopisch in fünf von zehn untersuchten Kaninchen vollständig abwesend und in den verbleibenden Tieren in geringsten Mengen vorhanden; dies zeigt, dass die fragmentierte Gelatinezusammensetzung nach 28 Tagen im Wesentlichen abgebaut war. Die fragmentierte Gelatinezusammensetzung war vollständig abwesend in allen fünf am Tag 42 postoperativ untersuchten Tieren und wurde in nur einem von vier am Tag 56 postoperativ untersuchten Tieren in geringsten Mengen gefunden. Die Ausheilung der Milzwunde verlief am Tag 42 normal, und der Zustand war noch besser am Tag 56.

[0116] Wenngleich die vorstehende Erfindung zum Zwecke eines klaren Verständnisses mit Veranschaulichungen und Beispielen detailliert beschrieben wurde, sind im Bereich der angehängten Ansprüche selbstverständlich Änderungen und Abwandlungen möglich.

Patentansprüche

1. Fragmentierte polymere Zubereitung, umfassend ein biokompatibles vernetztes Hydrogel mit: einer Untereinheitsgröße, wenn vollständig hydriert, im Bereich von 0,05 mm bis 5 mm; einer Gleichgewichtsquellung von 400% bis 1300%; und einer Abbauzeit in vivo in einem feuchten Gewebe als Umgebung im Bereich von 1 Tag bis 1 Jahr.
2. Zubereitung gemäß Anspruch 1, worin die Untereinheitsgröße bei vollständiger Hydrierung im Bereich von 0,05 mm bis 3 mm liegt.
3. Zubereitung gemäß Anspruch 2, worin die Untereinheitsgröße bei vollständiger Hydrierung im Bereich von 0,25 mm bis 1,5 mm liegt.
4. Zubereitung gemäß Anspruch 1 mit einer Trockenteilchengröße im Bereich von 0,01 mm bis 1,5 mm.
5. Zubereitung gemäß Anspruch 4 mit einer Trockenteilchengröße im Bereich von 0,05 mm bis 1 mm.
6. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1–5, umfassend ein trockenes Pulver mit einer Teilchengröße im Bereich von 0,01 mm bis 1,5 mm und einem Feuchtigkeitsgehalt unterhalb von 20 Gew.-%.
7. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1–5, umfassend ein teilweise hydriertes Hydrogel mit einem Hydrierungsgrad im Bereich von 50% bis 95% der Hydrierung bei der Gleichgewichtsquellung.
8. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1–5, umfassend ein vollständig hydriertes Hydrogel mit einem Hydrierungsgrad oberhalb von 95%.
9. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1–8, worin das Hydrogel nach dem Vernetzen zerrissen wurde.
10. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1–8, worin das Hydrogel vor dem Vernetzen aufgebrochen wurde.
11. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1–10, zusätzlich umfassend einen Weichmacher, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Polyethylenglykol, Sorbit und Glycerin.
12. Zubereitung nach Anspruch 11, worin der Weichmacher zu 0,1% in Gewicht bis 30% in Gewicht der Zubereitung der polymeren Komponente vorliegt.

13. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1–12, zusätzlich umfassend einen aktiven Bestandteil.
14. Zubereitung nach Anspruch 13, worin der aktive Bestandteil ein hemostatisches Mittel ist.
15. Zubereitung gemäß Anspruch 14, worin der aktive Bestandteil Thrombin ist.
16. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1–15, worin das molekulare vernetzte Gel ein vernetztes Protein-Hydrogel umfasst.
17. Zubereitung gemäß Anspruch 16, worin das Protein ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Gelatine, löslichem Kollagen, Albumin, Hämoglobin, Fibrogen, Fibrin, Kasein, Fibronectin, Elastin, Keratin, Laminin und Derivaten und Kombinationen derselben.
18. Zubereitung gemäß Anspruch 17, worin das Protein Gelatine umfasst.
19. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1–15, worin das molekulare vernetzte Gel ein vernetztes Polysaccharid umfasst und vorzugsweise das Polysaccharid ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Glycosaminoglycanen, Stärkederivaten, Cellulosederivaten, Hemicellulosederivaten, Xylan, Agarose, Alginat und Chitosan und Derivaten und Kombinationen derselben.
20. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1–15, worin das molekulare vernetzte Gel ein vernetztes nicht biologisches Polymer umfasst und das Polymer vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Polyacrylaten, Polymethacrylaten, Polyacrylamiden, Polyvinylharzen, Polylactid-Glykoliden, Polycaprolactonen, Polyethylenoxiden und Derivaten und Kombinationen derselben.
21. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1–20, worin das molekulare vernetzte Hydrogel ein Polymer und ein Vernetzungsmittel umfasst.
22. Zubereitung gemäß Anspruch 20, worin das Polymer und das Vernetzungsmittel unter Bedingungen umgesetzt worden sind, die die Vernetzung der Polymermoleküle ergeben, und/oder das molekulare vernetzte Hydrogel über Bestrahlung des Polymeren unter Bedingungen erzeugt worden ist, die das Vernetzen der Polymermoleküle ergeben, und/oder das molekulare vernetzte Hydrogel durch Umsetzung von monungesättigten und polyungesättigten Monomeren unter Bedingungen erzeugt worden ist, die das Vernetzen der Polymermoleküle ergeben.
23. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1–22, worin die Zubereitung so beschaffen ist, dass die Extrusion der Zubereitung das Zerbrechen des Hydrogels in Untereinheiten mit einer Größe im Bereich von 0,05 mm bis 3,0 mm verursacht.
24. Verfahren zur Herstellung einer polymerischen Zubereitung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, das Verfahren umfassend:
das Bereitstellen eines biokompatiblen resorbierbaren Polymeren;
das Kombinieren des Polymeren mit einem wässrigen Puffer zur Bildung eines Gels;
das Vernetzen des Gels; und
das Aufbrechen des vernetzten Gels.
25. Verfahren zur Herstellung einer polymerischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1–23, das Verfahren umfassend:
das Bereitstellen eines biokompatiblen resorbierbaren Polymeren;
das Ausbrechen des Polymeren;
das Vernetzen des aufgebrochenen Polymeren; und
das Kombinieren des vernetzten aufgebrochenen Polymeren mit einem wässrigen Puffer.
26. Verfahren nach Anspruch 24 oder 25, worin der Vernetzungsschritt das Exponieren des Polymeren an Strahlung umfasst.
27. Verfahren nach einem der Ansprüche 24–26, zusätzlich umfassend das Vereinigen der vernetzten Zubereitung mit einer Menge an Stabilisator, wirksam zum Inhibieren der Modifikation des Polymeren bei Exposition an sterilisierende Strahlung.

