



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 603 05 906 T2 2007.01.18

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 494 999 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 603 05 906.6

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US03/11404

(96) Europäisches Aktenzeichen: 03 726 270.6

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2003/087042

(86) PCT-Anmeldetag: 10.04.2003

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 23.10.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 12.01.2005

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 07.06.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 18.01.2007

(51) Int Cl.⁸: C07C 255/23 (2006.01)
A61L 24/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

121634 12.04.2002 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR

(73) Patentinhaber:

Boston Scientific Ltd., Bush Hill, St. Michael, BB

(72) Erfinder:

PORTER, C., Stephen, Fremont, CA 94536, US

(74) Vertreter:

Viering, Jentschura & Partner, 80538 München

(54) Bezeichnung: OKKLUSIONSZUSAMMENSETZUNG UMFASSEND EIN POLY(2-CYANOACRYLAT)-MONOMER

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

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

Beschreibung

1. Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung richtet sich auf eine Zusammensetzung die verwendet werden kann, um in einem Körperhohlraum eines lebenden Organismus eine feste Masse zu erzeugen. Insbesondere bezieht sich diese Erfindung auf eine okklusive Zusammensetzung, die ein Monomer umfasst, das zwei oder mehr reaktive Cyanacrylatstellen besitzt, wobei der polymere Feststoff, der daraus gebildet wird, eine verringerte Toxizität besitzt.

2. Hintergrund

[0002] Die Fähigkeit in einem Körperhohlraum eine feste Masse zu erzeugen, kann in einer Reihe von Situationen vorteilhaft sein. Zum Beispiel kann ein fester Verschluss verwendet werden, um für eine Sterilisation die Fallopio-Tuben zu blockieren, um die Blutung aus einer Wunde oder während einer Operation zu kontrollieren oder um den Blutfluss zu einem Tumor oder zu einem erkranktem Blutgefäß, wie zum Beispiel einer arteriovenösen Missbildung (AVM), einem Aneurysma oder einer arteriovenösen Fistel abzuschneiden.

[0003] Um Okklusionen zu erzeugen gibt es eine Reihe von bekannten Verfahren, von denen jedes die Einführung eines festen Verschlusses in einen Lumenhohlraum einschließt. Beispiele von festen Verschlüssen schließen Mikrowicklungen (micorcoils) aus dünnem Platin- oder rostfreiem Stahldraht und wasserunlösliche Polymere ein.

[0004] Aus einem wasserunlöslichen Polymer kann auf eine Reihe von Wegen ein fester Verschluss erzeugt werden. Zum Beispiel kann ein vorgeformtes Polymer in einem geeigneten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Ethanol, aufgelöst werden und dann direkt in einen Lumenhohlraum injiziert werden. Beim Inkontaktkommen mit der wässrigen Flüssigkeit im Lumen (üblicherweise Blut) präzipitiert das Polymer aus der Lösung und blockiert den Durchgang. Siehe zum Beispiel US-Patent Nr. 6,160,025 (Slaikeu et al.). Alternativ kann ein reaktives Monomer in das Lumen eingeführt werden. Wenn das Monomer mit der wässrigen Anionen enthaltenden Flüssigkeit (zum Beispiel Blut) in Kontakt kommt, polymerisiert es *in situ* und blockiert den Zugang. Siehe zum Beispiel US-Patent Nr. 5,695,480 (Evans et al.).

[0005] Die reaktiven Monomere, die am häufigsten für die *in situ* Polymerisation verwendet werden, sind Alkyl-2-Cyanacrylate, die pro Monomer eine polymerisierbare Cyanacrylatgruppe besitzen, wie zum Beispiel n-butyl-2-Cyanacrylat. Bei Kontakt mit Anionen reagieren diese Monomere schnell zu linearen Polymeren. Die schnelle Rate des Polymerwachstums verursacht einen schnellen Anstieg der Viskosität, der für die lokale Bildung einer Verschlussmasse notwendig ist.

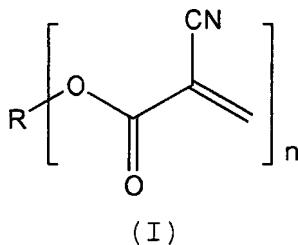
[0006] Die einfachen Alkyl-2-Cyanacrylate haben jedoch eine Reihe von Nachteilen. Zum Beispiel erzeugen sie, wenn sie schnell polymerisieren, eine unerwünschte Wärmemenge. Die sich schnell bildenden adhäsiven Polymere können auch die Injektionskatheter festsetzen, was es schwierig macht, die Instrumente sicher zu entfernen. Wenn ein verschlossenes Lumen entfernt werden muss, ist das okklusive Polymer, das aus einem gewöhnlichen Alkyl-2-Cyanacrylatmonomer gebildet ist, außerdem oftmals zu steif oder zu spröde, um während der Resektion einfach entfernt werden zu können. Zusätzlich setzen solche Polymere die toxische Chemikalie Formaldehyd frei, wenn sie abgebaut werden. Ein weiterer Nachteil der einfachen Alkyl-2-Cyanacrylate ist, dass die nicht umgesetzten Monomere selbst toxische Wirkungen auf umgebende Gewebe haben können. Siehe zum Beispiel Vinters et al., „The Histotoxicity of Cyanacrylate: A Selective Review“, Neuroradiology 27, 279–291 (1985).

[0007] Eine mögliche Art diesen Nachteilen zu begegnen, ist es die Kettenlänge eines Alkyl-2-Cyanacrylates zu erhöhen, was die Rate des Bioabbaus verlangsamen und dadurch die Toxizität verringern kann. Aber das Erhöhen der Kettenlänge kann auch die Polymerisationsrate verlangsamen. Und obwohl das Verringen der Polymerisationsrate den Vorteil besitzt, sowohl die Wärmeerzeugung als auch das Risiko des Festsetzens des Katheters zu verringern, verringert es ebenfalls die Rate des Viskositätsanstiegs – was die Nützlichkeit von langketigen Alkyl-2-Cyanacrylaten als okklusiven Mitteln untergraben kann. Siehe zum Beispiel Oowaki et al., „Nonadhesive Cyanacrylate as an embolic material for endovasular neurosurgery“, Biomaterials 21(10), 1039–46 (2000).

[0008] Folglich war der üblichste Weg mit dem der Stand der Technik diesen und anderen Problemen, die mit Alkyl-2-Cyanacrylatmonomeren verbunden sind, begegnet ist, mit den Monomeren verschiedene Zusatzstoffe

zu kombinieren, wodurch die Komplexität der Zusammensetzungen erhöht wurde. Zum Beispiel beschreibt US-Patent Nr. 6,037,366 (Krall et al.) die Verwendung einer Zusammensetzung, die in zwei Mischungen sechs Zusatzstoffe umfasst, die bei der Verwendung innerhalb von vier Stunden vereinigt werden müssen. Andere Lösungen aus dem Stand der Technik sind in US-Patent Nr. 5,624,669 (Leung et al.) beschrieben, worin als Zusatzstoffe Formaldehydfänger verwendet werden, und WO 00/44287 (Krall et al.), worin zu der embolischen Zusammensetzung Polymerisationsinhibitoren zugegeben werden. Die typische Formulierung einer embolischen Zusammensetzung aus n-Butyl Cyanacrylat, wie zum Beispiel TRUFILL-nBCA (Cordis Neurovascular, Inc., Miami FL), erfordert beispielsweise von dem Arzt das Monomer mit einem Ethiodatöl-Zusatzstoff als Polymerisationsinhibitor zu mischen.