28. Verfahren gemäß Anspruch 27, worin der Stabilisator Ascorbinsäure, Natriumascorbat, andere Salze der Ascorbinsäure oder ein Antioxidans darstellt.
29. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1–23 zum Versiegeln eines Gewebetrakts.
30. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1–23 zum Verhindern der Blutung einer Zielstelle in einem Patientenkörper.
31. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1–23, zusätzlich umfassend eine bioaktive Substanz, wobei die Zubereitung für die Übermittlung einer bioaktiven Substanz an eine Zielstelle in einem Patientenkörper ist.
32. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1–7 oder einem davon abhängigen Anspruch, wobei diese weniger als die Gleichgewichtsquellung hydriert ist, wobei die Zubereitung für die Verwendung bei der Übermittlung einer quellbaren Zubereitung zu einer Zielstelle im Gewebe ist.
33. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 30–32, worin die Zielstelle sich in einem Gewebe befindet, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Muskel, Haut, epithelialem Gewebe, Bindegewebe oder Stützgewebe, Nervengewebe, ophthalmischem Gewebe und Gewebe anderer Sinnesorgane, Vaskular- und Herzgewebe, gastrointestinalen Organen und Geweben, Pleura und anderem Lungengewebe, Niere, endocrinen Drüsen, männlichen und weiblichen Reproduktionsorganen, Fettgewebe, Leber, Pankreas, Lymphgewebe, Knorpel, Knochen, Oralgewebe und Schleimhautgewebe wie auch Milz oder anderen Bauchorganen.
34. Zubereitung gemäß Anspruch 33, worin die Zielstelle ein Hohlbereich innerhalb des gewählten Gewebes ist und der Hohlbereich vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Gewebshohlräumen, Gewebeducti, Intravertebralräumen und Körperhohlräumen.
35. Kit oder Set, umfassend:
eine Zubereitung nach einem der Ansprüche 1–23 oder 29–34, umfassend ein steriles, biokompatibles, resorbierbares, molekular vernetztes Gel;
schriftliche Anweisungen zum Anwenden des Gels auf eine Zielstelle auf Gewebe; und
einen Behälter zur Aufnahme der Zubereitung und der schriftlichen Anweisungen.
36. Kit oder Set nach Anspruch 35, worin das Gel hydriert ist.
37. Kit oder Set nach Anspruch 35, worin das Gel dehydriert ist.
38. Applikator, enthaltend ein molekulares quervernetztes Hydrogel nach einem der Ansprüche 1–23 oder 29–34, der Applicator umfassend:
einen Applikatorkörper mit einem inneren Aufnahmeverolumen und einer Extrusionsöffnung; und
eine Menge des biokompatiblen, resorbierbaren, molekular quervernetzten Hydrogels in dem inneren Aufnehmer.
39. Applikator nach Anspruch 38, worin der Applikatorkörper eine Spritze mit einer Öffnung im Bereich von 0,01 mm bis 5,0 mm ist.
40. Sterile Verpackung, umfassend:
einen Behälter mit einem versiegelten Inneren; und
einen Applikator nach einem der Ansprüche 38 oder 39, worin der Applikator in steriles Zustand in dem Behälter gehalten wird.
41. Verwendung einer Zubereitung nach einem der Ansprüche 1–23 bei der Herstellung einer hemostatischen Zubereitung.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