[0009] Die vorliegende Erfindung liefert eine okklusive Zusammensetzung, die geeignet ist, eine feste Masse in einem Körperhohlraum zu erzeugen, umfassend: a) ein Poly(2-Cyanacrylat)Monomer der folgenden Formel (I):

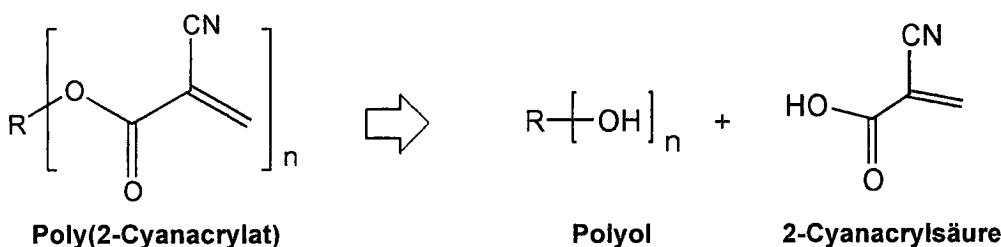


wobei $n \geq 2$ und R ein organischer Rest ist; und b) ein Visualisierungsmittel.

[0010] Die vorliegende Erfindung ist insbesondere nützlich, um in einem lebenden Organismus in einem Körperhohlraum, der eine ionische Flüssigkeit enthält, eine feste Masse zu erzeugen, und umfasst die Abgabe einer klinisch ausreichenden Menge einer okklusiven Zusammensetzung, die ein Poly(2-Cyanacrylat)Monomer der Formel (I) und ein Visualisierungsmittel umfasst, in den Körperhohlraum.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0011] Ein Monomer, das pro Molekül viele reaktive Cyanacrylatstellen besitzt – ein Poly(2-Cyanacrylat) Monomer – kann gemäß bekannten Verfahren synthetisiert werden. Obwohl eine Reihe von Schutzgruppen, Aktivierungsgruppen und/oder Zwischenprodukten notwendigerweise beteiligt sind, sind die Ausgangsmaterialien für die Synthese eines Monomers, das viele reaktive Cyanacrylatstellen pro Molekül besitzt, 2-Cyanacrylsäure und ein Molekül, das viele Hydroxylgruppen pro Molekül besitzt – zum Beispiel ein Polyol. Das folgende Schema 1 ist eine allgemeine Darstellung eines Poly(2-Cyanacrylates) und seines Ausgangsmaterials in Form einer retrosynthetischen Analyse, wobei $n \geq 2$ ist:



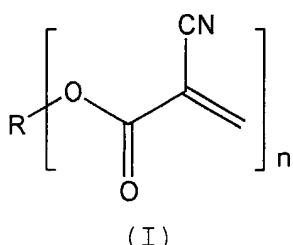
[0012] Zum Beispiel beschreiben US-Patent Nr. 5,504,252 (Klemarczyk), 6,096,848 (Gololobov et al.), 3,975,422 (Buck) und 3,142,698 (Halpern et al.) und Buck, C.J., „Unequivocal synthesis of bis (2-Cyanacrylate)monomers. I. Via anthracene adducts.“ J. Polym. Sci.: Polym.Chem.Ed. 16,2475–2507 (1978) alle die Synthese von bis(2-Cyanacrylaten) ($n = 2$ in Schema 1). Die Synthese von Poly(2-Cyanacrylaten), die drei oder mehr reaktive Cyanacrylatgruppen pro Molekül ($n \geq 3$) besitzen, wird in WO 94/15907 (Dyatlov et al.), JP 01197464 (Kameyama et al.) und JP 7033726 (Asako et al.) beschrieben.

[0013] Die vorliegende Erfindung richtet sich auf eine okklusive Zusammensetzung umfassend ein Poly(2-Cyanacrylat) Monomer. „okklusive Zusammensetzung“ ist definiert als eine Zusammensetzung, die geeignet ist, in einem Körperhohlraum, wie zum Beispiel einem Lumen, eine feste Masse, wie zum Beispiel einen Embolus, zu erzeugen. Die okklusive Zusammensetzung dieser Erfindung kann in Anwendungen wie zum Beispiel der Auffüllung von Gewebe, der lokalen Abgabe von bioaktiven Mitteln und der Sterilisierung über die Blockierung der Fallopio-Tuben verwendet werden. Bevorzugte Verwendungen der okklusiven Zusammensetzung dieser

Erfindung schließen die Verhinderung des Blutflusses durch eine Reihe von vaskulären Missbildungen, wie zum Beispiel arteriovenösen Missbildungen (AVMs), arteriovenösen Fisteln oder Aneurysmen und die Verhinderung des Blutflusses durch gesunde Blutgefäße – um zum Beispiel Tumore auszuhungern – ein.

[0014] Idealerweise bildet die okklusive Zusammensetzung bei Einführung in einen Körperhohlraum schnell eine feste Masse und bildet die feste Masse in Nähe der Einführungsstelle, so dass nur eine ungefährliche Menge – vorzugsweise im wesentlichen nichts – der Zusammensetzung über den lokalen Bereich der Einführung hinauswandert. Gleichzeitig ist die Rate der Bildung der festen Masse und die Haftfähigkeit des Polymers selbst niedrig genug, so dass, wenn ein Katheter verwendet wird, um die okklusive Zusammensetzung in den Körperhohlraum zu injizieren, die feste Masse den Katheter nicht festsetzt.

[0015] Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf eine okklusive Zusammensetzung, die zum Erzeugen einer festen Masse in einem Körperhohlraum geeignet ist, umfassend: a) ein Poly(2-Cyanacrylat)Monomer der folgenden Formel (I):



wobei $n \geq 2$ und R ein organischer Rest ist und b) ein Visualisierungsmittel. Typischerweise ist $n = 2$ oder $n \geq 3$. Mit „organischem Rest“ ist jedes Atom oder jede Gruppe von Atomen gemeint, vorausgesetzt, dass mindestens eines dieser Atome ein Kohlenstoffatom ist. Durch das Variieren der Länge und/oder Funktionalität des organischen Rests (der R-Gruppe), können die physikalischen Eigenschaften des Poly(2-Cyanacrylat)Monomers sowie auch die Eigenschaften der resultierenden polymeren Masse verändert werden (zum Beispiel Monomereigenschaften wie zum Beispiel Polymerisationsrate, Schmelzpunkt, Löslichkeit, Radiopazität, Viskosität und die Rate des Viskositätsanstiegs und Polymereigenschaften wie zum Beispiel Flexibilität/Stiftheit, Radiopazität und Löslichkeit). Zum Beispiel wird das Verlängern der R-Gruppe des Poly(2-Cyanacrylat)-Monomers im Allgemeinen dazu führen, dass die Monomerviskosität erhöht, die Polymerisationsrate verringert und die Flexibilität des Polymers erhöht wird.

[0016] Wie in Schema 1 gezeigt, leitet sich die R-Gruppe des Poly(2-Cyanacrylat)Monomers von der R-Gruppe des Polyol-Ausgangsmaterials ab. Jedes Polyol-Ausgangsmaterial, das in das Poly(2-Cyanacrylat)Monomer aus Schema 1 umgewandelt werden kann, kann somit die R-Gruppe in dem Monomer zur Verfügung stellen. Beispiele solcher Polyole schließen Hydroxylgruppen enthaltende Polymere, wie zum Beispiel Hydroxylgruppen enthaltende Polyolefine, Polysiloxane, Polyester, Polyether und Polyurethane ein. Folglich kann die R-Gruppe des Poly(2-Cyanacrylat)Monomers ein Polymer, wie zum Beispiel ein Polyolefin, Polysiloxan, Polyester, Polyether oder Polyurethan sein. Zum Beispiel könnten Polyvinylalkohol, teilweise hydrolisiertes Polyvinylacetat oder bis(Hydroxyl-terminiertes) Poly(Ethylenglykol) verwendet werden, um das Poly(2-Cyanacrylat) Monomer der okklusiven Zusammensetzung zu synthetisieren und die R-Gruppe würde das entsprechende Polyvinyl oder Poly(Ethylenglykol) Polymer sein. Es sollte angemerkt werden, dass, wie hierin verwendet, der Ausdruck „Polymer“ Oligomere einschließt, die mindestens zwei Monomeruntereinheiten umfassen.

[0017] Beispiele von bevorzugten Poly(2-Cyanacrylat)-Monomeren, die polymere R-Gruppen besitzen, sind bis(2-Cyanacryl)Polyisobutylen und tris(2-Cyanacryl)Polyisobutylen. Siehe Kennedy, J.P. et al., „Macromers by carbocationic polymerization. X. Synthesis, characterization, and polymerizability of Cyanacrylate-capped polyisobutylenes“, J. Macromol. Sci.-Chem. A28(2), 209–24 (1991). Im allgemeinen werden bis(2-Cyanacrylate) bevorzugt, die von bis(Hydroxyl-terminierten) Polymeren von Poly(Ethylenglykol), Poly(Propylenglykol), Poly(Tetramethylenglykol), Poly(Isobutylen), Poly(Dimethylsiloxan), Poly(Glykolsäure), Poly(Milchsäure), Polycaprolacton, anderen telechelischen Polymeren und Copolymeren davon abgeleitet sind.

[0018] Die R-Gruppe des Poly(2-Cyanacrylat) Monomers kann ebenfalls von den PLURACOL® und POLY-G®-Familien von Polyethylenglykolen und Block-Copolymeren, wie zum Beispiel der PLURONIC®-Familie von Poly(Propylenglykol-Block-Ethylenglykol-Block-Propylenglykol) und Poly(Ethylenglykol-Block-Propylenglykol-Block-Ethylenglykol) Copolymeren (beide erhältlich von der BASF Corp., Mount Olive, NJ) abgeleitet sein. Zusätzlich kann die R-Gruppe von sternförmigen oder dendritischen Polymeren, die terminale Hydroxylgruppen besitzen, wie zum Beispiel Multi-Arm Polyethylenglykolen, die kommerziell von der Shearwater Corp.,

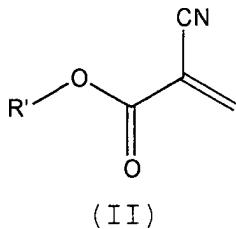
Huntsville, AL, erhältlich sind, abgeleitet sein.

[0019] Typischerweise wird R von einem bis(Hydroxyl-terminiertem) Polymer abgeleitet, wobei das Polymer ausgewählt wird aus Poly(Ethylenglykol), Poly(Propylenglykol), Poly(Tetramethylenglykol), Poly(Isobutylethen), Poly(Dimethylsiloxan), Poly(Propylenglykol-Block-Ethylenglykol-Block-Propylenglykol), Poly(Ethylenglykol-Block-Propylenglykol-Block-Ethylenglykol), Poly(Glykolsäure), Poly(Milchsäure), Polycaprolacton und Copolymeren davon.

[0020] Die R-Gruppe des Poly(2-Cyanacrylat)Monomers kann ebenfalls von einer natürlichen Polyhydroxyverbindung, wie zum Beispiel einem Zucker, Stärke, Zellulose, Cyclodextrin oder anderen Kohlenhydraten abgeleitet sein. Zusätzlich sind im allgemeinen R-Gruppen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen, die 1 bis 22 Kohlenstoffatome besitzen, geradkettigen oder verzweigtkettigen C₁₋₂₂ Alkylgruppen, die mit einer oder mehreren funktionellen Gruppen substituiert sind, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkenylgruppen, die 2-22 Kohlenstoffatome besitzen, geradkettigen oder verzweigtkettigen C₂₋₂₂ Alkenylgruppen, die mit einer oder mehreren funktionellen Gruppen substituiert sind, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen, die 2 bis 22 Kohlenstoffatome besitzen, geradkettigen oder verzweigtkettigen C₂₋₂₂ Alkylgruppen, die mit einer oder mehreren funktionellen Gruppen substituiert sind, cycloaliphatischen Gruppen, die 3 bis 22 Kohlenstoffatome besitzen, C₃₋₂₂ cycloaliphatischen Gruppen, die mit einer oder mehreren funktionellen Gruppen substituiert sind, Arylgruppen, Arylgruppen, die mit einer oder mehreren funktionellen Gruppen substituiert sind, Aralkylgruppen und Aralkylgruppen, die mit einer oder mehreren funktionellen Gruppen substituiert sind ausgewählt, geeignet, wobei besagte funktionelle Gruppen jeweils aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Ether, Ester, Amid, Anhydrid, Carbonsäure, Aldehyd, Keto, Hydroxyl, Cyan und Isocyanat ausgewählt werden.

[0021] Weitere Beispiele des Poly(2-Cyanacrylat)Monomers der okklusiven Zusammensetzung schließen Ethylenglykol bis(2-Cyanacrylat), Glycerol tris(2-Cyanacrylat), Pentaerythritol Tetrakis(2-Cyanacrylat), 1,3-Propandiol bis(2-Cyanacrylat), 1,4-Butandiol bis(2-Cyanacrylat), trans-2-Butendiol bis(2-Cyanacrylat), 1,6-Hexandiol bis(2-Cyanacrylat), 2,5-Hexandiol bis(2-Cyanacrylat), 1,8-Octandiol bis(2-Cyanacrylat), 1,9-Noandiol bis(2-Cyanacrylat), 1,10-Decandiol bis(2-Cyanacrylat), 1,12-Dodecandiol bis(2-Cyanacrylat) und 1,3-bis(Hydroxymethyl)Tetramethyldisiloxan bis(2-Cyanacrylat) ein.

[0022] Zusätzlich zu dem Poly(2-Cyanacrylat) Monomer kann die okklusive Zusammensetzung gegebenenfalls ein Mono(2-Cyanacrylat) Monomer der folgenden Formel (II) umfassen:



wobei R' ein organischer Rest ist. Typischerweise ist R' ein organischer Rest wie zuvor definiert. Auf dieselbe Art und Weise, wie die R-Gruppe des Poly(2-Cyanacrylat) Monomers zumindest konzeptionell von einem Polyol (Schema 1) abgeleitet ist, so ist die R'-Gruppe des Mono(2-Cyanacrylat)Monomers von einem Mono- oder Polyol abgeleitet. Der einzige Unterschied ist, dass wenn die R'-Gruppe von einem Polyol abgeleitet ist, nur eine Hydroxylgruppe mit einer 2-Cyanacrylatgruppe derivatisiert wird.