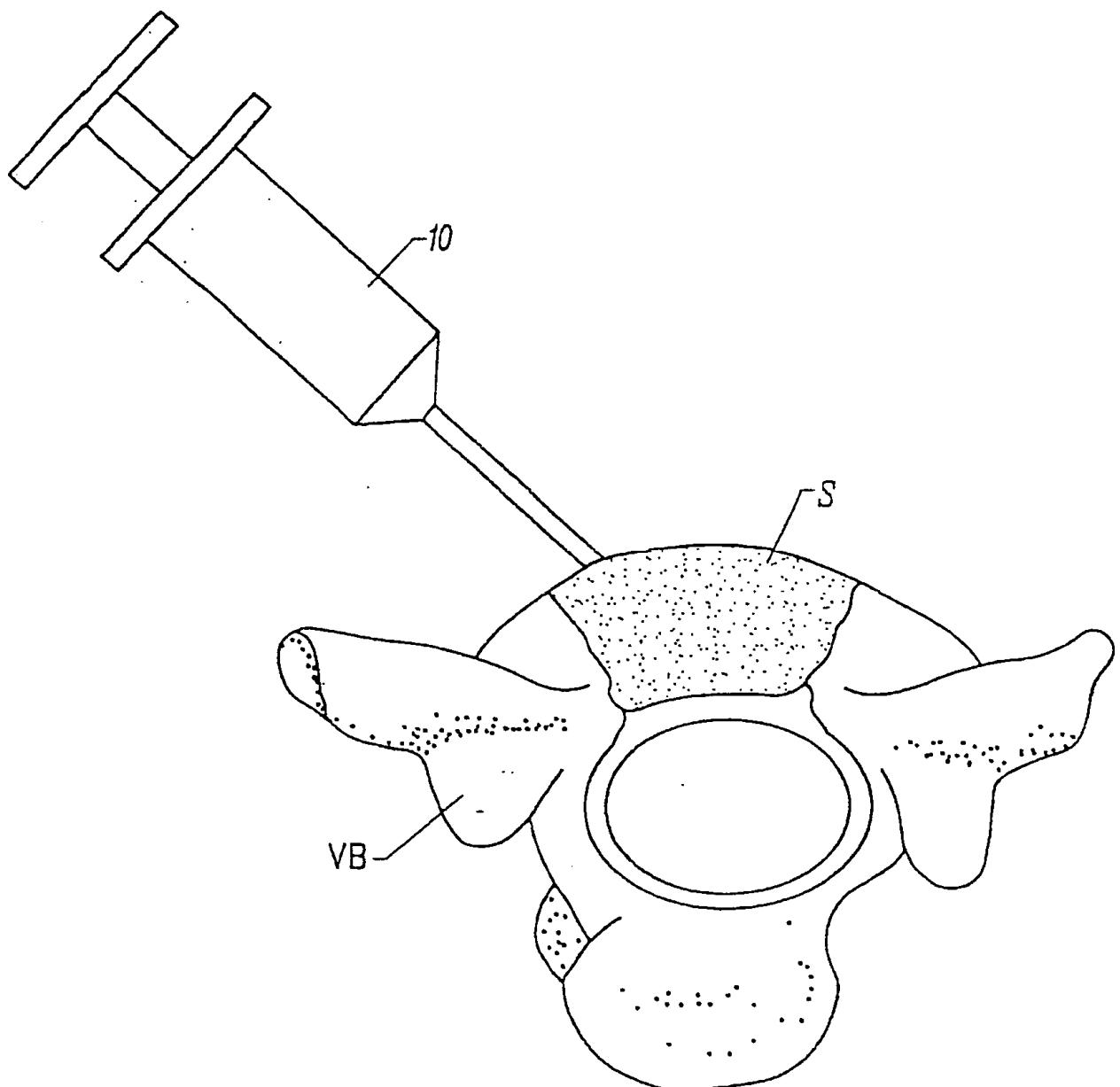


FIG. 1

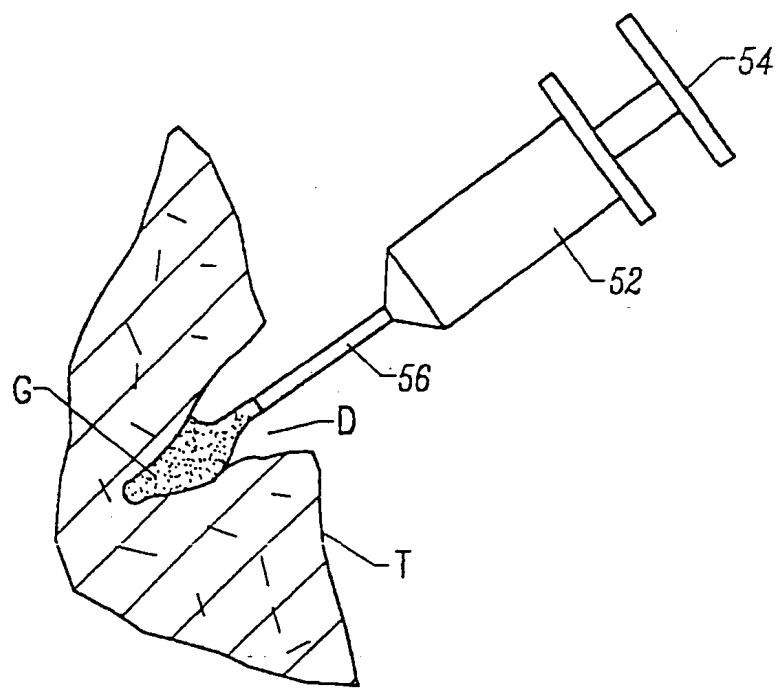


FIG. 2A

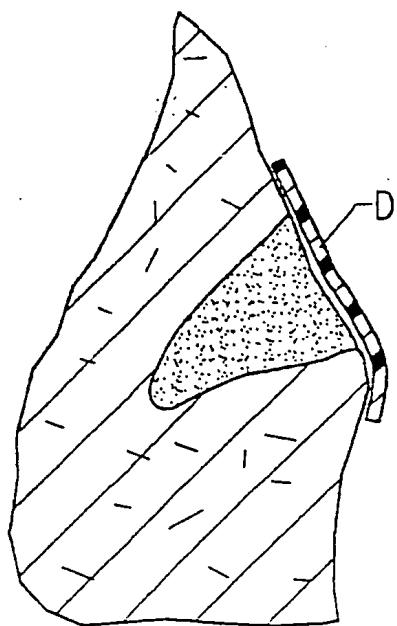


FIG. 2B

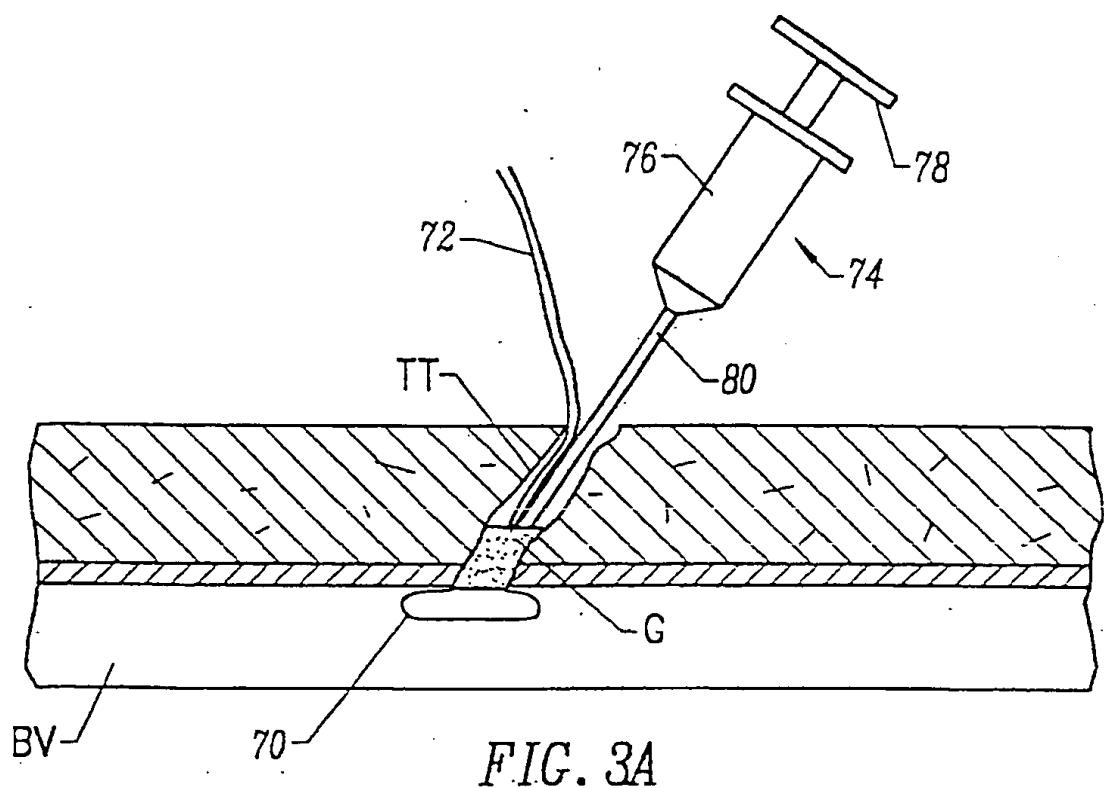