[0023] Mit anderen Worten, wie die R-Gruppe des Poly(2-Cyanacrylat) Monomers, kann die R'-Gruppe des Mono(2-Cyanacrylat)Monomers von einem Hydroxylgruppen enthaltenden Polymer, wie zum Beispiel einem Hydroxylgruppen enthaltenden Polyolefin, Polysiloxan, Polyester, Polyether oder Polyurethan abgeleitet werden. Die R'-Gruppe kann ebenfalls von einer hydroxylierten natürlichen Verbindung, wie zum Beispiel einem Zucker, Stärke, Zellulose, Cyclodextrin oder einem anderen Kohlenhydrat abgeleitet werden.

[0024] Zusätzlich kann die R'-Gruppe jede Gruppe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen, die 1 bis 22 Kohlenstoffatome besitzen, geradkettigen oder verzweigtkettigen C₁₋₂₂ Alkylgruppen, die mit einer oder mehreren funktionellen Gruppen substituiert sind, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkenylgruppen, die 2 bis 22 Kohlenstoffatome besitzen, geradkettigen oder verzweigtkettigen C₂₋₂₂ Alkenylgruppen, die mit einer oder mehreren funktionellen Gruppen substituiert sind, geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen, die 2 bis 22 Kohlenstoffatome besitzen, geradkettigen oder verzweigtkettigen C₂₋₂₂ Alkenylgruppen, die mit einer oder mehreren funktionellen Gruppen substituiert sind, cyc-

loaliphatischen Gruppen, die 3 bis 22 Kohlenstoffatome besitzen, C₃₋₂₂ cycloaliphatischen Gruppen, die mit einer oder mehreren funktionellen Gruppen substituiert sind, Arylgruppen, Arylgruppen, die mit einer oder mehreren funktionellen Gruppen substituiert sind, Aralkylgruppen und Aralkylgruppen, die mit einer oder mehreren funktionellen Gruppen substituiert sind, sein, wobei besagte funktionelle Gruppen jeweils ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Ether, Ester, Amid, Anhydrid, Carbonsäure, Aldehyd, Keto, Hydroxyl, Cyan und Isocyanat.

[0025] Spezifische Beispiele des Mono(2-Cyanacrylat)Monomers der Formel (II) schließen ein Ethyl-2-Cyanacrylat, Propyl-2-Cyanacrylat, n-Butyl-2-Cyanacrylat, Isobutyl-2-Cyanacrylat, (2'-Hexyl)-2-Cyanacrylat, n-Hexyl-2-Cyanacrylat, n-Octyl-2-Cyanacrylat, (2'-Octyl)-2-Cyanacrylat, Ethoxyethyl-2-Cyanacrylat und Isostearyl-2-Cyanacrylat. Bevorzugt sind n-Butyl-2-Cyanacrylat, n-Hexyl-2-Cyanacrylat und n-Octyl-2-Cyanacrylat.

[0026] Für die Synthese von Mono(2-Cyanacrylaten) sind im Stand der Technik zahlreiche Techniken bekannt. Siehe zum Beispiel US-Patent Nr. 2,721,858, 3,254,111, 3,355,482, 3,654,340, 5,140,084 und 5,359,101 (Knoevenagel Kondensation), 3,463,804 und 4,012,402 (Diels-Alder Schützungen/Entschützung) und 5,504,252 (α -Selenoxid Eliminierung).

[0027] Wenn die okklusive Zusammensetzung das Mono(2-Cyanacrylat)Monomer der Formel (II) umfasst, sind die relativen Mengen der Monomere der Formeln (I) und (II) in der okklusiven Zusammensetzung vorzugsweise so, dass das Monomer der Formel (II) weniger als oder gleich ungefähr 50 Gew.-% der Gesamtmenge der Monomere der Formeln (I) und (II), die in der okklusiven Zusammensetzung vorhanden sind, ausmacht. Bevorzugter umfasst das Monomer der Formel (II) weniger als oder gleich ungefähr 25 Gew.-% der Gesamtmenge der Monomere der Formeln (I) und (II), die in der okklusiven Zusammensetzung vorhanden sind. Noch bevorzugter umfasst das Monomer der Formel (II) weniger als oder gleich ungefähr 15 Gew.-% der Gesamtmenge der Monomere der Formeln (I) und (II), die in der okklusiven Zusammensetzung vorhanden sind. Noch bevorzugter umfasst das Monomer der Formel (II) weniger als oder gleich ungefähr 10 Gew.-% der Gesamtmenge der Monomere der Formeln (I) und (II), die in der okklusiven Zusammensetzung vorhanden sind. Am bevorzugtesten umfasst das Monomer der Formel (II) weniger als oder gleich 5 Gew.-% der Gesamtmenge der Monomere der Formeln (I) und (II), die in der okklusiven Zusammensetzung vorhanden sind.

[0028] Obwohl ein oder mehrere Monomer(e) der Formel (II) in der okklusiven Zusammensetzung eingeschlossen sein kann/können, ist ein Vorteil der Erfindung, dass ein solches Monomer nicht notwendig ist, um die Probleme zu überwinden, die mit üblichen okklusiven Zusammensetzungen und Techniken verbunden sind. Wie zuvor angemerkt, haben okklusive Zusammensetzungen, die auf gewöhnlichen Mono(2-Cyanacrylaten), wie zum Beispiel n-Butyl-2-Cyanacrylat, basieren, den Nachteil einer relativ hohen Reaktionsrate, Katheteradhäsion, ungewünschter Toxizität und Polymersteifheit. Lösungen dieser und anderer Probleme, die mit Mono(2-Cyanacrylaten) verbunden sind, aus dem Stand der Technik schlossen die Kombination einer Reihe von Zusatzstoffen mit den monofunktionellen Monomeren ein. Zum Beispiel beschreibt US-Patent Nr. 6,037,366 (Krall et al.) eine Zusammensetzung aus sieben Bestandteilen; die Zusammensetzung in US-Patent Nr. 5,624,669 (Leung et al.) schließt als Zusatzstoffe Formaldehydfänger ein; und die Zusammensetzung gemäß WO 00/44287 (Krall et al.) schließt Polymerisierungsinhibitoren ein.

[0029] Im Gegensatz dazu erlaubt die okklusive Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung dieselben Probleme durch die Verwendung eines einzelnen Bestandteils – dem Poly(2-Cyanacrylat) der Formel (I) – zu überwinden. Ohne zu beabsichtigen sich auf eine bestimmte Theorie festzulegen, wird angenommen, dass die Vorteile des Poly(2-Cyanacrylat)-Monomers zumindest teilweise von seiner Fähigkeit quervernetzte Polymermassen zu bilden abhängen. Als Ergebnis kann selbst eine relativ langsame Polymerisationsrate eine schnelle Erhöhung der Viskosität liefern, die notwendig ist, um in einer Umgebung mit einem hohen Flüssigkeitsdurchfluss einen Verschluss zu bilden.

[0030] Mit anderen Worten, längerkettige Poly(2-Cyanacrylat)Monomere, die stabilere, weniger toxische polymere Massen bilden, liefern immer noch hohe Viskositätsanstiegsraten. Folglich werden die vorteilhaftesten Ergebnisse erzielt, wenn das Molekulargewicht des Poly(2-Cyanacrylat)Monomers verglichen zu dem des üblichen Alkyl-2-Cyanacrylatmonomers, wie zum Beispiel n-Butyl-2-Cyanacrylat, relativ hoch ist. Es wird zum Beispiel bevorzugt, dass die R-Gruppe des Poly(2-Cyanacrylat)-Monomers der Formel (I) ein Molekulargewicht von mindestens 200 g/mol besitzt. Bevorzugter hat die R-Gruppe des Poly(2-Cyanacrylates) ein Molekulargewicht von mindestens 400 g/mol. Am bevorzugtesten hat die R-Gruppe des Poly(2-Cyanacrylates) ein Molekulargewicht von mindestens 600 g/mol. Die okklusive Zusammensetzung enthält ebenfalls ein Visualisierungsmittel. Das Visualisierungsmittel ist jedes Mittel, das die polymere Masse mittels diagnostischer Bildgebungstechnik, wie zum Beispiel Fluoroskopie, Radiographie oder MRI sichtbar macht. Siehe zum Beispiel

US-Patent Nr. 5,695,480 (Evans et al.).

[0031] Zum Beispiel kann die polymere Masse durch die Verwendung eines Visualisierungsmittels, das radiopak ist und sich an dem Ort der Masse befindet, indem es zum Beispiel innerhalb der sich schnell bildenden polymeren Masse festgesetzt wird, visualisiert werden. Geeignete Visualisierungsmittel schließen jodierte und bromierte organische Moleküle, wie zum Beispiel Tetrafluordibromethan und Hexafluordibrompropan (siehe Tseng et al., „Modified ethoxyethyl Cyanacrylate for therapeutic embolization of arteriovenous malformation“, J. Biomed. Mater. Res. 24, 65–77 (1990)), Metrizamid (siehe US-Patentnummer 3,701,771 (Almen et al.)), Iopromid, Iopamidol, Iohexol, Iomeprol, Ioversol, Ioxilan, Iodixanol, Iotrolan und andere polyhydroxylierte trijodierte Isophtalsäurediamide (siehe US-Patent Nr. 4,364,921 (Speck et al.)), jodierte Öle, wie zum Beispiel jodierte Mohnöl, und jodierte Säuren ein. Geeignete jodierte Säuren schließen ein α -Phenyl- β -(3,5-Diod-4-Hydroxyphenyl)Propionsäure, 3-Acetylaminomethyl-5-Acetylamino-2,4,6-3-Iodbenzoësäure und α -(3-Amino-2,4,6-3-Iodbenzyl)Butarsäure (siehe US-Patent Nr. 4,847,065 (Akimova et al.)). Geeignete Visualisierungsmittel schließen ebenfalls kommerziell erhältliche Zusammensetzungen wie zum Beispiel AMIPAQUE® und ULTRAVIST® (Winthrop-Breon Laboratories, ein Teil der Sterling Drug, Inc.), PANTOPAQUE® und LIPIODOL® (Laboratories Guerbet, Aulnay-sous-Bois, Frankreich) und ETHIODOL® (Savage Laboratories, Melville, Maryland, USA) ein. Pulverförmige Mittel, die im Blut unlöslich sind, wie zum Beispiel Gold, Platin, Tantal, Tantaloxyd, Titan, Zirkon, Zirkonoxid, Wolfram, Bismutsubkarbonat und Bariumsulfat sind ebenfalls geeignet. Vorzugsweise hat das pulverförmige Mittel eine Partikelgröße, die klein genug ist, um die Bildung einer Suspension zu erlauben, die sich nicht innerhalb der Zeit absetzt, die erforderlich ist, um die okklusive Zusammensetzung abzugeben. Auf der anderen Seite hat das pulverförmige Mittel vorzugsweise nicht eine so kleine Partikelgröße, dass es hoch thixotrope Mischungen bildet, die schwer durch einen Mikrokatheter zu injizieren sind. Bevorzugt sind hydrophobe Visualisierungsmittel, wie zum Beispiel Ethiodatöl, LIPIODOL®, Tetrafluordibromethan und Hexafluordibrompropan und/oder pulverförmige Mittel, wie zum Beispiel Tantal, Wolfram, Gold oder Platin.

[0032] Die Visualisierungsmittel können ebenfalls eine oder mehrere radiopake funktionelle Gruppen besitzen, wie zum Beispiel Iodid und/oder Bromid, die kovalent als Teil der R-Gruppe des Poly(2-Cyanacrylat)Monomers der Formel (I) oder als Teil der R'-Gruppe des Mono(2-Cyanacrylat)Monomers der Formel (II) gebunden sind. In jedem Fall würde die okklusive Zusammensetzung weiter vereinfacht, da ein einzelnes Molekül sowohl als Visualisierungsmittel als auch als reaktives Monomer dienen würde. Typischerweise ist das Visualisierungsmittel eine oder mehrere funktionelle Gruppe(n), die kovalent als Teil der R-Gruppe eingebunden ist/sind. Bedeutsamerweise wird, wenn das Visualisierungsmittel eine funktionelle Gruppe ist, die kovalent als Teil der R-Gruppe des Poly(2-Cyanacrylat)Monomers eingebunden ist, eine okklusive Zusammensetzung aus einem einzelnen Bestandteil möglich gemacht.

[0033] Beispielsweise kann die R-Gruppe des Poly(2-Cyanacrylat)Monomers der Formel (I) von einem Bromid und/oder Iodid enthaltenden Molekül, das viele Hydroxylgruppen besitzt, abgeleitet sein, wie zum Beispiel Metrizamid, Iopromid, Iopamidol, Iohexol, Iomeprol, Ioversol, Ioxilan, Iodixanol, Iotrolan oder einem anderen polyhydroxylierten trijodierten Isophtalsäurediamid (siehe US-Patent Nr. 4,364,921 (Speck et al.)). Auf dieselbe Weise könnte die R'-Gruppe des Mono(2-Cyanacrylat)Monomers von einem Mono- oder Polyhydroxy Bromid und/oder Iodid enthaltenden Molekül abgeleitet sein. Wenn die R'-Gruppe von einem Polyhydroxymolekül abgeleitet ist, wird nur eine der vielen Hydroxylgruppen mit einer 2'-Cyanacrylatgruppe derivatisiert, um das Mono(2-Cyanacrylat) Monomer der Formel (II) zu bilden.

[0034] Wenn das Visualisierungsmittel ein separates Molekül ist (d.h. nicht kovalent als Teil des Monomers der Formel (I) und/oder (II) eingebunden ist), umfasst das Visualisierungsmittel vorzugsweise zwischen ungefähr 10 und ungefähr 90 Gew.-% der okklusiven Zusammensetzung. Bevorzugter umfasst das Visualisierungsmittel zwischen ungefähr 15 und ungefähr 75 Gew.-% der okklusiven Zusammensetzung. Noch bevorzugter umfasst das Visualisierungsmittel zwischen ungefähr 20 und ungefähr 60 Gew.-% der okklusiven Zusammensetzung. Am bevorzugtesten umfasst das Visualisierungsmittel zwischen ungefähr 25 und ungefähr 50 Gew.-% der okklusiven Zusammensetzung.

[0035] Wenn das Visualisierungsmittel eine funktionelle Gruppe ist, die kovalent als Teil der R-Gruppe des Poly(2-Cyanacrylat)Monomers eingebunden ist, umfasst das Visualisierungsmittel vorzugsweise mindestens ungefähr 15% der Masse der R-Gruppe. Bevorzugter umfasst das Visualisierungsmittel mindestens ungefähr 25% der Masse der R-Gruppe. Noch bevorzugter umfasst das Visualisierungsmittel mindestens ungefähr 35% der Masse der R-Gruppe. Am bevorzugtesten umfasst das Visualisierungsmittel mindestens ungefähr 45% der Masse der R-Gruppe.