FIG. 3A

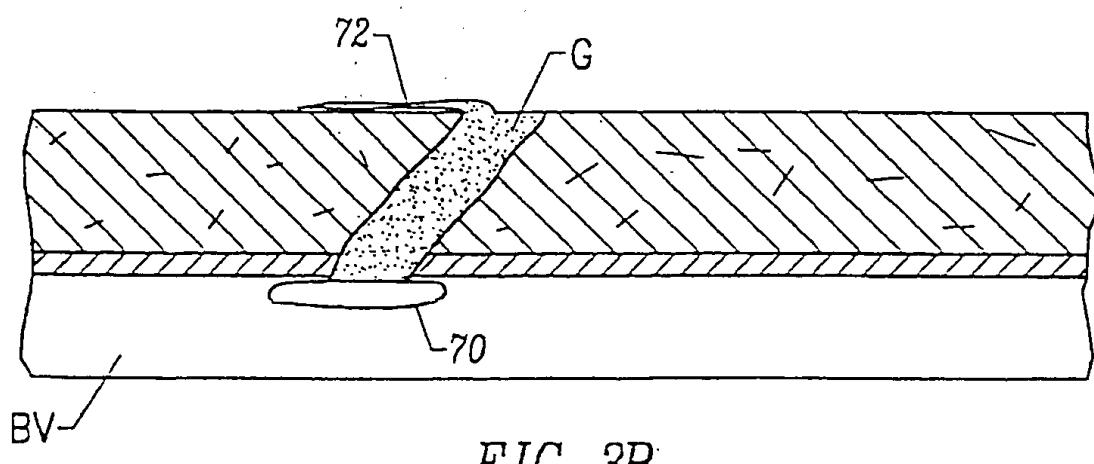


FIG. 3B

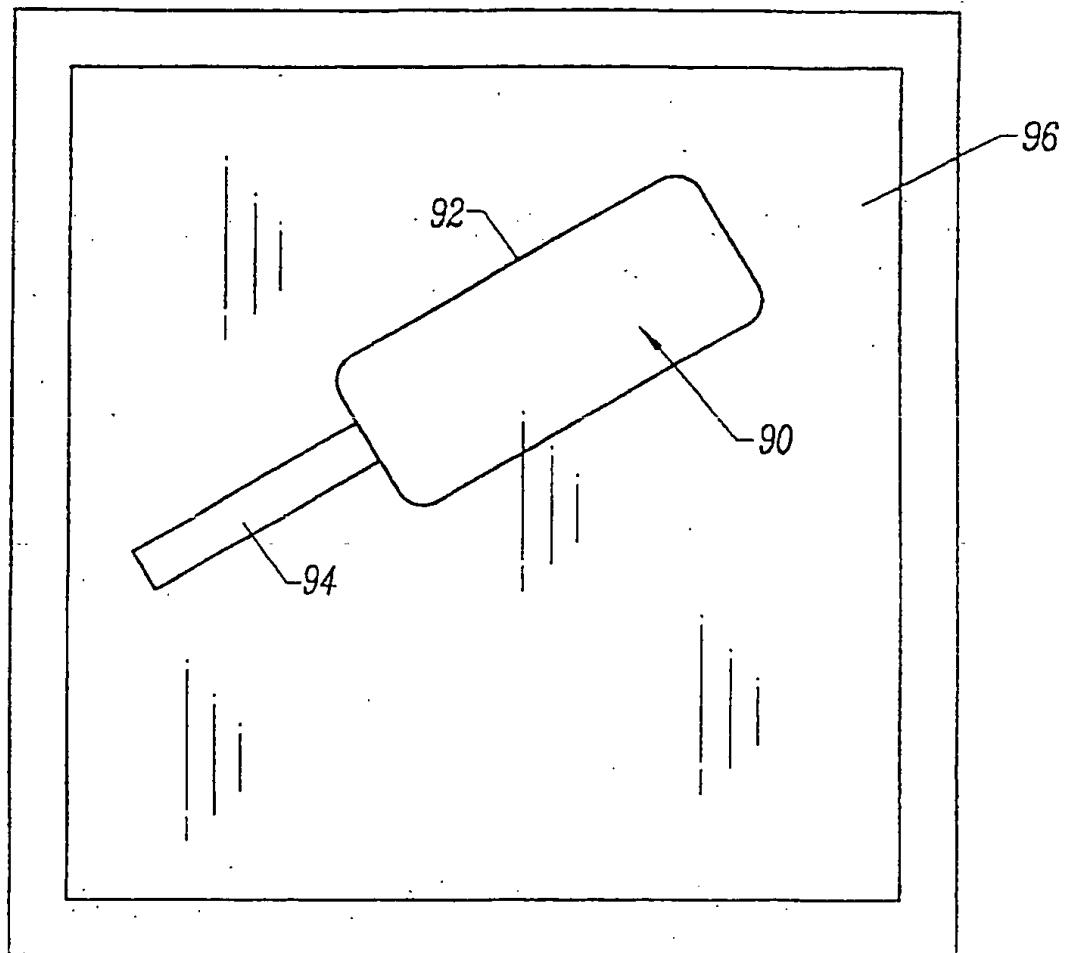


FIG. 4

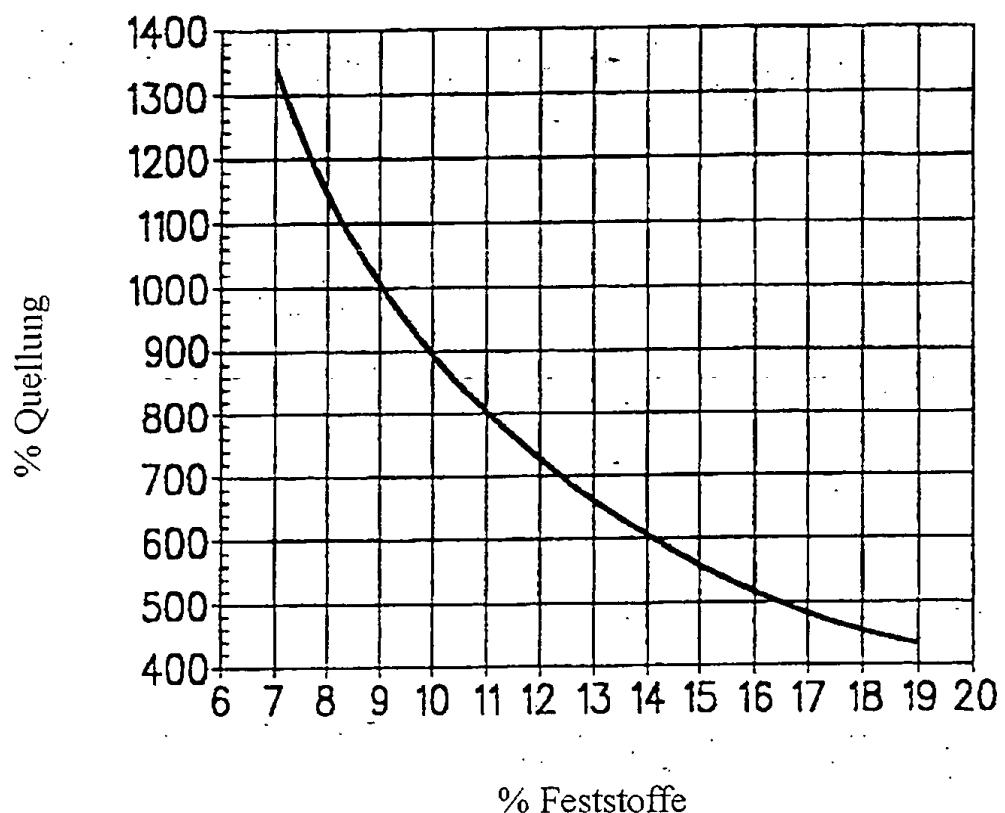


FIG. 5