[0036] Auf dieselbe Weise umfasst das Visualisierungsmittel vorzugsweise mindestens ungefähr 15% der

Masse der R'-Gruppe, wenn das Visualisierungsmittel eine funktionelle Gruppe ist, die kovalent als Teil der R'-Gruppe des Mono(2-Cyanacrylat)Monomers eingebunden ist. Bevorzugter umfasst das Visualisierungsmittel mindestens ungefähr 25% der Masse der R'-Gruppe. Noch bevorzugter umfasst das Visualisierungsmittel mindestens ungefähr 35% der Masse der R'-Gruppe. Am bevorzugtesten umfasst das Visualisierungsmittel mindestens ungefähr 45% der Masse der R'-Gruppe.

[0037] Die okklusive Zusammensetzung kann gegebenenfalls einen oder mehrere Zusatzstoff(e) enthalten, der/die in den anderen Bestandteilen der okklusiven Zusammensetzung löslich oder damit mischbar ist/sind, oder der/die in der okklusiven Zusammensetzung stabile Emulsionen oder Suspensionen bildet/bilden. Die Zusatzstoffe schließen zum Beispiel Formaldehydfänger, Polymerisationsinhibitoren, Weichmacher, Mittel, die die Fließeigenschaften modifizieren, flüssige Trägerstoffe und bioaktive Mittel ein. Bevorzugte Zusatzstoffe werden aus Weichmachern und flüssigen Trägerstoffen ausgewählt. Andere bevorzugte Zusatzstoffe sind bioaktive Mittel.

[0038] Für die Beschreibung von geeigneten Formaldehydfängern siehe US-Patent Nr. 5,624,669 (Leung et al.).

[0039] Geeignete Polymerisationsinhibitoren schließen Monomerstabilisatoren, wie zum Beispiel Hydrochinon, p-Methoxyphenol und Phosphorsäure ein. Siehe zum Beispiel WO 00/44287 (Krall et al.).

[0040] Geeignete Weichmacher verleihen Eigenschaften wie zum Beispiel Flexibilität, Elastizität und verringerte Adhäsion des Katheters an die feste Polymermasse. Außerdem können hydrophobe Zusatzstoffe, wie zum Beispiel Weichmacher, durch das Begrenzen der Menge an Wasser, die in die feste Masse aufgenommen wird, die Freisetzungsraten von Formaldehyd durch die Hydrolyse des Polymers verringern und dadurch die chronische Toxizität verringern. Geeignete Weichmacher schließen organische Ester und niedermolekulare Polymere ein, die vorzugsweise Glasübergangstemperaturen unter 20°C besitzen. Beispiele schließen aromatische Ester, Alkylester, Phthalatester, Citratester, Glycerolester, pflanzliche Öle, tierische Öle, Silikonöle, jodierte Öle und die Vitamine A und E und Acetate und Ester davon ein.

[0041] Geeignete Träger schließen flüssige Polymere, wie zum Beispiel Poly(Ethylenglykol), Poly(Propylen glykol), Poly(Dimethylsiloxan) und Lösungsmittel wie zum Beispiel N-Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid (DMSO), Ethanol, Wasser und andere Lösungsmittel, die in pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, ein.

[0042] Wenn die okklusive Zusammensetzung ein oder mehrere Weichmacher und/oder Trägerstoffe einschließt, umfassen die Weichmacher und/oder Trägerstoffe vorzugsweise weniger als oder gleich ungefähr 80 Gew.-% der okklusiven Zusammensetzung. Bevorzugter umfassen die Weichmacher und/oder Trägerstoffe weniger als oder gleich ungefähr 50 Gew.-% der okklusiven Zusammensetzung. Noch bevorzugter umfassen die Weichmacher und/oder Trägerstoffe weniger als oder gleich ungefähr 25 Gew.-% der okklusiven Zusammensetzung. Am bevorzugtesten umfassen die Weichmacher und/oder Trägerstoffe weniger als oder gleich ungefähr 10 Gew.-% der okklusiven Zusammensetzung.

[0043] Mittel, die die Fließeigenschaften modifizieren, können verwendet werden, um die Viskosität, die Kohäsivität, die Fähigkeit Pulver zu suspendieren und die Radiopazität der okklusiven Zusammensetzung zu verändern. Geeignete Mittel zur Veränderung der Fließeigenschaften schließen Polymere und feinpartikuläre anorganische Materialien ein. Beispiele von Polymeren, die für die Verwendung als Mittel, die die Fließeigenschaften modifizieren, geeignet sind, schließen ein Poly(acrylate), Poly(olefine), Poly(alkyloxide), Poly(amide), Poly(karbonate), Cellulosepolymere und Copolymere, Poly(diene), Poly(ester), Poly(methacrylate), Poly(saccharide), Poly(siloxane), Poly(styrene), Poly(urethane), Poly(vinylether), Poly(vinylester), Polymere und Copolymere, die einen hohen Judgehalt besitzen und andere gummiartige Polymere, die mit dem Poly(2-Cyanacrylat) der Formel (I) verträglich sind. Beispiele von partikulären anorganischen Materialien, die für die Verwendung als fließeigenschaften-modifizierende Mittel geeignet sind, schließen ein pyrogene Kieselsäure, Silikaterden (zum Beispiel Bentonit) und andere partikuläre anorganische Gelierungs- oder Suspendierungsmittel, die in der Lage sind, die Fließeigenschaften der okklusiven Zusammensetzung zu verändern, damit diese Eigenschaften einer thixotropen, pseudo-plastischen oder plastischen Flüssigkeit besitzt.

[0044] Wenn die okklusive Zusammensetzung ein oder mehrere Mittel einschließt, das/die die Fließeigenschaften modifiziert/modifizieren, umfassen die Mittel, die die Fließeigenschaften modifizieren, vorzugsweise weniger als oder gleich ungefähr 20 Gew.-% der Gesamtmasse der okklusiven Zusammensetzung. Bevorzugter umfassen die Mittel, die die Fließeigenschaft modifizieren, weniger als oder gleich ungefähr 10 Gew.-% der okklusiven Zusammensetzung. Noch bevorzugter umfassen die Mittel, die die Fließeigenschaft modifizieren,

weniger als oder gleich ungefähr 5 Gew.-% der okklusiven Zusammensetzung. Am bevorzugtesten umfassen die Mittel, die die Fließeigenschaft modifizieren, weniger als oder gleich ungefähr 2 Gew.-% der okklusiven Zusammensetzung.

[0045] Geeignete bioaktive Mittel schließen ein Medikamente, Angiogenese-Hemmer, thrombogene Mittel, anti-thrombogene Mittel, chemotaktische Mittel, inflammatorische Mittel, antiinflammatorische Mittel, Anästhetika, Zellproliferationsförderer und -hemmer, Proteine, Peptide, Wachstumsfaktoren, Cytokine, virale Vektoren, Oligo- und Polynukleotide, Spurenmetalle, Mittel, die endotheliale Zellen trennen, Zellfragmente, sporenhähnliche Zellen, lebende Zellen und Mittel, die funktionelle Fragmente von irgendeinem der oben genannten enthalten.

[0046] Falls in der okklusiven Zusammensetzung eingeschlossen, sollte das bioaktive Mittel oder die bioaktiven Mittel in klinisch ausreichenden Mengen eingeschlossen sein. Das heißt das bioaktive Mittel oder die bioaktiven Mittel sollten in Mengen eingeschlossen sein, die ausreichen, um die gewünschte therapeutische Antwort, wie zum Beispiel die Inhibition der Angiogenese, Entzündung, Inhibition der Zellproliferation, etc. auszulösen. Verfahren, um die klinisch ausreichenden Mengen von bioaktiven Mitteln, die in Körperhohlräume abgegeben werden sollen, zu bestimmen, sind dem Durchschnittsfachmann gut bekannt.

[0047] Beispiele von Mitteln, die die Angiogenese hemmen, schließen ein Extrakte aus Knorpelgewebe, das Kollagenase inhibierende Aktivität zeigt, angiostatisches Steroidprotein, das aus retinalen Pigmentepithelzellen erhalten wird, Antikrebsfaktoren, die durch kultivierte Knorpelzellen induziert werden, Ribonukleaseinhibitoren, Herbimycin A, Fumagillin, das durch Mikroorganismen hergestellt wird und Fumagillolderivate, die chemisch synthetisiert werden. Siehe zum Beispiel US-Patent Nr. 5,202,352 (Okada et al.).

[0048] Beispiele von geeigneten thrombogenen Mitteln schließen Kollagen, Fibrinogen und Vitronectin ein. Geeignete Wachstumsfaktoren schließen vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), sauren und basischen Fibroblastenwachstumsfaktor, epidermalen Wachstumsfaktor, transformierenden Wachstumsfaktor α und β , endothelialen Plättchenwachstumsfaktor, Plättchenwachstumsfaktor, Tumornekrosefaktor α , Hepatozytenwachstumsfaktor und insulinähnlichen Wachstumsfaktor ein. Beispiele von geeigneten Anästhetika schließen Lidocain, Bupivacain und Ropivacain ein. Beispiele von therapeutischen Polynukleotiden schließen Anti-Sense DNA und RNA, DNA, die für eine Antisense-RNA kodiert, und DNA, die für tRNA oder rRNA, um Defekte oder defiziente endogene Moleküle zu ersetzen, oder für die Synthese von bioaktiven Proteinen kodiert ein. Inhibitoren der Zellproliferation schließen Mittel zur Behandlung von bösartigen Tumoren, einschließlich CDK-Inhibitoren und Thymidinkinase ein. Beispiele von geeigneten Proteinen und Peptiden schließen die Familien der Cytokine, Wachstumsfaktoren, Enzyme, Koagulierungsproteine, Plasmaproteine, extrazellulären Matrixproteine und ihrer funktionellen Peptide ein.

[0049] Die vorliegende Erfindung liefert eine okklusive Zusammensetzung wie oben definiert für die Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

[0050] Die Erfindung ist nützlich, um in einem Körperhohlräum, der eine ionische Flüssigkeit enthält, eines lebenden Organismus, durch die Abgabe einer klinisch ausreichenden Menge der zuvor beschriebenen okklusiven Zusammensetzung in den Körperhohlräum, eine feste Masse zu erzeugen. Mit „klinisch ausreichender Menge“ ist eine Menge gemeint, die ausreicht, um in dem Körperhohlräum eine feste Masse zu bilden. Wenn der Körperhohlräum ein Lumen, wie zum Beispiel ein Blutgefäß, ist, sollte die Menge ausreichen sein, so dass die feste Masse den Durchfluss von Flüssigkeit durch das Lumen blockiert. Wenn der Körperhohlräum Gewebe umfasst, das aufgefüllt werden muss, sollte die Menge ausreichend sein, so dass die feste Masse das Gewebe auffüllt (d.h. verstärkt oder das effektive Volumen erhöht). Die Menge der okklusiven Zusammensetzung, die notwendig ist, um eine ausreichende feste Masse zu erzeugen, wird in jedem bestimmten Fall abhängig von bekannten Parametern, wie zum Beispiel dem Volumen des zu füllenden Körperhohlräums, der Konzentration des Poly(2-Cyanacrylat)Monomers in der Zusammensetzung und der Rate des Viskositätsanstiegs in dem polymerisierenden Monomer, variieren.

[0051] Mit „ionischer Flüssigkeit“ ist jede Flüssigkeit gemeint, die geladene Moleküle (insbesondere Anionen) enthält, die in der Lage sind, die Polymerisation des Poly(2-Cyanacrylat)Monomers zu katalysieren. Bevorzugte Beispiele von ionischen Flüssigkeiten sind Blut, Lymphflüssigkeit und extrazelluläre Flüssigkeit.

[0052] Die vorliegende Erfindung liefert ebenfalls die Verwendung einer okklusiven Zusammensetzung wie oben definiert bei der Herstellung eines Medikaments für die Verwendung bei der Erzeugung einer festen Masse in einem Körperhohlräum, der eine ionische Flüssigkeit enthält, in einem lebenden Organismus. Typischer-

weise umfasst der Körperhohlraum mindestens ein Blutgefäß und die ionische Flüssigkeit ist Blut. Vorzugsweise ist der Körperhohlraum ein Aneurysma, eine arteriovenöse Missbildung, eine Fistel oder die Nährarterie eines Tumors.

[0053] Die okklusive Zusammensetzung kann gegebenenfalls einen oder alle der zuvor beschriebenen Bestandteile umfassen. Zum Beispiel kann die okklusive Zusammensetzung gegebenenfalls ein oder mehrere bioaktive Mittel umfassen. Somit erlaubt die Erfindung die therapeutische Behandlung eines lebenden Organismus durch die Abgabe einer klinisch ausreichenden Menge der okklusiven Zusammensetzung, die eine oder mehrere bioaktive Mittel umfasst, in einen Körperhohlraum.

[0054] Um die okklusive Zusammensetzung in den Körperhohlraum abzugeben, kann jedes geeignete Mittel, zum Beispiel Injektion durch eine Nadel oder Katheter oder durch eine Vorrichtung zur stereotaktischen Platzierung, verwendet werden. Übliche Abgabewege sind über einen Katheter oder Mikrokatheter, wie zum Beispiel den TRACKER® EXCEL™, EXCELSIOR™, RENEGADE™, und SPINNAKER ELITE™ Mikrokatheter (alle von Target Therapeutics, Inc., Fremont, CA). Typischerweise wird die okklusive Zusammensetzung über eine Kathetervorrichtung abgegeben, die zum Beispiel durch das Vorfüllen der Kathetereinheit mit einer nichtionischen Lösung, wie zum Beispiel einer wässrigen 5%-igen Dextroselösung, gespült wurde, um frei von ionischen Verbindungen zu sein.

[0055] Die vorliegende Erfindung erlaubt ferner die Verwendung einer okklusiven Zusammensetzung wie oben definiert bei der Herstellung eines Medikamentes zur Gewebeauffüllung in einem lebenden Organismus.

[0056] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung ist insbesondere für die Gewebeauffüllung und zum Erzeugen von Embolien in Blutgefäßen, zum Beispiel zur Behandlung von Aneurysmen, arteriovenösen Missbildungen, Fisteln oder den Nährarterien eines Tumors geeignet. Übliche Vorgehensweisen, um okklusive Zusammensetzungen in Blutgefäße abzugeben, werden zum Beispiel in US-Patent Nr. 5,624,669 (Leung et al.), 5,702,361 (Evans et al.), 5,882,334 (Sepetka et al.) und 5,925,683 (Park), WO 00/44287 (Krall et al.), Kerber, C.W. und Wong, W., „Liquid acrylic adhesive agents in interventional neuroradiology“, Neurosurg. Clin. N. Am. 11(1), 85–99, viiiix(1990) und Higashida R.T., Halbach V.V., Dowd C.F., Hieshima G.B., „Intracranial aneurysms. Evolution and future role of endovascular techniques.“ Neurosurg. Clin. N. Am. 5(3), 413–25 (1994) beschrieben.

[0057] Die okklusive Zusammensetzung kann alleine oder in Kombination mit einer anderen endoluminalen Vorrichtung, die dazu dient, die okklusive Zusammensetzung auf ein Lumen zu beschränken, verabreicht werden. Die letztere Kombinationstechnik kann insbesondere nützlich sein, wenn die endoluminale Vorrichtung eine endovaskuläre Vorrichtung ist – zum Beispiel bei der Behandlung von Aneurysmen. Beispiele von geeigneten endovaskulären Vorrichtungen schließen Ballonkatheter, Stents, Stent-Grafts und andere endovaskuläre Vorrichtungen, die in der Lage sind, die Bewegung der okklusiven Zusammensetzung aus dem vaskulären oder aneurismalen Hohlraum hinaus vorübergehend oder andauernd zu blockieren, ein. Bevorzugte endovaskuläre Vorrichtungen schließen den SENTRY™ Ballonkatheter und den TRISPAN™ Coil (beide von Boston Scientific/TARGET; Fremont, CA) und die Vorrichtungen, die in WO 99/03404 und US-Patent Nr. 5,795,331 offenbart werden, ein.

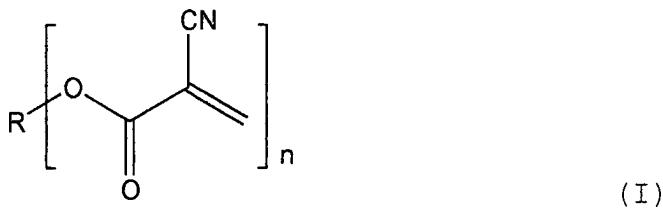
BEISPIEL

Herstellung eines Poly(2-Cyanacrylat)Derivats von Iopamidol.

[0058] Zu einem 1000 ml 3-Halskolben ausgestattet mit einer Dean-Starkfalle, einem Kühler, einem Thermometer, und einer Stickstoffzuführung, wird Methyl-2-Cyanacrylat (45 g, 413 mmol), Iopamidol (50 g, 64 mmol), trockenes Toluol (500 ml) und eine wirksame katalytische Menge eines festen sauren Ionenaustauscherharzes [zum Beispiel 2,5 g (ca. 5 mmol) Dowex® Monosphere DR-2030 (Dow Chemical Co., Midland MI) (vorzugsweise mit wasserfreiem Alkohol, wie zum Beispiel Ethanol, von Restfeuchtigkeit freigeschwommen)] unter Stickstoff zugegeben. Die Lösung wird unter Röhren zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird über die Dean-Starkfalle entfernt und mit dem gleichen Volumen an frischem trockenem Toluol ersetzt. Nach dem Erhitzen bis zum Rückfluss für 8 Stunden wird die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Ionenaustauscherharz wird über Filtration entfernt und die Reaktionsmischung bei reduziertem Druck konzentriert. Die Reaktion liefert, als Mischung, mit bis zu fünf 2-Cyanacrylatgruppen derivatisiertes Iopamidol. Für Lagerungszwecke wird die Mischung vorzugsweise mit einer wirksamen Menge (zum Beispiel ca. 5 mg) eines Polymerisationsinhibitors, wie zum Beispiel Hydrochinon, p-Methoxyphenol, reiner Phosphorsäure und/oder Schwefeldioxid stabilisiert.

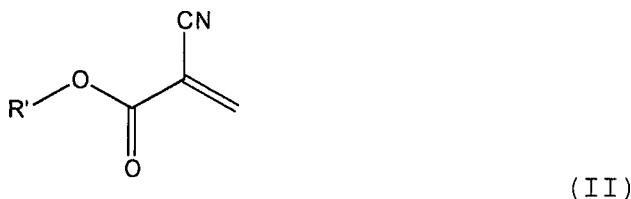
Patentansprüche

1. Eine okklusive Zusammensetzung, die zum Erzeugen einer festen Masse in einem Körperhohlraum geeignet ist, umfassend: (a) ein Poly(2-Cyanacrylat)-Monomer der folgenden Formel (I):



wobei $n \geq 2$ und R ein organischer Rest ist, und b) ein Visualisierungsmittel.

2. Eine okklusive Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, ferner umfassend ein Mono(2-Cyanacrylat)-Monomer der folgenden Formel (II):



wobei R' ein organischer Rest ist.

3. Eine okklusive Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei $n = 2$ ist.

4. Eine okklusive Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei $n \geq 3$ ist.

5. Eine okklusive Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R von einem Polymer mit zwei endständigen Hydroxyl-Gruppen abgeleitet wird, wobei das Polymer ausgewählt wird aus Poly(Ethylen-glykol), Poly(Propylenglykol), Poly(Tetramethylenglykol), Poly(Isobutylethen), Poly(Dimethyl-Siloxan), Poly(Propylenglykol-block-Ethylenglykol-block-Propylenglykol), Poly(Ethylenglykol-block-Propylenglykol-block-Ethylenglykol), Poly(Glykolsäure), Poly(Milchsäure), Poly-Caprolacton und Copolymeren davon.

6. Eine okklusive Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 2 bis 5, wobei das Monomer der Formel (II) weniger als oder genau 50 Gew.-% der Gesamtmenge der Monomere der Formeln (I) und (II), die in der okklusiven Zusammensetzung vorhanden sind, umfasst.

7. Eine okklusive Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei R ein Molekulargewicht von mindestens ungefähr 200 g/mol besitzt.

8. Eine okklusive Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei R ein Molekulargewicht von mindestens ungefähr 400 g/mol besitzt.

9. Eine okklusive Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei R ein Molekulargewicht von mindestens ungefähr 600 g/mol besitzt.

10. Eine okklusive Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei das Visualisierungsmittel eine oder mehrere röntgendichte funktionelle Gruppen sind, die kovalent als Teil der R-Gruppe enthalten sind

11. Eine okklusive Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, ferner umfassend einen oder mehrere Zusatzstoffe ausgewählt aus Formaldehyd-Radikalfängern, Polymerisierungshemmern, Weichmachern, Fließeigenschaftmodifizierenden Mitteln, flüssigen Trägerstoffen und bioaktiven Mitteln.

12. Eine okklusive Zusammensetzung gemäß Anspruch 11, wobei besagter einer oder mehrere Zusatzstoffe ausgewählt werden aus Weichmachern oder flüssigen Trägerstoffen

13. Eine okklusive Zusammensetzung gemäß Anspruch 11, wobei besagter einer oder mehrere Zusatz-

stoff bioaktive Mittel sind.

14. Eine okklusive Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 für die Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

15. Verwendung einer okklusiven Zusammensetzung, die gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 definiert ist, bei der Herstellung eines Medikamentes für die Verwendung zur Erzeugung einer festen Masse in einem Körperhohlraum, der eine ionische Flüssigkeit enthält, in einem lebenden Organismus.

16. Verwendung gemäß Anspruch 15, wobei der Körperhohlraum mindestens ein Blutgefäß umfasst und die ionische Flüssigkeit Blut ist.

17. Verwendung gemäß Anspruch 15 oder 16, wobei der Körperhohlraum ein Aneurysma, eine arteriovenöse Missbildung, eine Fistel oder die Versorgungsarterie eines Tumors ist.

18. Verwendung einer okklusiven Zusammensetzung, die gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 definiert ist, zur Herstellung eines Medikamentes zur Gewebeauffüllung in einem lebenden Organismus.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen