(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 695 30 919 T2** 2004.05.13

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 754 064 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 30 919.6**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US95/03259**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 913 716.7**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 95/028124**
(86) PCT-Anmeldetag: **15.03.1995**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **26.10.1995**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.01.1997**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **28.05.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.05.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61L 17/00**

(30) Unionspriorität:
226006 **08.04.1994** **US**

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

(73) Patentinhaber:
Atrix Laboratories, Inc., Fort Collins, Col., US

(74) Vertreter:
Patentanwälte Leifert & Steffan, 40213 Düsseldorf

(72) Erfinder:
DUNN, Richard L., Fort Collins, US; YEWEY, Gerald L., Fort Collins, US; SOUTHARD, Jeffrey L., Aurora, US; URHEIM, John E., Fort Collins, US

(54) Bezeichnung: **BEIGEORDNETES POLYMERSYSTEM ZUR VERWENDUNG MIT EINER MEDIZINISCHEN VORRICHTUNG**

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

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

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

[0001] Medizinische Vorrichtungen wurden für eine große Anzahl von Anwendungen bei Menschen und Tieren entwickelt. Diese schließen Vorrichtungen zum Wundverschluss wie Nahtmaterial, Klammern und Clips; Vorrichtungen zur Wundabdeckung wie Bandagen, Stoff, Netz, Tuch oder netzartiges Gewebe; Vorrichtungen zur Wundreparatur wie Knochenplatten, orthopädische Stäbe und Schrauben oder Katheter; und Prothesevorrichtungen wie Hüft-, Knie- und Zahnimplantate ein. All diese Vorrichtungen erfüllen eine spezifische Funktion bei der Behandlung des Körpers. Wenn sie für sich allein verwendet werden, können diese Vorrichtungen jedoch bestimmte Probleme verursachen.

[0002] Zum Beispiel werden Nähte und Katheter in menschlicher oder tierischer Haut normalerweise bandagiert, um Infektionen durch pathogene Organismen zu verhindern und um austretende Körperflüssigkeiten zu absorbieren. Das Vorhandensein infektiöser Organismen auf Implantaten wie Nahtmaterial und Kathetern ist eine besonders ernste Angelegenheit, da Bakterien dazu neigen, auf Fremdkörpern aktiver zu werden: Konventionelle Bandagen sind jedoch nicht in der Lage, Wunden oder Löcher im Körper, wo Körperflüssigkeiten entweichen und Organismen eindringen können, in angemessener Weise zu verschließen. Daher ist es wünschenswert, solche Wunden ausreichend zu verschließen, wodurch die Wahrscheinlichkeit einer Infektion und der Verlust von Körperflüssigkeiten reduziert werden. Wenn Wunden in innerem Gewebe verschlossen werden, ist es besonders wichtig, dass das Verschlussmaterial biologisch abbaubar oder bioerodierbar ist, so dass es nicht chirurgisch entfernt werden muss.

[0003] Vorrichtungen zum Wundverschluss werden normalerweise um die Behandlungsstelle gehüllt und mit Nahtmaterial oder Haftmittel fixiert. Das Vernähen dieser Abdeckungen ist jedoch oft mühsam und zeitaufwendig und an vielen Körperstellen nicht wünschenswert. Die Haftmittel werden normalerweise außerhalb des Körpers angewandt und nicht direkt auf das betroffene Gewebe, sondern auf umgebendes gesundes Gewebe aufgebracht, da sie entfernt werden müssen. Es ist wünschenswert, dass ein biokompatibles Material verwendet werden könnte, um Wundabdeckungen wie Stoff, Netz und Bandagen direkt an dem betroffenen Gewebe zu befestigen, und dass dieses biologisch abbaubar ist, so dass es während der Heilung des Gewebes nicht entfernt werden müsste.

[0004] Bestimmte Implantate wie Schrauben oder Platten können raue Oberflächen besitzen, die Abschürfungen an nahegelegenem Gewebe verursachen. Andere Implantate wie Clips oder Nahtmaterial können Unbehagen hervorrufen und die Funktion von nahegelegenem Gewebe beeinflussen. Dementsprechend ist es wünschenswert, Implantate mit einer glatten Oberfläche zu versehen, um Unbehagen zu mildern und Beschädigung von nahegelegenem Gewebe zu reduzieren.

[0005] Die Implantation einer medizinischen Vorrichtung wie einer künstlichen Hüfte oder eines künstlichen Gelenkes erfordert normalerweise ein Behandlungssystem aus Antibiotika, die topisch, oral und/oder intravenös verabreicht werden, um Infektionen zu reduzieren. Aktuelle Empfehlungen schlagen die intravenöse Gabe von Antibiotika für eine Dauer von 72 Stunden oder weniger nach einer chirurgischen Implantation vor. Siehe hierzu Total Joint Replacement, 1991, W. B. Saunders Company, Nelson, "Prevention of Postoperative Infections", Seiten 77–86. Weiterhin sind topische Irrigationen mit Antibiotika während der Operationsprozedur üblich. Sogar während relativ routinemäßiger Prozeduren wie dem Verschließen einer Wunde mit Nahtmaterial oder Klammern wird oft eine antibakterielle Salbe wie eine Mischung aus Vancomycin, Polymyxin B und Neosporin aufgebracht, um Infektionen zu reduzieren. Da Bakterien dazu neigen, auf Fremdkörpern aktiver zu werden, ist es wünschenswert, ein effektives Antibiotikasystem an der Implantationsstelle zur Verfügung zu stellen, anstatt sich auf periodische Injektionen oder Aufbringung von Antibiotika zu verlassen. Dementsprechend ist es wünschenswert, ein Implantat zur Verfügung zu stellen, das eine vorgeschriebene Menge Antibiotikum über eine vorbestimmte Zeitspanne freisetzt.

[0006] Implantate können Schmerzen hervorrufen und/oder neigen dazu, vom Wirtskörper abgestoßen zu werden. Dementsprechend werden Patienten, die sich einer Implantation unterziehen, oder an denen eine Implantation durchgeführt wurde üblicherweise Arzneimittel und Medikamente gegeben, die Infektionen vorbeugen, Schmerzen herabsetzen, die Heilung begünstigen und die Abstoßung unterdrücken. Anstatt einen Patienten einem System von intravenös oder oral gegebenen Arzneimitteln zu unterziehen, ist es wünschenswert, an der Implantationsstelle ein Arzneimittel oder Medikament zur Verfügung zu stellen, das über eine vorbestimmte Zeitspanne freigesetzt wird, um Schmerzen herabzusetzen, die Heilung zu fördern die Abstoßung zu unterdrücken und ähnliches.

Zusammenfassung der Erfindung

[0007] Die vorliegende Erfindung stellt ein beigeordnetes Polymersystem zur Beschichtung einer medizinischen Vorrichtung, welche eine chirurgisch implantierbare ist; eine mit einem beigeordneten Polymersystem

beschichtete Bandage; und eine medizinische Vorrichtung, die eine mit einer festen Matrix beschichtete chirurgische implantierte Vorrichtung ist, zur Verfügung.

[0008] Die medizinische Vorrichtung ist eine Kombination einer ersten Komponente, die eine chirurgisch implantierbare Vorrichtung (CIV) ist, und einer zweiten Komponente, die ein beigeordnetes Polymersystem (BPS) ist. Die Kombination kann in jeglicher Form verwendet werden, die Kontakt zwischen dem beigeordnetem Polymersystem und dem Körpergewebe erlaubt, in das die medizinische Vorrichtung implantiert ist. Im allgemeinen schließen jene Formen eine Beschichtung oder Imprägnierung der chirurgisch implantierbaren Vorrichtung mit dem beigeordneten Polymersystem vor der Implantation; Aufbringung des beigeordneten Polymersystems auf das Körpergewebe gefolgt von der Implantation der chirurgisch implantierbaren Vorrichtung darauf; und Implantation der chirurgisch implantierbaren Vorrichtung gefolgt von der Beschichtung derselben mit dem beigeordneten Polymersystem ein.

[0009] Die erste Komponente der medizinischen Vorrichtung – die chirurgisch implantierbare Vorrichtung – schließt ein mechanisches Implantat ein, dass in einem menschlichen oder tierischen Körper verwendet wird. Im allgemeinen werden mechanische Implantate temporär, dauerhaft oder semi-dauerhaft in Kombination mit Körpergewebe oder Organen verwendet, um ein Problem zu beheben, und können chirurgisch oder durch biologischen Abbau/Bioerosion innerhalb des Körpers entfernt werden. Beispielhafte Implantate schließen Bandagen, Nahtmaterial, Klammern, Klemmen, Stoff, Netz, Gewebe, Tuch, netzartige Gewebe, Karbonfasern, künstlichen Knochen, Schrauben, Knochenplatten, orthopädische Stäbe, Nägel, Silikonklappen, Hüftimplantate, Knieimplantate, künstliche Herzen, Ersatzzähne, Zahnimplantate, Katheter und derartiges ein. Viele der oben aufgeführten Vorrichtungen schließen Vorrichtungen wie Bandagen, Nahtmaterial, Klammern und derartiges ein, die sowohl topisch als auch intern angewandt werden können. Zum Beispiel kann eine Bandage auf externes Gewebe wie Haut oder Schleimhaut, oder auf internes Gewebe wie eine Leber aufgebracht werden. Wenn gewünscht, kann die chirurgisch implantierbare Vorrichtung ein biologisch aktives Material enthalten, das daraus freigesetzt werden kann. Nahtfasern, Tuch und derartiges können die Fähigkeit besitzen, Arzneimittel mit der Zeit freizusetzen.

[0010] Die zweite Komponente der medizinischen Vorrichtung – das beigeordnete Polymersystem – bildet eine feste Matrix, wenn es mit Wasser oder einer wasserbasierten Umgebung in Kontakt gebracht wird, die normalerweise innerhalb eines menschlichen oder tierischen Körpers vorhanden ist. Körpergewebe enthält normalerweise ausreichende Mengen an Wasser oder Flüssigkeit, um die feste Matrix zu bilden. Das beigeordnete Polymersystem enthält (a) ein pharmazeutisch akzeptables biologisch abbaubares thermoplastisches Polymer, das im wesentlichen unlöslich in Wasser oder menschlichen, oder tierischen Körperflüssigkeiten ist, und ein biokompatibles organisches Lösungsmittel, welches das Polymer löst und mischbar oder dispergierbar in Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten ist; oder (b) ein pharmazeutisch akzeptables biologisch abbaubares in situ reaktives Prepolymer. Bei dem thermoplastisch Polymer wird das organische Lösungsmittel bei Kontakt mit Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten abgeführt, und das thermoplastische Polymer koaguliert, so dass eine feste Matrix gebildet wird. Das in situ reaktive Prepolymer wird direkt vor seiner Einbringung in den Körper mit einem Katalysator oder Initiator gemischt, wo es polymerisiert, so dass ein festes Implantat gebildet wird.

[0011] Die thermoplastische Polymer-Komponente des beigeordneten Polymersystems kann jegliches thermoplastische Polymer oder Copolymer sein, das biokompatibel, pharmazeutisch akzeptabel und durch zelluläre Einwirkung und/oder durch die Einwirkung von Körperflüssigkeiten biologisch abbaubar ist. Vorzugsweise ist das thermoplastische Polymer ein Polylactid, Polyglycolid, Polycaprolacton oder Copolymer daraus. Die organische Lösungsmittel-Komponente des beigeordneten Polymersystems kann jegliches Lösungsmittel sein, das die thermoplastische Polymer-Komponente löst und biokompatibel, pharmazeutisch akzeptabel und löslich in Wasser ist. Vorzugsweise ist das organische Lösungsmittel N-Methyl-2-pyrrolidon, 2-Pyrrolidon, Dimethylsulfoxid, Propylencarbonat und Ethlylactat aufgrund – zumindest teilweise – ihrer Solvatisierungsfähigkeit und ihrer Biokompatibilität.

[0012] Die in situ reaktive Prepolymer-Komponente des beigeordneten Polymersystems kann jegliches Prepolymer sein, das die Fähigkeit besitzt, in situ querzuvernetzen, so dass ein wärmehärtbarer polymerer oder copolymerer Festkörper gebildet wird, der biokompatibel, pharmazeutisch akzeptabel und durch zelluläre Einwirkung und/oder durch die Einwirkung von Körperflüssigkeiten biologisch abbaubar ist. Vorzugsweise ist das in situ reaktive Prepolymer ein Acrylester-terminiertes biologisch abbaubares Prepolymer. Das in situ reaktive Prepolymer kann ein biokompatibles Härtungsmittel oder einen Katalysator mit der Fähigkeit einschließen, die Quervernetzungsreaktion von Prepolymeren zu steigern. Ein bevorzugtes Härtungsmittel für das Acrylester-terminierte biologisch abbaubare Prepolymer ist Benzoylperoxid. Die Zusammensetzung kann eine pure Flüssigkeit sein, oder ein pharmazeutisch akzeptables organisches Lösungsmittel enthalten, das löslich in Wasser und Körperflüssigkeiten ist.

[0013] Das beigeordnete Polymersystem kann zusätzliche Komponenten enthalten, wie ein biologisch aktives Material, das aus der festen Matrix mit einer gewünschten Rate und über eine gewünschte Zeitspanne freigesetzt werden kann, und ein Agens, das die Freisetzungsrate des biologisch aktiven Materials kontrolliert.

Das biologisch aktive Material schließt jegliche biologisch, physiologisch oder pharmakologisch aktive Substanz ein, die lokal oder systemisch in einem menschlichen oder tierischen Körper wirkt. Beispielhafte biologisch aktive Materialien schließen Antibiotika, Analgetika, wachstumsfördernde Mittel, Gerinnungsmittel, Anästhetika, Antiseptika, Antioxidantien und derartiges ein. Vorzugsweise setzt die feste Matrix eine effektive Menge des biologisch wirksamen Agens an der Implantationsstelle frei, so dass Infektionen, Schmerzen etc. reduziert werden oder Heilung, Wachstum etc. im lokalen Gewebe gesteigert werden. Freisetzungsraten- modifizierende Mittel können verwendet werden, um die Freisetzungsrate des biologisch aktiven Materials zu kontrollieren.

[0014] Das beigeordnete Polymersystem kann ein porenbildendes Mittel enthalten, um Poren in der festen Matrix zu bilden. Porenbildende Mittel schließen organische Lösungsmittel und wasserlösliche Materialien ein, die sich in menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten lösen. Es kann wünschenswert sein, Poren in der festen Matrix zu bilden, um der festen Matrix die Fähigkeit zu verleihen, Flüssigkeit weiterzuleiten oder das Einwachsen von Gewebe zu erlauben, oder um die Freisetzungsrate biologisch aktiver Materialien aus der festen Matrix zu kontrollieren.

[0015] Die Kombination der implantierbaren Vorrichtung und des beigeordneten Polymersystems kann so verwendet werden, wie die implantierbare Vorrichtung normalerweise beabsichtigt ist. Das beigeordnete Polymersystem erhöht die Kompatibilität der chirurgisch implantierbaren Vorrichtung mit Körpergewebe. Zum Beispiel besitzt das beigeordnete Polymersystem die Fähigkeit, eine glatte Oberfläche auf Implantaten zu bieten, wodurch das Auftreten von Abschürfungen an nahegelegenem Gewebe vermindert wird, die durch raue Kanten an Implantaten verursacht werden. Es kann auf metallische Schrauben, Nägel, Knochenplatten, orthopädische Stäbe, Zahnimplantate, Nahtmaterial, Klammern, Clips, Bandagen und derartiges angewandt werden, um raue Oberflächen zu bedecken und/oder um sie zu am Ort zu fixieren. Wenn es über Naht- oder Klammer-Knoten aufgebracht wird, hilft das beigeordnete Polymersystem weiterhin dabei, das Verrutschen der Knoten zu verhindern.

[0016] Zusätzlich kann das beigeordnete Polymersystem in Löcher/Hohlräume in Gewebe eindringen, die durch ein Implantat hervorgerufen wurden, und als Dichtungsmaterial dienen, um einen dichten Abschluss um das Implantat herum zu bieten, welches den Verlust von Körperflüssigkeiten und die Wahrscheinlichkeit von Infektionen reduziert. Zum Beispiel kann das beigeordnete Polymersystem um transkutane und perkutane Katheterstellen herum aufgebracht werden, wo es in den chirurgischen Einschnitt einsickert, fest wird, den Katheter an dem Gewebe haften lässt und einen dichten Abschluss bildet, um die Wahrscheinlichkeit von bakteriellen Infektionen zu reduzieren. Entsprechend kann das beigeordnete Polymersystem um metallische Schrauben, Knochenplatten, orthopädische Stäbe, Zahnimplantate und derartiges herum aufgetragen werden, um Hohlräume zu füllen, bessere Haftung oder Anpassung und/oder Halt zu vermitteln und um die Wahrscheinlichkeit einer Infektion zu reduzieren. Es kann ebenfalls bei Kolostomie verwendet werden, wo eine Öffnung zum Magen oder Darm besteht, die geschützt werden muss.

[0017] Das beigeordnete Polymersystem kann sowohl als leichte oder dünne Beschichtung als auch als dicke Beschichtung aufgetragen werden. Das beigeordnete Polymersystem kann auf eine implantierbare medizinische Vorrichtung vor oder nach deren Implantierung aufgebracht werden und es kann aufgebracht werden durch Streichen, Sprühen, Tauchen, Extrudieren, Injizieren und derartiges und durch Mittel, die eine Spritze, Nadel, Kanüle, Pumpe und derartiges einschließen.

[0018] Wundverbände und Reparaturvorrichtungen, einschließlich chirurgischer Stoff, Netz und derartiges können in Kombination mit dem beigeordneten Polymersystem verwendet werden und auf Organe oder Gewebe als Pflaster oder Abdeckung aufgebracht werden. Derartige faserartige Vorrichtungen können zum Beispiel für Gefäßtransplantationen und zur Wundheilung verwendet werden. Der Stoff oder das Netz bieten Festigkeit und das beigeordnete Polymersystem bietet Haftung.

[0019] Die faserartige Vorrichtung kann vor dem Aufbringen auf das Gewebe oder Organ mit dem beigeordneten Polymersystem getränkt werden. Alternativ kann das beigeordnete Polymersystem direkt auf die Wunde aufgebracht werden und – wenn gewünscht – teilweise koagulieren gelassen werden, und die faserartige Vorrichtung kann darauf aufgebracht werden, oder die faserartige Vorrichtung kann direkt auf die Wunde aufgebracht werden und das beigeordnete Polymersystem kann auf die faserartige Vorrichtung aufgebracht werden. Wenn gewünscht kann das beigeordnete Polymersystem in die Wunde eindringen und dabei helfen, das Gewebe zusammenzuhalten während es eine Abdichtung bietet, die Kontamination während der Heilungsprozesses wiedersteht.

[0020] Bei Kontakt mit Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten koaguliert oder härtet das beigeordnete Polymersystem, so dass eine feste Matrix gebildet wird. Es bleibt aber in Kontakt mit der implantierbaren Vorrichtung und dem Organ oder Gewebe. Die zeitliche Dauer zwischen der Applikation des beigeordneten Polymersystem zum Körpergewebe und der Bildung der festen Matrix ist bei dem thermoplastischen Polymer eine Funktion der Feuchtigkeitsrate im oder in der Nähe des Gewebes und der Diffusions- oder Dispersionsrate des Lösungsmittels aus dem Polymer. Die Rate kann durch die externe Zugabe von Wasser beschleunigt werden. Für das wärmehärtbare Polymersystem ist die Härtungszeit eine Funktion der Reakti-

onsrate des reaktiven Prepolymers etc. Mit der Zeit wird die feste Matrix innerhalb des Körpers biologisch abgebaut oder bioerodiert und ohne die Notwendigkeit weiterer chirurgischer Eingriffe metabolisiert und ausgeschieden. Viele implantierbare Vorrichtungen wie Nahtmaterial und Bandagen können ebenso derartig gestaltet werden, dass die innerhalb eines Körpers biologisch abgebaut oder bioerodiert werden.

[0021] Knochenerkrankungen können durch direktes Einbringen des beigeordneten Polymersystems, das ein biologisch aktives Material enthält, in Knochenmark durch ein Osteostent oder Osteoport behandelt werden. Zum Beispiel kann chronische Anämie durch Injizieren des beigeordneten Polymersystems, das Erythropoietin (EPO) enthält, in ein Osteostent oder Osteoport, wo es mit Knochenmark in Kontakt kommt behandelt werden. Während das beigeordnete Polymersystem eine feste Matrix bildet, beginnt das Erythropoietin herauszudiffundieren, wodurch die Knochenmark-Stammzellen zur Bildung von mehr roten Blutkörperchen angeregt werden.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0022] Wie hierin verwendet, bezieht sich der Ausdruck "menschlich oder tierisch" auf jegliches Geschöpf einschließlich ein Säugetier, ein Tier, einen Vogel, ein Reptil etc.

[0023] Die erfindungsgemäße medizinische Vorrichtung ist eine Kombination einer ersten Komponente, die eine chirurgisch implantierbare Vorrichtung ist, und einer zweiten Komponente, die ein beigeordnetes Polymersystem ist. Die Kombination kann praktisch überall im Körper eines Patienten verwendet werden. Beispielhafte Orte zur Verwendung schließen weiches Gewebe wie Muskeln oder Fett; hartes Gewebe wie Knochen; oder eine Höhlung oder Tasche wie die periodontale, orale, vaginale, rektale, nasale oder den cul-de-sac des Auges ein. Weitere Orte im Körper, an denen die Kombination verwendet werden kann, werden in Anbetracht der folgenden Lehre der vorliegenden Erfindung leicht ersichtlich sein.

Die chirurgisch implantierbare Vorrichtung

[0024] Die erste Komponente – die chirurgisch implantierbare Vorrichtung – schließt strukturelle oder Prothesevorrichtungen wie Knie- und Hüftimplantate, Metallplatten, Schrauben, Nägel, korrosionsbeständige Stahlstäbe, Knochenersatzmaterial, Siliconklappen oder andere Silikonprothesen, künstliche Herzen, Ersatzzähne und Kieferersatz und derartiges; Vorrichtungen, die Gewebe am Ort fixieren, wie Nahtmaterial, Klammern, Tuch, netzartiges Gewebe, Gewebe und derartiges; und Vorrichtungen, die Injektion und/oder Entnahme von Flüssigkeiten erlauben oder eine Passage offen halten wie Katheter und derartiges ein.

[0025] Die chirurgisch implantierbare Vorrichtung kann ein biologisch aktives Material enthalten, das mit der Zeit in einem Körper freigesetzt werden kann. Die Art und Menge an biologisch aktivem Material, das in die chirurgisch implantierbare Vorrichtung eingebracht werden kann, kann gemäß der Lehre dieser Erfindung mit Hinblick auf das beigeordnete Polymersystem oder gemäß bekannter Produkte bestimmt werden. Zum Beispiel können Nahtmaterialfasern ein biologisch aktives Material enthalten, das mit der Zeit in Gewebe abgegeben werden kann.

[0026] Die verschiedenen chirurgisch implantierbaren Vorrichtungen, die in Kombination mit dem beigeordneten Polymersystem verwendet werden können, werden in Anbetracht der folgenden Lehre der vorliegenden Erfindung leicht ersichtlich sein.

Das beigeordnete Polymersystem

[0027] Die zweite Komponente – das beigeordnete Polymersystem – enthält (a) ein pharmazeutisch akzeptables, biologisch abbaubares thermoplastisches Polymer, das im wesentlich unlöslich in Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten ist, und ein biokompatibles organisches Lösungsmittel, welches das Polymer löst und in Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten misch- oder dispergierbar ist; oder (b) ein pharmazeutisch akzeptables, biologisch abbaubares in situ reaktives Prepolymer; oder beide in Beimischung. Bei dem thermoplastisch Polymer wird das organische Lösungsmittel bei Kontakt mit Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten abgeführt, und das thermoplastische Polymer koaguliert, so dass eine feste Matrix gebildet wird. Wenn das in situ reaktive Prepolymer direkt vor der Einbringung in den Körper mit einem Härtungsmittel kombiniert wird, polymerisiert es oder bildet Quervernetzungen aus, so dass eine fest Matrix gebildet wird. Die feste Matrix wird hierin alternativ als "die Matrix" und "die Polymermatrix" bezeichnet.

[0028] Das beigeordnete Polymersystem bildet in Gegenwart von Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten die feste Matrix aus, während das organische Lösungsmittel aus dem beigeordneten Polymersystem abgeführt wird und das thermoplastische Polymer koaguliert, oder während das in situ reaktive Prepolymer aushärtet, so dass ein wärmehärtbares Polymer gebildet wird. Wenn gewünscht, kann ein biologisch aktives Material im beigeordneten Polymersystem vorhanden sein und folgend in die feste Matrix eingeschlossen werden, wo es mit der Zeit freigesetzt wird. Zusätzlich kann das beigeordnete Polymersystem ein

Agens, das dabei hilft, die Freisetzungsrate des biologisch aktiven Materials zu kontrollieren, und/oder ein Agens, das die Porengrößen in der festen Matrix beeinflusst, enthalten. Wenn ein biologisch aktives Material in der festen porösen Matrix vorhanden ist, diffundiert es folglich mit einer kontrollierten Rate durch die flüssigkeitsgefüllten Poren. Die Rate mit der das biologisch aktive Material die feste Matrix verlässt kann eine Funktion der Rate sein, mit der das Polymer biologisch abgebaut wird, wenn das biologisch aktive Material nicht durch die Polymermatrix diffundieren kann und keine Poren vorhanden sind, oder wenn die Poren zu klein sind.

[0029] Das beigeordnete Polymersystem und die daraus gebildete feste Matrix sind pharmazeutisch akzeptabel und biologisch abbaubar und/oder bioerodierbar im Körper eines Menschen oder Tieres. Der biologische Abbau befähigt einen Patienten, die Polymermatrix zu metabolisieren, so dass sie ohne die Notwendigkeit weiterer chirurgischer Eingriffe zur Entfernung vom Patienten ausgeschieden werden kann. Da das beigeordnete Polymersystem und die feste Matrix biokompatibel sind, bewirken der Einbringungsvorgang und die Anwesenheit des beigeordneten Polymersystems und folgend der festen Matrix innerhalb des Körpers keine wesentliche Gewebeirritation oder Nekrosen an der Implantationsstelle.

[0030] Die vorliegende Erfindung ist besonders vorteilhaft aufgrund der Haftungseigenschaften des biologisch abbaubaren, biokompatiblen beigeordneten Polymersystems, welche dessen Verwendung als Haftmittel in Kombination mit menschlichem oder tierischem Gewebe erlaubt. Während das beigeordnete Polymersystem in Gegenwart von Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten die feste Matrix bildet, bleibt es an Gewebe haften, mit dem es im flüssigen Zustand in Kontakt gekommen ist, aber es haftet nicht an anderem Gewebe, mit dem es nach dem Aushärten in Kontakt kommen könnte. Die Außenschicht auf der festen Matrix kann glatt sein. Dies ist wichtig, wenn eine implantierbare Vorrichtung und ein beigeordnetes Polymersystem an einer engen Stelle verwendet werden, wo andere chirurgische Haftstoffe durch das Haften an nahegelegenen Organen oder Geweben Probleme verursachen würden.

[0031] Das beigeordnete Polymersystem kann abhängig von der jeweiligen Verwendung, zu der es bestimmt ist, einen weiten Bereich von Viskositäten besitzen. Zum Beispiel kann die Viskosität des beigeordneten Polymersystems so niedrig wie bei Wasser oder so hoch wie bei Melasse oder höher sein. Die Viskosität kann durch die Auswahl des Polymers oder des in situ reaktiven Prepolymers oder anderer darin verwendeter Komponenten und durch die Konzentration des Polymers in dem biokompatiblen Lösungsmittel verändert werden. Es ist leicht ersichtlich, wie das Molekulargewicht des Polymers und der Quervernetzungsgrad die Viskosität beeinflussen. Daher kann die Viskosität des beigeordneten Polymersystems für eine bestimmte Anwendung entworfen werden. Das beigeordnete Polymersystem kann eine niedrige Viskosität besitzen, wenn es zur Ausbildung eines dünnen Films auf einer implantierten medizinischen Vorrichtung bestimmt ist. Dies kann nötig sein, wenn es in einem engen Ort wie einem Gelenk verwendet wird, oder wenn es zum Einsickern in kleine Löcher in Geweben wie sie durch Nahtmaterial, Klammern, Katheter und derartiges verursacht werden, gedacht ist. Alternativ kann das beigeordnete Polymersystem viskoser sein, wenn es zur Aufbringung als dickere Schicht zum Verschließen einer Wunde oder als Barriere gegen die rauen Kanten einer Knochenschraube gedacht ist.

[0032] Das Folgende ist eine detailliertere Identifikation von Inhaltsstoffen, die das nach der vorliegenden Erfindung nützliche beigeordnete Polymersystem ausmachen können.

a) Pharmazeutisch akzeptables, biologisch abbaubares thermoplastisches Polymer

[0033] Das pharmazeutisch akzeptable, biologisch abbaubare thermoplastische Polymer, das in dem beigeordneten Polymersystem verwendet werden kann, ist unlöslich in Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten. Vorzugsweise ist das thermoplastische Polymer im wesentlichen unlöslich, noch bevorzugter in der Hauptsache vollständig unlöslich in Wasser und Körperflüssigkeiten. Folglich koaguliert das Polymer in einem wässrigen Medium und bildet eine fest Matrix.

[0034] Das thermoplastische Polymer kann ein Homopolymer, Copolymer, Terpolymer etc. sein. Beispiele von geeigneten thermoplastischen Polymeren, die zur Bildung der festen Matrix verwendet werden können, schließen Polylactide, Polyglycolide, Polycaprolactone, Polyanhydride, Polyamide, Polyurethane, Polyesteramide, Polyorthoester, Polydioxanone, Polyacetale, Polyketale, Polycarbonate, Polyorthocarbonate, Polyphosphazene, Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvalerate, Polyalkylenoxalate, Polyalkylensuccinate, Polymaleinsäure-Polymere, Polymaleinsäureanhydride, Poly(methylvinyl)ether, Polyaminosäuren, Chitin, Chitosan und Copolymere, Terpolymere oder Kombinationen oder Mischungen zwischen obengenannten Materialien und mit anderen Materialien ein.

[0035] Bevorzugte thermoplastische Materialien sind die Polylactide, Polyglycolide, Polycaprolactone und Copolymere und Terpolymere daraus. Diese Polymere können vorteilhaft in dem beigeordneten Polymersystem verwendet werden – teilweise weil sie hervorragende Biokompatibilität zeigen. Sie verursachen – wenn überhaupt – nur wenig Gewebeirritation, -Entzündung, -Nekrose oder -Toxizität. In Gegenwart von Wasser bilden diese Polymere jeweils Milchsäure, Glycolsäure und Hydroxycapronsäure, welche leicht vom Körper metabolisiert werden. Die Polylactide und Polycaprolactone können auch Glycolid-Monomer enthalten, um den

Abbau des resultierenden Polymers zu verbessern.

[0036] Abhängig von der gewünschten Weichheit und Flexibilität der resultierenden festen Matrix, der Rate und dem Umfang der Freisetzung von bioaktivem Material, der Abbaurate und derartigem können die Menge und Art des Polymers variiert werden, um das gewünschte Resultat zu erhalten. Zum Beispiel können Copolymere mit einer niedrigen Tg – in erster Linie die Lactid-/Caprolacton-Copolymere – für ein relativ weiches und flexibles Polymersystem verwendet werden. Das Verhältnis von Glycolid zu Lactid zu Caprolacton kann ebenfalls variiert werden, um die Wasseradsorption zu beeinflussen, die mit einer steigenden Menge des hydrophileren Monomers ansteigt. Der hydrophile Charakter dieser Monomere steigt in der Folge Caprolacton < Lactid < Glycolid an.

[0037] Die Löslichkeit oder Mischbarkeit eines thermoplastischen Polymers in dem organischen Lösungsmittel des beigeordneten Polymersystems wird gemäß Faktoren wie Kristallinität, Hydrophobizität, Fähigkeit zur Wasserstoffbrückenbildung und Molekulargewicht des Polymers variieren. Folglich werden das Molekulargewicht und die Konzentration des Polymers in dem Lösungsmittel eingestellt, um die gewünschte Mischbarkeit sowie eine gewünschte Freisetzungsrate des enthaltenen bioaktiven Materials zu erhalten. Höchst bevorzugte thermoplastische Polymere sind jene, die Löslichkeitsparameter wie einen niedrigen Kristallisationsgrad, einen niedrigen Grad an Wasserstoffbrückenbildung, niedrige Löslichkeit in Wasser und hohe Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln besitzen.

[0038] Gemäß dem Verfahren der Erfindung ist das beigeordnete Polymersystem aus pharmazeutisch akzeptablem, biologisch abbaubarem thermoplastischem Polymer und Lösungsmittel eine stabile flüssige Substanz. Wenn ein bioaktives Material verwendet wird, resultiert entweder eine homogene Lösung des bioaktiven Materials in organischem Lösungsmittel oder eine Suspension oder Dispersion des bioaktiven Materials in dem Lösungsmittel. In jedem Fall ist das Polymer im wesentlichen löslich in dem organischen Lösungsmittel. Bei der Platzierung in ein wässriges Medium wird das Lösungsmittel abgeführt werden und das Polymer wird aushärten, so dass die feste polymere Matrix gebildet wird, die wenn gewünscht ein bioaktives Material enthält.

b) Biokompatible organische Lösungsmittel

[0039] Das biokompatible organische Lösungsmittel, das in dem beigeordneten Polymersystem verewendet werden kann, besitzt die Fähigkeit, das thermoplastische Polymer zu lösen und ist mischbar oder dispergierbar in Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten. Vorzugsweise verursacht das Lösungsmittel – wenn überhaupt – nur relativ wenig Gewebeirritation oder Nekrosen am Ort der Injektion und Implantation. Das Lösungsmittel ist wasserlöslich, so dass es schnell aus der Polymerzusammensetzung in ein wässriges Medium wie Körperflüssigkeiten abgeführt werden wird. Die Abführung des Lösungsmittel begleitend koaguliert das Polymer zur festen Matrix. Während das Polymer koaguliert verursacht die Abführung des Lösungsmittels die Bildung von Poren innerhalb der Polymerzusammensetzung. Im allgemeinen wird das koagulierte Polymer mikroporös sein.

[0040] Der Polaritätsgrad des Lösungsmittels sollte effektiv sein, mindestens 10% Löslichkeit in Wasser zu bieten und die Polymerkomponente zu lösen, zu dispergieren oder zu suspendieren. Die Konzentration des Polymers in Lösung kann so eingestellt werden, dass das Lösungsmittel schnell und effektiv abgeführt werden wird. Diese Konzentration kann von etwa 0,01 g/ml bis zu der einer gesättigten Lösung reichen.

[0041] Geeignete Lösungsmittel schließen jene flüssigen organischen Lösungsmittel ein, welche die obengenannten Kriterien erfüllen. Beispiele schließen ein – aber sind nicht limitiert auf – N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP); 2-Pyrrolidon (2-Pyrol); C_2-C_6-Alkanole; 2-Ethoxyethanol; Alkylester wie 2-Ethoxyethylacetat, Ethylacetat, Ethyllactat, Ethylbutyrat, Diethylmalonat, Diethylglutarat, Tributylcitrat, Acetyl-tri-n-hexylcitrat, Diethylsuccinat, Tributyrin, Isopropylmyristat; Carbonate wie Propylencarbonat, Dimethylcarbonat; Ethylenglycoldimethylether; Propylenglycol; 1,3-Butylenglycol; ε-Caprolacton; γ-Butyrolacton; Dimethylformamid; Dimethylacetamid; Dimethylsulfoxid; Dimethylsulfon; zyklische Alkylamide wie Caprolactam; Decylmethylsulfoxide; Ölsäure; N,N-Dimethyl-m-toluamid; 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol (Solketal); und 1-Dodecylazacycloheptan-2-on. Die bevorzugten Lösungsmittel sind N-Methyl-2-pyrrolidon, 2-Pyrrolidon, Dimethylsulfoxid, Propylencarbonat, Ethyllactat aufgrund – zumindest teilweise – ihrer Lösungsfähigkeit und ihrer Biokompatibilität.

[0042] Die Lösungsmittel für das beigeordnete Polymersystem werden nach ihrer Kompatibilität und geeigneter Löslichkeit des Polymers ausgewählt. Thermoplastische Polymere mit niedrigerem Molekulargewicht werden sich normalerweise leichter in den Lösungsmitteln lösen als Polymere mit höherem Molekulargewicht. Daraus resultierend ist die Konzentration eines in den verschiedenen Lösungsmitteln gelösten thermoplastischen Polymers unterschiedlich je nach der Art des Polymers und seinem Molekulargewicht. Umgekehrt werden die thermoplastischen Polymere mit höherem Molekulargewicht dazu neigen, schneller als die thermoplastischen Polymere mit sehr niedrigem Molekulargewicht zu koagulieren oder auszuhärten. Weiterhin neigen die Polymere mit höherem Molekulargewicht dazu, höhere Lösungsviskositäten zu ergeben als die Materialien mit niedrigem Molekulargewicht. Abhängig von der gewünschten Anwendung des beigeordneten Polymersystems werden daher das Molekulargewicht und die Konzentration des Polymers im Lösungsmittel kontrolliert.

[0043] Eine Lösungsmittelmischung kann verwendet werden, um die Koagulationsrate von thermoplastischen Polymeren zu erhöhen, die eine langsame Koagulationsrate zeigen. In einem solchen System ist eine Komponente der Mischung typischerweise ein gutes Lösungsmittel für das thermoplastische Polymer und die andere Komponente ist ein schlechteres Lösungsmittel oder ein Nicht-Lösungsmittel. Die zwei Flüssigkeiten werden in einem derartigen Verhältnis gemischt, dass das thermoplastische Polymer noch löslich ist, aber mit der kleinsten Erhöhung der Menge des Nicht-Lösungsmittels, wie Wasser in einer physiologischen Umgebung, präzipitiert. Notwendigerweise muss das Lösungsmittelsystem mit beiden, dem thermoplastischen Polymer und Wasser, mischbar sein. Ein Beispiel eines solchen binären Lösungsmittelsystems ist die Verwendung von NMP und Ethanol für DL-PLA mit niedrigem Molekulargewicht. Die Zugabe von Ethanol zu der NMP/Polymer-Lösung erhöht dessen Koagulationrate signifikant.

[0044] Wenn die flüssige thermoplastische Zusammensetzung zu dem wässrigen Medium gegeben wird, diffundiert das organische Lösungsmittel in das umgebende Medium (Körperflüssigkeiten oder ein externes Wassermedium) und das Polymer koaguliert, so dass die feste Matrix mit Poren, vorzugsweise Mikroporen, gebildet wird. Die mehr oder weniger gleichzeitige Diffusion und Koagulation bildet eine Matrix mit einer Kern- und Haut-Struktur, die teilweise als Faktor bei der Etablierung der gewünschten Kontrolle der Rate und des Umfangs der Freisetzung von biologisch aktivem Material angesehen wird, wenn dies vorhanden ist.

c) Pharmazeutisch akzeptables, biologisch abbaubares in situ reaktives Prepolymer.

[0045] Das pharmazeutisch akzeptable, biologisch abbaubare in situ reaktive Prepolymer, das in dem beigeordneten Polymersystem verwendet werden kann, kann in der Gegenwart von Wasser oder Körperflüssigkeiten aushärten, so dass ein wärmehärtbares Polymer gebildet wird. Wenn gewünscht, kann ein Härtungsmittel wie ein Härtungskatalysator verwendet werden, um das reaktive Prepolymer auszuhärten. Das resultierende wärmehärtbare Polymer ist pharmazeutisch akzeptabel, biologisch abbaubar und unlöslich in Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten.

[0046] Das reaktive Prepolymer kann flüssig sein und/oder mit einem biokompatiblen organischen Lösungsmittel wie oben beschrieben kombiniert sein, um eine Flüssigkeit zu liefern. Jegliches der biologisch abbaubaren Polymere, die oben für das thermoplastische System beschrieben wurden, das quervernetzbare oder härtbare funktionelle Gruppen besitzt oder mit ihnen versehen wurde, kann verwendet werden. Prepolymere können verwendet werden. Oligomere mit niedrigen Molekulargewicht sind jedoch bevorzugt. Diese sind bei Raumtemperatur normalerweise Flüssigkeiten. Sie sind auch vorzugsweise mit Endgruppen funktionalisiert, die mit Acryloylchlorid reaktiv sind, so dass mit Acrylester-Kappen versehene Prepolymere gebildet werden. Acryl-Prepolymere zur Verwendung in der flüssigen Zusammensetzung können nach einer Vielfalt von Methoden synthetisiert werden, einschließlich aber nicht limitiert auf Reaktion einer Carbonsäure wie Acrylsäure oder Methacrylsäure mit einem Alkohol; Reaktion eines Carbonsäureesters wie Methylacrylat oder Methylmethacrylat mit einem Alkohol durch Transesterifizierung; Reaktion eines Carbonsäurechlorids wie Acryloylchlorid mit einem Alkohol und Reaktion eines Isocyanatoalkylacrylats wie Isocyanatoethylmethacrylat mit einem Alkohol. Diese Verfahren sind im Fach bekannt.

[0047] Ein bevorzugtes biologisch abbaubares Polymersystem wird aus Poly(DL-Lactid-Caprolacton) oder "DL-PLC" hergestellt. Aus diesen Materialien hergestellte Polymere mit niedrigem Molekulargewicht oder Oligomere sind bei Raumtemperatur fließfähige Flüssigkeiten. Um die DL-PLC Polymermatrix herzustellen, werden zunächst hydroxy-terminierte PCL-Prepolymere durch Copolymerisation von DL-Lactid oder L-Lactid und ε-Caprolacton mit einem multifunktionalen Polyoyl-Initiator und einem Katalysator synthetisiert. Für die Herstellung dieser Prepolymere nützliche Katalysatoren sind vorzugsweise basische oder neutrale Ester-Austausch (Transesterifikations-) Katalysatoren. Diese schließen beispielsweise Metallester von Carbonsäuren ein, die bis zu 18 Kohlenstoffatomen enthalten, wie Ameisensäure, Essigsäure, Laurinsäure, Stearinsäure und Benzoesäure. Zinn(II)-Octoat und Zinn(II)-Chlorid sind bevorzugte Katalysatoren.

[0048] In der obengenannten Reaktion wird eine bifunktionaler Polyolketten-Initiator wie Ethlyenglycol verwendet, wenn ein bifunktionaler Polyester gewünscht ist. Wenn ein trifunktionaler Polyester gewünscht ist, wird ein trifunktionaler Polyolketten-Initiator wie Trimethylolpropan verwendet. Die Menge des verwendeten Ketteninitiators bestimmt das resultierende Molekulargewicht des Polymers oder Copolymers. Zum Beispiel liefert eine hohe Konzentration eines bifunktionalen Ketteninitiators ein Initiatormolekül für jede Polymerkette, wohingegen eine niedrige Konzentration eines bifunktionalen Initiators ein Initiatormolekül für jede zweite Polymerkette liefert.

[0049] Die Diol- oder Polyol-terminierten Prepolymere werden durch jedes geeignete Verfahren wie zum Beispiel durch Acylierung des terminalen Alkohol-Endes mit Acryloylchlorid durch eine Schotten-Baumann-Technik zu Acrylester-Prepolymeren umgewandelt.

[0050] Ein Härtungsmittel wie ein Katalysator kann zu der Acryl-Prepolymermischung zugegeben werden, um die Quervernetzung der Prepolymere und die folgende Aushärtung des resultierenden Polymers zur Bildung einer Matrix zu verstärken. Zum Beispiel kann ein Peroxid wie ein Benzoylperoxid zu dem obengenannten

Acryl-Prepolymer zugegeben werden. Optional können andere Acrylmonomere zu der Acryl-Prepolymermischung gegeben werden, bevor das Härtungsmittel zugegeben wird.

[0051] Dieses System zu Bildung eines wärmehärtbaren Polymers kann überall da verwendet werden, wo ein bioaktives Material vorteilhaft aus einem biologisch abbaubaren Implantat freigesetzt werden kann. Da das reaktive Prepolymer für eine kurze Zeit nach der Zugabe des Härtungsmittels eine Flüssigkeit bleibt, wird die flüssige Mischung aus Prepolymer/bioaktivem Material/Härtungsmittel vorzugsweise sofort danach in das wässrige Medium eingebracht. Die Härtungsschritte können mit oder ohne ein Härtungsmittel durch bekannte Mittel erfüllt werden, z. B. durch Bestrahlung.

[0052] Die flüssige wärmehärtbare Zusammensetzung kann ein oder mehrere Materialien zu Bildung einer mikroporösen Matrix enthalten. Diese schließen wasserlösliche Materialien wie Zucker, Salze und Polymere oder Lösungsmittel ein. Wenn ein Lösungsmittel verwendet wird, kann das Lösungsmittel in einer Menge vorhanden sein, die geeignet ist eine poröse Matrix zu bilden, aber nicht so hoch, dass die Prepolymere wesentlich verdünnt würden, so dass das resultierende Polymer nur leicht quervernetzt wäre.

d) Biologisch aktive Materialien

[0053] Die Begriffe "Arzneimittel", "Medikament" oder "bioaktives Material" (d.h. biologisch aktives Material) wie sie hierin verwendet werden, schließen biologisch, physiologisch oder pharmakologisch aktive Substanzen ein, die lokal oder systemisch im menschlichen oder tierischen Körper wirken.

[0054] Wenn ein biologisch aktives Agens aus der festen Matrix freigesetzt werden soll, wird das Agens in dem beigeordneten Polymersystem gelöst, so dass eine homogene Lösung gebildet wird, oder in dem beigeordneten Polymersystem dispergiert, so dass eine Suspension gebildet wird. Verschiedene Formen der Medikamente oder der biologisch aktiven Materialien, welche in der Lage sind, aus der festen Matrix in benachbarte Gewebe oder Flüssigkeiten freigesetzt zu werden, können verwendet werden. Die Medikamente sind zumindest sehr schwach wasserlöslich, vorzugsweise moderat wasserlöslich, und sind in der Lage, durch die Polymerzusammensetzung zu diffundieren. Sie können saure, basische oder amphotere Salze sein. Sie können nicht-ionische Moleküle, polare Moleküle oder molekulare Komplexe mit der Fähigkeit zur Wasserstoffbrückenbindung sein. Sie können in Form von Ethern, Estern, Amiden und derartigem oder als Polymer-Arzneimittel-Konjugate und derartiges, die bei der Einbringung in den menschlichen oder tierischen Körper aktiviert werden, vorliegen.

[0055] Im allgemeinen können jegliche Arzneimittel oder bioaktive Materialien, die in einer wässrigen Umgebung gelöst oder dispergiert werden können, in dem beigeordneten Polymersystem verwendet werden. Repräsentative Arzneimittel oder bioaktive Materialien, die in dem erfindungsgemäßen beigeordneten Polymersystem oder der festen Matrix verwendet werden können schließen ein, aber sind nicht limitiert auf, Peptid-Arzneimittel, Protein-Arzneimittel, desensibilisierende Materialien, Antigene, Anti-Infektionsmittel wie Antibiotika, antimikrobielle Agenzien, antivirale, antibakterielle, antiparasitische, antifungale Substanzen und Kombinationen daraus, Anti-Allergene, androgene Steroide, Abschwellungsmittel, Hypnotika, Steroid-Entzündungshemmer, Anti-Cholinergistika, Sympathomimetika, Sedativa, Miotika, Psychoanaleptika, Beruhigungsmittel, Imfstoffe, Östrogene, Gelbkörperphasenwirkstoffe, Humoralwirkstoffe, Prostaglandine, Analgetika, Antispasmodika, Anti-Malariamittel, Anti-Histaminika, Herzmittel, nicht-steroide Entzündungshemmer, Anti-Parkinsonmittel, Antihypotonika, β-Adrenolytika, Ernährungsstoffe und die Benzophenantridin-Alkaloide. Der Wirkstoff kann weiterhin eine Substanz sein, die in der Lage ist, als Stimulans, Sedativ, Hypnotikum, Analgetikum, Antikonvulsivum und derartiges zu wirken.

[0056] Das beigeordnete Polymersystem kann eine große Anzahl an biologisch aktiven Agenzien entweder einzeln oder in Kombination enthalten. Die biologisch aktiven Agenzien können in einer Komponente mit kontrollierter Freisetzung enthalten sein, die in dem beigeordneten Polymersystem gelöst, dispergiert oder mitgeführt ist. Die Komponente mit kontrollierter Freisetzung kann Mikrostrukturen, Makrostrukturen, Konjugate, Komplexe, Salze mit niedriger Wasserlöslichkeit und derartiges einschließen. Mikrostrukturen schließen Nanopartikel, Cyclodextrine, Mikrokapseln, Micellen, Liposomen und derartiges ein. Makrostrukturen schließen Fasern, Kügelchen und derartiges ein Zusammensetzungen mit kontrollierter Freisetzung sind in der schwebenden U.S.-Patentanmeldung mit der Seriennummer 08/225,140 offenbart, die am B. April 1994 eingereicht wurde und den Titel "Liquid Delivery Compositions" trägt und deren Offenbarung hierin durch Referenz eingeschlossen ist.

[0057] Es ist bevorzugt, dass die biologisch aktiven Agenzien, die in dem beigeordneten Polymersystem enthalten sind und aus diesem freigesetzt werden, jene sind, welche die Nutzen der medizinischen Vorrichtung, mit der das beigeordnete Polymersystem kombiniert ist, ergänzen und/oder erhöhen. Beispiele dieser biologisch aktiven Agenzien schließen ein, aber sind nicht limitiert auf: Entzündungshemmer wie Hydrocortison, Prednison, Fludrotison, Triamcinolon, Dexamethason, Betamethason und derartiges.

[0058] Antibakterielle Wirkstoffe wie Penicilline, Cephalosporine, Vancomycin, Bacitracin, Polymycine, Tetracycline, Chloramphenicol, Erythromycin, Streptomycin, Quinolon and derartiges.

[0059] Antifungale Wirkstoffe wie Nystatin, Gentamycin, Miconazol, Tolnaftat, Undecansäure und ihre Salze und derartiges.

[0060] Analgetika wie Salicylsäure, Salicylatester und -salze, Acetaminophen, Ibuprofen, Morphin, Phenylbutazon, Indomethazin, Sulindac, Tolmetin, Zomepirac und derartiges.

[0061] Lokale Anästhetika wie Kokain, Benzocain, Novocain, Lidocain und derartiges.

[0062] Das bioaktive Material kann auch eine Substanz oder eine metabolische Vorstufe einer Substanz sein, die in der Lage ist, Wachstum und Überleben von Zellen und Geweben zu fördern oder die Aktivität von funktionstragenden Zellen wie zum Beispiel Blutzellen, Neuronen, Muskel, Knochenmark, Knochenzellen und – geweben und derartigem zu verstärken. Zum Beispiel kann das bioaktive Material eine das Nervenwachstum fördernde Substanz wie zum Beispiel ein Gangliosid, Phosphytidylserin, ein Nervenwachstumsfaktor, vom Hirn stammender neurotropher Faktor sein. Das bioaktive Material kann auch ein Wachstumsfaktor für weiches oder faseriges Bindegewebe wie zum Beispiel ein Fibroblasten-Wachstumsfaktor, ein epidermaler Wachstumsfaktor, ein Endothelzellen-Wachstumsfaktor, ein Plättchen-Wachstumsfaktor, ein insulinähnlicher Wachstumsfaktor, ein Periodontalligament-Wachstumsfaktor, Cementum-Anheftungsextrakt und Fibronektin sein.

[0063] Um Knochenwachstum zu fördern kann das biologisch aktive Material eine osteoinduktive oder osteokonduktive Substanz sein. Geeignete knochenwachstumsfördernde Agenzien schließen zum Beispiel osteoinduktiven Faktor (OIF), Knochenform bildendes Protein (bone morphogenetic protein, BMP) oder davon abgeleitetes Protein, demineralisierte Knochenmatrix und Freisetzungsfaktor davon ein. Weiterhin kann das Agens eine knochenwachstumsfördernde Substanz wie Hydroxyapatit, Tricalciumphosphat, eine Di- oder Polyphosphonsäure, ein Anti-Östrogen, ein Natriumfluorid-Präparat, eine Substanz mit einem Phosphat-Calcium-Verhältnis, dass dem von natürlichem Knochen ähnelt, und derartiges sein. Eine knochenwachstumsfördernde Substanz kann zum Beispiel in der Form von Knochenchips, Knochenkristallen oder Mineralfraktionen von Knochen und/oder Zähnen; einem synthetischen Hydroxyapatit oder einer anderen geeigneten Form vorliegen. Das Agens kann weiterhin in der Lage sein, metabolische Knochenerkrankungen wie abnormalen Calcium- und Phosphatmetabolismus durch zum Beispiel die Inhibition der Knochenresorption, die Förderung der Knochenmineralisation oder die Inhibierung der Kalzifikation zu behandeln. Das aktive Agens kann auch verwendet werden, um des Wachstum und das Überleben von Blutzellen zu fördern wie zum Beispiel ein koloniestimulierender Faktor und Erythropoietin.

[0064] Das biologisch aktive Agens kann in den Zusammensetzungen zum Beispiel in der Form eines ungeladenen Moleküls, eines Molekülkomplexes, eines Salzes, eines Ethers, eines Esters, eines Amids, Polymer-Arzneimittel-Konjugats oder einer anderen Form vorliegen, um die effektive biologische oder physiologische Aktivität zu bieten.

[0065] Das bioaktive Material kann mischbar in dem Polymer und/oder Lösungsmittel sein, um eine homogene Mischung mit dem Polymer zu liefern, oder unlöslich in dem Polymer und/oder Lösungsmittel sein, um eine Suspension oder Dispersion mit dem Polymer zu bilden. Es ist hochbevorzugt, dass das biologisch aktive Material fast direkt vor der Aufbringung der Komposition auf die Implantationsstelle mit der Komposition, die das wärmehärtbare Polymer bildet, kombiniert wird. Es ist weiterhin bevorzugt, dass das bioaktive Material keine funktionellen Gruppen enthält, welche die Quervernetzungsreaktion des wärmehärtbaren Polymers behindern könnten. Diese Bedingungen werden leicht von den mit dem Fachgebiet vertrauten durch einfachen Vergleich der Struktur des bioaktiven Materials und den reagierenden Anteilen des wärmehärtbaren Polymers bestimmt werden können.

[0066] Bei der Bildung der festen Matrix aus dem beigeordneten Polymersystem wird das biologisch aktive Material in der Polymermatrix eingeschlossen. Das bioaktive Material wird aus der Matrix durch Diffusion und Polymerabbau-Mechanismen in die benachbarten Gewebe oder Flüssigkeiten freigesetzt. Manipulation dieser Mechanismen kann auch die Freisetzung des bioaktiven Materials in die Umgebung mit einer kontrollierten Rate beeinflussen. Zum Beispiel kann die Polymermatrix so formuliert werden, dass sie abgebaut wird, nachdem eine effektive und/oder wesentlich Menge des bioaktiven Materials aus der Matrix freigesetzt wurde. Die Freisetzung eines Materials mit einer niedrigen Wasserlöslichkeit wie zum Beispiel eines Peptids oder Proteins erfordert typischerweise den Abbau eines wesentlichen Anteils der Polymermatrix, um das Material direkt den umgebenden Gewebeflüssigkeiten auszusetzen. Daher kann die Freisetzung des biologisch aktiven Materials aus der Matrix neben anderen Faktoren zum Beispiel durch die Löslichkeit des bioaktiven Materials in Wasser, die Verteilung des bioaktiven Materials innerhalb der Matrix oder die Größe, Form, Porosität, Löslichkeit und biologische Abbaubarkeit der Polymermatrix variiert werden. Die Freisetzung des biologisch aktiven Materials kann die Porenbildung erleichtern. Die Freisetzung des biologisch aktiven Materials aus der Matrix wird relativ zu seiner immanenten Rate durch Variation der Polymerkzusammensetzung, des Molekulargewichts und/oder der Polymerkonzentration und durch Zugabe eines freisetzungsraten-modifizierenden Agens kontrolliert, um wie oben beschrieben eine gewünschte Dauer und Rate der Freisetzung zu liefern.

[0067] Das Polymersystem ist so formuliert, dass es das bioaktive Material in einer Menge enthält, die effektiv ist, um einen gewünschten biologischen, physiologischen und/oder therapeutischen Effekt zu liefern. Die "effektive Menge" eines biologisch aktiven Materials, das in die erfindungsgemäße Polymerzusammensetzung

eingeschlossen ist, hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab, wie dem gewünschten Freisetzungsprofil, der Konzentration des bioaktiven Materials, die für einen gewünschten biologischen Effekt nötig ist, und die Zeitspanne über die das bioaktive Material für die gewünschte Behandlung freigesetzt werden muss. Letztlich wird diese Menge von dem Arzt des Patienten bestimmt, der seine Erfahrung und sein Wissen bei der Verschreibung der geeigneten Art und Menge an bioaktivem Material anwendet, um eine Therapie für den Patienten zu bieten. Es gibt im allgemeinen keine kritische Obergrenze für die Menge des bioaktiven Materials, das in die Polymerlösung eingeschlossen wird. Die einzige Limitierung ist eine physikalische Limitierung für vorteilhafte Anwendung, d.h. das bioaktive Material sollte nicht in so einer hohen Konzentration vorliegen, dass die Lösungs- oder Dispersionsviskosität zu hoch für die Verwendung ist. Die untere Grenze des in dem Polymersystem eingeschlossenen bioaktiven Materials hängt typischerweise nur von der Aktivität des bioaktiven Materials und der für die Behandlung gewünschten Zeitspanne ab.

e) Poren bildendes Agens

[0068] Andere Additive können vorteilhaft bei der weiteren Kontrolle der Porengröße in der festen Matrix verwendet werden, welche die Struktur der Matrix und die Freisetzungsrate eines bioaktiven Materials oder die Diffusionsrate von Körperflüssigkeiten beeinflusst. Zum Beispiel kann, wenn die flüssige Zusammensetzung des thermoplastischen Polymers zu undurchlässig für Wasser oder Gewebeeinwuchs ist, ein porenbildendes Agens zugegeben werden, um zusätzliche Poren in der Matrix zu bilden. Jegliches biokompatible, wasserlösliche Material kann als porenbildendes Agens verwendet werden. Diese Agenzien können entweder in dem beigeordneten Polymersystem löslich oder einfach darin dispergiert sein. Sie sind in der Lage aus beidem, der koagulierenden und/oder reagierenden Polymermatrix, herausgelöst zu werden, heraus zu diffundieren oder abgeführt zu werden, wodurch Poren und mikroporöse Kanäle gebildet werden. Die Menge des porenbildenden Agens (und die Größe von dispergierten Partikeln solcher porenbildenden Agenzien, wenn dies passend ist) innerhalb des beigeordneten Polymersystems wird die Größe und Anzahl der Poren in der Polymermatrix direkt beeinflussen.

[0069] Porenbildende Agenzien schließen jegliche pharmazeutisch akzeptable organische oder anorganische Substanz ein, die im wesentlichen mit Wasser und Körperflüssigkeiten mischbar ist und aus der sich bildenden und gebildeten Matrix in wässriges Medium oder Körperflüssigkeiten abgeführt wird, oder nicht wassermischbare Substanzen, die schnell zu wasserlöslichen Substanzen abgebaut werden. Das porenbildende Agens kann in der erfindungsgemäßen flüssigen Zusammensetzung des wärmehärtbaren Polymers löslich oder unlöslich sein. Es ist weiterhin bevorzugt, dass das porenbildende Agens in dem organischen Lösungsmittel mischbar oder dispergierbar ist, so dass eine einheitliche Mischung gebildet wird. Geeignete porenbildende Agenzien schließen zum Beispiel Zucker wie Saccharose und Dextrose, Salze wie Natriumchlorid und Natriumcarbonat, und Polymere wie Hydroxylpropylcellulose, Carboxymethylcellulose, Polyethylenglycol und Polyvinylpyrrolidon ein. Die Größe und Ausdehnung der Poren kann durch Veränderung des Molekulargewichts und des Prozentsatzes des porenbildenden Agens, das in das Polymersystem eingebracht wird, über einen weiten Bereich variiert werden.

Kombination der chirurgisch implantierbaren Vorrichtung und des beigeordneten Polymersystems

[0070] Das beigeordnete Polymersystem kann durch jegliche passende Technik aufgebracht werden. Zum Beispiel kann das beigeordnete Polymersystem durch Streichen, Sprühen, Extrudieren, Tauchen, Injizieren und derartiges und durch Mittel, die eine Spritze, Nadel, Kanüle, Pumpe, einen Katheter und derartiges einschließen, aufgebracht werden. Das beigeordnete Polymersystem kann in Form eines Films, einer Abdichtung etc. aufgebracht werden. Um die Haftung an Körpergewebe zu erhöhen kann es jedoch wünschenswert sein, überschüssiges Wasser oder überschüssige Körperflüssigkeit von der Oberfläche des Gewebes zu entfernen. Obwohl das Körpergewebe feucht sein kann und sollte, sollte es keinen Flüssigkeitsfilm darauf besitzen, wenn es beabsichtigt ist, dass das beigeordnete Polymersystem daran haftet. Wenn es unerwünscht ist, dass das beigeordnete Polymersystem im funktionsfähigen Zustand an Körpergewebe haftet – zum Beispiel als Abdichtung – kann es alternativ wünschenswert sein, zusätzliches Wasser zu der Gewebeoberfläche zu geben.

[0071] Das beigeordnete Polymersystem kann zu jeder Zeit – vor, während oder nach der Implantation – auf die implantierbare Vorrichtung aufgebracht werden. Zum Beispiel kann es wünschenswert sein, das beigeordnete Polymersystem auf einen Katheter aufzubringen, den beschichteten Katheter in eine Folie einzuschweißen, und den verpackten Katheter bis zur Verwendung zu lagern. In ähnlicher Weise kann eine Bandage in Kombination mit dem beigeordneten Polymersystem für zukünftige Verwendung verpackt werden. Alternativ kann es wünschenswert sein, das beigeordnete Polymersystem über einem Implantat wie einer Knochenschraube oder einer Nahtlinie oder auf Gewebe vor der Implantierungsoperation aufzubringen.

[0072] In Gegenwart ausreichender Mengen an Wasser oder Körperflüssigkeit koaguliert das beigeordnete Polymersystem zu einer festen Matrix. Wenn gewünscht, kann die Menge an Wasser, die in Kontakt mit dem

beigeordneten Polymersystem ist, kontrolliert werden um die Bildungsrate der festen Matrix zu kontrollieren.

[0073] Die Kombination des beigeordneten Polymersystems und der implantierbaren Vorrichtung fixiert Gewebe am Ort. Konventionelle implantierbare Vorrichtungen zum Zusammenhalten von Gewebe können in der vorliegenden Erfindung verwendet werden. Derartige Vorrichtungen schließen Nahtmaterial, Ligaturfäden, Klammern, Clips, Bandagen, Gewebe und derartiges ein. Durch die Beschichtung von derartigen Vorrichtungen mit dem beigeordneten Polymersystem kann man, wenn gewünscht, Vorteilhafterweise die Haftung und/oder Anpassung der Vorrichtung am Gewebe erhöhen, die Wunde abdichten, um den Verlust von Körperflüssigkeit und die Wahrscheinlichkeit von Infektionen zu verringern, eine glatte Oberfläche über der Vorrichtung liefern, und Arzneimittel und Medikamente direkt an der gewünschten Stelle verabreichen. Wie oben diskutiert, können biologisch aktiven Agenzien zu dem beigeordneten Polymersystem gegeben werden, um Infektionen zu reduzieren, die Heilung zu fördern, Schmerzen zu lindern etc.

[0074] Im allgemeinen kann das beigeordnete Polymersystem auf Nahtmaterial, Klammern und derartiges durch Streichen und Sprayen aufgebracht werden. Das beigeordnete Polymersystem kann jedoch auch durch Tauchen oder Ziehen der Nahtmaterialfasern durch das beigeordnete Polymersystem aufgebracht werden, bevor diese verwendet werden, um Gewebe zusammenzuhalten. Vorteilhafterweise wird das beigeordnete Polymersystem in die Löcher, die durch das Nahtmaterial oder die Klammern erzeugt wurden, einsickern oder sie durchdringen und die Löcher abdichten, wodurch Flüssigkeiten wie Blut, Urin, Darminhalt und derartiges daran gehindert werden, durch die Nahtlöcher auszutreten, und Bakterien oder andere Verunreinigungen daran gehindert werden, in die Wunde einzudringen. Alternativ kann das beigeordnete Polymersystem vor oder während des Vernähens auf einen Bereich aufgebracht werden, um bei der Haftung zu helfen und/oder ein biologisch aktives Agens schnell dort zu verabreichen.

[0075] Wenn es auf eingeschnittenes oder gerissenes Gewebe aufgebracht wird, kann das beigeordnete Polymersystem dabei helfen, das Gewebe haften zu lassen und die Wunde abzudichten, um das Austreten von Körperflüssigkeiten und die Kontamination der Wunde durch Keime und andere Verunreinigungen zu verhindern. Während das beigeordnete Polymersystem in die Wunde eindringt, mischt es sich mit Wasser oder Körperflüssigkeiten und koaguliert oder härtet zu einer festen Matrix. Im allgemeinen ist in internem Gewebe und Organen wie Arterien und Venen, Leber, Pankreas etc. ausreichend Körperflüssigkeit innerhalb des Gewebes oder Organs vorhanden, um die feste Matrix vollständig auszubilden. In manchen Situationen kann jedoch nicht ausreichend Körperflüssigkeit vorhanden sein, um die feste Matrix schnell und vollständig zu bilden. Wenn zum Beispiel das beigeordnete Polymersystem exponierte Nähte bedeckt, welche die äußere Hautschicht zusammen halten, kann es hilfreich sein, Wasser zu dem beigeordneten Polymersystem zu geben, um die Bildungsrate der festen Matrix zu erhöhen.

[0076] Die Aufbringung des biologisch abbaubaren beigeordneten Polymersystems als Film auf exponierte Nähte zur Verhinderung des Eindringens von Bakterien vom Körperäußeren ist bei äußerlichen Wunden, Zahnoperationen, Rachenoperationen und derartigem besonders wichtig, da die Nähte andernfalls der Luft ausgesetzt wären.

[0077] Zusätzlich kann das beigeordnete Polymersystem verwendet werden, um die Fixierung von Knoten bei Nahtmaterial und Klammern zu verbessern und sicherzustellen, dass Clips und Klemmen für eine gewünschte Zeitspanne gesichert bleiben. Da Knoten bei Nahtmaterial dazu neigen, sich zu lockern, ist es wünschenswert eine biologisch abbaubare Zusammensetzung darauf aufzubringen, die an dem Knoten haftet und ihm stärkeren Halt erlaubt.

[0078] In ähnlicher Weise kann das beigeordnete Polymersystem mit Kathetern wie transkutanen und perkutanen Kathetern verwendet werden. Das beigeordnete Polymersystem kann um die Katheterstelle herum aufgebracht werden, wo es in die chirurgischen Einschnitte einsickert, fest wird, den Katheter an dem Gewebe haften lässt und eine dichte Abdichtung bildet, um bakterielle Infektionen zu verhindern. Wie oben diskutiert kann ein Katheter mit dem beigeordnete Polymersystem beschichtet und bis zur Verwendung gelagert werden, oder das beigeordnete Polymersystem kann auf die Verwundungsstelle als Abdichtung aufgebracht werden. Alternativ kann das beigeordnete Polymersystem auf Körpergewebe aufgebracht werden, bevor der Katheter implantiert wird. So bildet sich die feste Matrix um die Verwundungsstelle herum, wenn der Katheter eingeführt wird. In ähnlicher Weise kann das beigeordnete Polymersystem für Kolostomie verwendet werden, wo eine Öffnung zum Magen oder Darm besteht, die geschützt werden muss.

[0079] Das beigeordnete Polymersystem kann auf andere medizinische Vorrichtungen wie metallische Schrauben, Knochenplatten, orthopädische Stäbe, Zahnimplantate und derartiges aufgebracht werden, um die Anpassung an Körpergewebe zu verbessern. Das beigeordnete Polymersystem kann der Vorrichtung dabei helfen, an dem Gewebe zu haften, und kann über rauen Oberflächen aufgebracht werden, um Abschürfungen an anderem Gewebe zu verhindern. Das beigeordnete Polymersystem kann als Abdichtungsmaterial zum Ausfüllen von Höhlräumen, die zwischen der Vorrichtung und Körpergewebe entstanden sind, und für eine gewünschte Verabreichungsrate eines biologisch aktiven Agens an der gewünschten Stelle dienen.

[0080] Wenn es in der Nähe von oder in Verbindung mit Knochengewebe verwendet wird, enthält das beigeordnete Polymersystem vorzugsweise ein biologisch aktives Agens, das Infektionen verhindert und die Heilung

unterstützt. Zum Beispiel können Wachstumsfaktoren in so fern vorteilhaft mit porösen Sintermetall oder Hydroxyapatit-Beschichtungen verwendet werden, als die kontrollierte Freisetzung des Faktors besseres Einwachsen von Knochen bietet. Dasselbe gilt für andere Vorrichtungen, bei denen das Einwachsen von weichem Gewebe erforderlich ist, wie Muskel- oder Ligamentreparatur.

[0081] Das beigeordnete Polymersystem kann zur Behandlung von Knochenerkrankungen verwendet werden. Zum Beispiel kann das beigeordnete Polymersystem Erythropoietin (EPO) enthalten und in lebendiges Knochenmark eingesetzt werden, um Patienten, die an chronische Anämie leiden, zu behandeln. Im allgemeinen wird das beigeordnete Polymersystem durch ein Osteostent oder Osteoport in das lebendige Knochenmark injiziert. Das EPO stimuliert die Erythrogenese.

[0082] Die Erfindung wird mit Verweis auf die folgenden spezifischen Beispiele weiter beschrieben, die nicht dazu gedacht sind, den Umfang der Erfindung zu limitieren.

Beispiel 1 (das beigeordnete Polymersystem)

[0083] Die beigeordneten Polymersysteme A–G können durch Mischen der unten beschriebenen Inhaltsstoffe in einem Polyethylenbehälter bei Raumtemperatur hergestellt werden.

System A:	50 : 50	Poly(DL-Lactid-co-Caprolacton)	(20 g)
		N-Methyl-2-pyrrolidon	(80 g)
System B:	75 : 25	Poly(DL-Lactid-co-Glycolid)	(40 g)
		N-Methyl-2-pyrrolidon	(60 g)
System C:		Poly(DL-Lactid)	(40 g)
		N-Methyl-2-pyrrolidon	(60 g)
System D:	50: 50	Poly(DL-Lactid-co-Caprolacton)	(15 g)
		N-Methyl-2-pyrrolidon	(80 g)
		Vancomycin	(5 g)
System E:	50 : 50	Poly(DL-Lactid-co-Glycolid)	(40 g)
		N-Methyl-2-pyrrolidon	(50 g)
		Demineralisierte Knochenmatrix	(10 g)
System F:	Acryl-terminiertes Copolymer aus		
	15 : 85	Poly(DL-Lactid-co-Caprolacton)	(9,9 g)
		Benzoylperoxid	(0,1 g)
System G:	50 : 50	Poly(DL-Lactid-co-Glycolid)	(50 g)
		N-Methyl-2-pyrrolidon	(50 g)
		Erythropoietin	(10 g)

Beispiel 1

[0084] Das Bein eines Hundes kann rasiert und für die Einbringung eines transkutanen Katheters vorbereitet werden. Der Katheter kann eingeführt und das System A kann auf die Verwundungsstelle gesprüht werden, so dass ein Film gebildet wird, der innerhalb von etwa 20 Sekunden zu einer Matrix härtet.
[0085] Die feste Matrix wird fest an dem Hautgewebe und dem Katheter haften.

Beispiel 2

[0086] Ein Schwein kann betäubt werden und ein Einschnitt von einem halben Zoll kann in der Leber gemacht werden. Der Einschnitt kann vernäht und das System B kann über die Nahtlinie gestrichen werden, so dass ein Film gebildet wird, der innerhalb von etwa zwei Minuten zu einer festen Matrix härtet. Der Film wird an dem Lebergewebe und dem Nahtmaterial haften und die Wunde abdichten.

Beispiel 3

[0087] Ein Hund kann betäubt werden und ein Knochensegment kann aus der Tibia eines Beins entfernt werden. Eine Platte aus korrosionsbeständigem Stahl kann mit Knochenschrauben an den beiden Teilen der Tibia befestigt werden. System C kann dann über die Knochenplatte und die Schrauben gestrichen werden, so dass sie vollständig bedeckt sind. Das flüssige Polymer wird innerhalb von etwa zwei Minuten zu einer festen Matrix härten und fest an den Platten und Schrauben haften, um eine glatte Oberfläche zu liefern.

Beispiel 4

[0088] Ein Kaninchen kann betäubt werden und ein kleiner Teil des Rückens kann rasiert werden. Ein Einschnitt von einem halben Zoll kann im Rücken gemacht und mit Seiden-Nahtmaterial zusammengenäht werden. System D kann mit einem Aerosolsystem über die Verwundungsstelle und Naht gesprüht werden. Das flüssige Polymer wird in die Wunde und um die Naht herum eindringen, so dass ein Film von 20 µm gebildet wird, und innerhalb von etwa 20 Sekunden härten.

Beispiel 5

[0089] Ein Hund kann betäubt werden und ein kleines Bohrloch kann im Molarbereich des Unterkiefers gemacht werden. System E kann dann mit einer kleinen Spritze auf die Oberfläche des Bohrloches aufgebracht werden. Der basale Teil des Zahnimplantats kann sofort in das Bohrloch eingeschraubt werden, wo das flüssige Polymer die Grenzfläche zwischen dem Implantat und dem Knochengewebe vollständig überzieht, und härtet, so dass eine feste Abdichtung und Matrix zur Lieferung der demineralisierten Knochenmatrix gebildet wird.

Beispiel 6

[0090] Ein Hund kann betäubt werden und ein Teil einer Vene kann entfernt werden. Ein Gefäßtransplantat, das mit einem Dacron-Polyesternetz hergestellt wurde, kann in System F getränkt und festgenäht werden, wo das flüssige Prepolymer innerhalb von 10 Minuten aushärtet, so dass ein undurchlässiges Transplantat gebildet wird, dass mit einem biologisch abbaubaren Polymer beschichtet ist.

Beispiel 7

[0091] Ein Kaninchen kann betäubt werden und ein kleines Bohrloch kann in der Tibia gemacht werden, so dass es bis zum Knochenmark reicht. Ein Osteostent kann in das Bohrloch geschraubt und das Gewebe festgenäht werden. System G kann dann durch die Injektionsöffnung in die Osteostent-Vorrichtung injiziert werden. Das flüssige Polymer wird innerhalb des Osteostents innerhalb von etwa zwei Minuten härten, wo das Arzneimittel langsam in den Knochenmarksbereich freigesetzt wird.

Patentansprüche

1. Eine medizinische Vorrichtung umfassend:
(a) eine chirurgisch implantierbare Vorrichtung zur Verwendung mit menschlichem oder tierischem Gewebe; in Kombination mit
(b) einem beigeordneten Polymersystem;
wobei das beigeordnete Polymersystem mit der implantierbaren Vorrichtung kombiniert ist um die Kompatibi-

lität, Adhäsion, Anpassung und/oder Retension der implantierbaren Vorrichtung zu steigern, wenn sie mit besagtem Gewebe in Kontakt gebracht wird und/oder um eine Wunde, Inzision oder Öffnung in besagtem Gewebe zu verschließen, um den Verlust von Körperflüssigkeit zu reduzieren oder bakterielle Infektion zu reduzieren, wenn die implantierbare Vorrichtung mit besagtem Gewebe in Kontakt gebracht wird;
wobei das beigeordnete Polymersystem umfaßt:
(i) ein pharmazeutisch akzeptables, biologisch abbaubares thermoplastisches Polymer, welches unlöslich in Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten ist und ein biokompatibles organisches Lösungsmittel, welches das Polymer löst und mischbar bis dispergierbar in Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten ist und aus dem Polymersystem in die umgebende Gewebeflüssigkeit abführbar ist, woraufhin das thermoplastische Polymer eine feste Matrix bildet; oder
(ii) ein flüssiges, pharmazeutisch akzeptables, biologisch abbaubares reaktives Prepolymer, welches zur In-situ-Härtung fähig ist, um eine feste Matrix zu bilden.

2. Die medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 1, worin das beigeordnete Polymersystem in Form einer festen Matrix vorliegt, hergestellt durch:
(i) Zugeben von Wasser oder menschlicher oder tierischer Körperflüssigkeit zum beigeordneten thermoplastischen Polymersystem; oder
(ii) Zugeben eines Katalysators oder Initiators zum reaktiven Prepolymersystem.

3. Die medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 2, wobei die feste Matrix microporös ist.

4. Eine Bandage zur Verwendung beim Verschließen einer Wunde in einem Körpergewebe;
wobei die Bandage mit einer Menge eines beigeordneten Polymersystems beschichtet ist, so dass die Bandage, wenn diese mit dem Körpergewebe in Kontakt gebracht wird und Koagulation des Polymersystems unter Bildung einer festen Matrix erfolgt, die Wunde verschließen wird; wobei das beigeordnete Polymersystem umfaßt:
(a) ein pharmazeutisch akzeptables, biologisch abbaubares thermoplastisches Polymer, welches unlöslich in Wasser oder Körperflüssigkeit ist und ein biokompatibles organisches Lösungsmittel, welches das Polymer löst und mischbar bis dispergierbar in Wasser oder Körperflüssigkeiten ist und abführbar oder dispergierbar aus dem Polymersystem in die umgebende Gewebeflüssigkeit ist, woraufhin das thermoplastische Polymer eine feste Matrix bildet; oder
(b) ein flüssiges, pharmazeutisch akzeptables, biologisch abbaubares reaktives Prepolymer, welches fähig zur In-situ-Härtung ist, um eine feste Matrix zu bilden.

5. Die Bandage des Anspruchs 4, wobei die Bandage biologisch abbaubar ist und gewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Stoff, Netz, Gewebe, Tuch, netzartigem Gewebe und Kombinationen davon.

6. Die Bandage des Anspruchs 4, wobei ein biologisch aktives Agens in die Bandage, das beigeordnete Polymersystem oder beide eingeschlossen ist.

7. Ein beigeordnetes Polymersystem zur Verwendung in Kombination mit einer chirurgisch implantierbaren Vorrichtung um die Kompatibilität, Adhäsion, Anpassung und/oder Retension der implantierbaren Vorrichtung gegenüber menschlichem oder tierischem Gewebe zu steigern, und/oder eine Wunde, Inzision oder Öffnung in besagtem Gewebe zu verschließen, um den Verlust von Körperflüssigkeit zu reduzieren oder bakterielle Infektion zu reduzieren, wenn die implantierbare Vorrichtung mit besagtem Gewebe in Kontakt gebracht wird;
wobei das beigeordnete Polymersystem auf die chirurgisch implantierbare Vorrichtung aufgebracht wird, so dass die Kombination des beigeordneten Polymersystems mit der Vorrichtung wirksam ist, um besagte Steigerung oder das Verschließen zu erreichen; wobei das beigeordnete Polymersystem umfaßt:
(i) ein pharmazeutisch akzeptables, biologisch abbaubares thermoplastisches Polymer, welches unlöslich in Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten ist und ein biokompatibles organisches Lösungsmittel, welches das Polymer löst und mischbar bis dispergierbar in Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten ist und aus dem Polymersystem in die umgebende Gewebeflüssigkeit abführbar ist, woraufhin das thermoplastische Polymer eine feste Matrix bildet; oder
(ii) ein flüssiges, pharmazeutisch akzeptables, biologisch abbaubares reaktives Prepolymer, welches zur In-situ-Härtung fähig ist, um eine feste Matrix zu bilden.

8. Ein beigeordnetes Polymersystem zur Verwendung zusammen mit einer Bandage zum Verschließen einer Wunde in einem Körpergewebe;
wobei das beigeordnete Polymersystem auf die Bandage aufgebracht wird, so dass die Kombination des beigeordneten Polymersystems mit der Bandage wirksam ist, wenn mit besagtem Körpergewebe in Kontakt ge-

bracht wird und Koagulation des Polymersystems erfolgt, um eine feste Matrix zu bilden, die Wunden zu verschließen;
wobei das beigeordnete Polymersystem umfaßt:
(i) ein pharmazeutisch akzeptables, biologisch abbaubares thermoplastisches Polymer, welches unlöslich in Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten ist und ein biokompatibles organisches Lösungsmittel, welches das Polymer löst und mischbar bis dispergierbar in Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten ist und aus dem Polymersystem in die umgebende Gewebeflüssigkeit abführbar ist, woraufhin das thermoplastische Polymer eine feste Matrix bildet; oder
(ii) ein flüssiges, pharmazeutisch akzeptables, biologisch abbaubares reaktives Prepolymer, welches zur In-situ-Härtung fähig ist, um eine feste Matrix zu bilden.

9. Ein beigeordnetes Polymersystem zur Verwendung als Medikament zur Behandlung einer Knochenerkrankung;
wobei das Medikament eine Viskosität besitzt, die wirksam ist durch einen Osteostent oder Osteoport in lebendes Knochenmark plaziert zu werden und in situ zu koagulieren oder härten, um eine feste Matrix zu bilden;
wobei das beigeordnete Polymersystem ein biologisch aktives Agens umfaßt und:
(i) ein pharmazeutisch akzeptables, biologisch abbaubares thermoplastisches Polymer, welches unlöslich in Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten ist und ein biokompatibles organisches Lösungsmittel, welches das Polymer löst und mischbar bis dispergierbar in Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten ist und aus dem Polymersystem in die umgebende Gewebeflüssigkeit abführbar ist, woraufhin das thermoplastische Polymer eine feste Matrix bildet; oder
(ii) ein flüssiges, pharmazeutisch akzeptables, biologisch abbaubares reaktives Prepolymer, welches zur In-situ-Härtung fähig ist, um eine feste Matrix zu bilden.

10. Verwendung eines beigeordneten Polymersystems zur Herstellung einer Vorrichtung zur chirurgischen Implantation in ein Körpergewebe;
wobei das beigeordnete Polymersystem auf die chirurgisch implantierbare Vorrichtung aufgebracht ist, so dass die Kombination des beigeordneten Polymersystems mit der implantierbaren Vorrichtung wirksam ist, die Kompatibilität, Adhäsion, Anpassung und oder Retension der implantierbaren Vorrichtung zu steigern, wenn sie mit besagtem Gewebe in Kontakt gebracht wird und/oder um eine Wunde, Inzision oder Öffnung in besagtem Gewebe zu verschließen, um den Verlust von Körperflüssigkeit zu reduzieren oder bakterielle Infektion zu reduzieren, wenn die implantierbare Vorrichtung mit besagtem Gewebe in Kontakt gebracht wird;
wobei das beigeordnete Polymersystem umfaßt:
(i) ein pharmazeutisch akzeptables, biologisch abbaubares thermoplastisches Polymer, welches unlöslich in Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten ist und ein biokompatibles organisches Lösungsmittel, welches das Polymer löst und mischbar bis dispergierbar in Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten ist und aus dem Polymersystem in die umgebende Gewebeflüssigkeit abführbar ist, woraufhin das thermoplastische Polymer eine feste Matrix bildet; oder
(ii) ein flüssiges, pharmazeutisch akzeptables, biologisch abbaubares reaktives Prepolymer, welches zur In-situ-Härtung fähig ist, um eine feste Matrix zu bilden.

11. Verwendung eines beigeordneten Polymersystems zur Herstellung eines Bandagematerials zum Verschließen einer Wunde in einem Körpergewebe; wobei das beigeordnete Polymersystem auf das Bandagematerial aufgebracht ist, so dass die Kombination des beigeordneten Polymersystems mit der Bandage, wenn mit besagtem Körpergewebe in Kontakt gebracht wird und Koagulation des Polymersystems stattfindet, um eine feste Matrix zu bilden, wirksam ist die Wunde zu verschließen;
wobei das beigeordnete Polymersystem umfaßt:
(i) ein pharmazeutisch akzeptables, biologisch abbaubares thermoplastisches Polymer, welches unlöslich in Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten ist und ein biokompatibles organisches Lösungsmittel, welches das Polymer löst und mischbar bis dispergierbar in Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten ist und aus dem Polymersystem in die umgebende Gewebeflüssigkeit abführbar ist, woraufhin das thermoplastische Polymer eine feste Matrix bildet; oder
(ii) ein flüssiges, pharmazeutisch akzeptables, biologisch abbaubares reaktives Prepolymer, welches zur In-situ-Härtung fähig ist, um eine feste Matrix zu bilden.

12. Verwendung eines beigeordneten Polymersystems zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Knochenerkrankung;
wobei das Medikament eine Viskosität besitzt, die wirksam ist, um durch einen Osteostent oder Osteoport in lebendes Knochenmark plaziert zu werden und zu koagulieren oder zu härten, um eine feste Matrix zu bilden;
wobei das beigeordnete Polymersystem ein biologisch aktives Agens umfaßt und:

(i) ein pharmazeutisch akzeptables, biologisch abbaubares thermoplastisches Polymer, welches unlöslich in Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten ist und ein biokompatibles organisches Lösungsmittel, welches das Polymer löst und mischbar bis dispergierbar in Wasser oder menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten ist und aus dem Polymersystem in die umgebende Gewebeflüssigkeit abführbar ist, woraufhin das thermoplastische Polymer die feste Matrix bildet; oder
(ii) ein flüssiges, pharmazeutisch akzeptables, biologisch abbaubares reaktives Prepolymer, welches zur In-situ-Härtung fähig ist, um die feste Matrix zu bilden.

13. Verwendung gemäß Anspruch 9 oder 12, wobei das biologisch aktive Agens Erythropoetin, eingeschlossen in das beigeordnete Polymersystem ist, in einer Menge, welche die Erythrogenese bei einem Patienten mit chronischer Anämie stimuliert.

14. Irgendeiner der Ansprüche 1 bis 3, 7 und 10, wobei die chirurgisch implantierbare Vorrichtung gewählt wird aus der Gruppe bestehend aus einem Nahtmaterial, Klammer, Klemme, Stoff, Netz, Tuch, netzartigem Gewebe, Gewebe, Karbonfilter, künstlichem Knochen, Schraube, Knochenplatte, orthopädischem Stab, Osteostent, Nagel, Siliconventil, Hüftimplantat, Knieimplantat, künstlichem Herz, Zahnersatz, Dentalimplantat, Katheter und Kombinationen davon.

15. Irgendeiner der Ansprüche 1 bis 12, wobei das thermoplastische Polymer gewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Polylactiden, Polyglycoliden, Polycaprolactonen, Polyanhydriden, Polyamiden, Polydurethanen, Polyesteramiden, Polyorthoestern, Polydioxanonen, Polyacetalen, Polyketalen, Polycarbonaten, Polyorthocarbonaten, Polyphosphazenen, Polyhydroxybutyraten, Polyhydroxyvaleraten, Polyalkylenoxalaten, Polyalkylensuccinaten, Polyaminosäuren, und Copolymeren, Terpolymeren und jedweder Kombination davon.

16. Irgendeiner der Ansprüche 1 bis 12, wobei das thermoplastische Polymer gewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Polylactiden, Polyglycoliden, Polycaprolactonen und Copolymeren davon.

17. Irgendeiner der Ansprüche 1 bis 12, wobei das beigeordnete Polymersystem des reaktiven Prepolymers (b) (ii) des weiteren ein biokompatibles Härtungsmittel umfaßt, welches fähig ist eine Vernetzungsreaktion des reaktiven Prepolymers zu steigern.

18. Irgendeiner der Ansprüche 1 bis 12, wobei das reaktive Prepolymer ein Acrylester terminiertes biologisch abbaubares Prepolymer ist.

19. Irgendeiner der Ansprüche 1 bis 12, wobei das beigeordnete Polymersystem des reaktiven Prepolymers (b) (ii) ein pharmazeutisch akzeptables organisches Lösungsmittel umfaßt, das mischbar bis dispergierbar mit Wasser und Körperflüssigkeit ist.

20. Irgendeiner der Ansprüche 1 bis 12, wobei das biokompatible organische Lösungsmittel gewählt wird aus der, Gruppe bestehend aus N-Methyl-2-pyrrolidon, 2-Pyrrolidon, C_2-C_6-Alkanolen, 2-Ethoxyethanol, Alkylestern, Carbonaten, Ethylenglycoldimethylether, Propylenglycol, 1,3-Butylenglycol, ε-Caprolacton, γ-Butyrolacton, Dimethylformamid, Dimethylycetamid, Dimethylsulfoxid, Dimethylsulfon, cyclischen Alkylamiden, Decylmethylsulfoxid, Ölsaure, N,N-Diethyl-m-toluamid, 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolon-4-methanol, 1-Dodecylazacycloheptan-2-on, und jedweder Kombination davon.

21. Irgendeiner der Ansprüche 1 bis 12, wobei das organische Lösungsmittel gewählt wird aus der Gruppe bestehend aus N-Methyl-2-pyrrolidon, 2-Pyrrolidon, Dimethylsulfoxid, Propylencarbonat, Ethyllactat und Kombinationen und Mischungen davon.

22. Irgendeiner der Ansprüche 1 bis 12, wobei das organische Lösungsmittel eine Mischung aus einem ersten organischen Lösungsmittel, welches fähig ist das thermoplastische Polymer zu lösen, und einem zweiten organischen Lösungsmittel, welches unfähig oder weniger fähig ist das thermoplastische Polymer zu lösen als das erste organische Lösungsmittel, ist; wobei die ersten und zweiten Lösungsmittel in der Mischung in einem Verhältnis enthalten sind, so dass das thermoplastische Polymer darin löslich ist und bei Plazieren der Zusammensetzung in den Körper und der Abführung oder Diffusion des Lösungsmittels in die Körperflüssigkeit koaguliert, um eine feste Matrix zu bilden.

23. Irgendeiner der Ansprüche 1 bis 12, wobei das beigeordnete Polymersystem des weiteren ein biologisch aktives Agens umfaßt, welches gewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Antibiotika, Analgetika, wachstumsfördernden Mitteln, Gerinnungsmitteln, Anästhetika, Antiseptika, Antioxidantien, Entzündungshem-

mern und Mischungen davon.

24. Irgendeiner der Ansprüche 1 bis 12, wobei das beigeordnete Polymersystem des weiteren ein biologisch aktives Agens umfaßt, welches gewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Antibiotika, antimikrobiellen Mitteln, antiviralen Mitteln, antibakteriellen Mitteln, antiparasitären Mitteln, Antimykotika und Mischungen davon.

25. Anspruch 23, wobei das biologisch aktive Agens fähig ist Knochenwachstum zu stimulieren und gewählt wird aus der Gruppe bestehend aus einem osteoinduktiven Faktor, Knochenform bildendem Protein, demineralisierter Knochenmatrix und Freisetzungsfaktoren davon, Diphosphorsäure, Polyphosphorsäure, Antiöstrogen, Natriumfluorid und Mischungen davon.

26. Anspruch 23, wobei das biologisch aktive Agens ein Wachstumsfaktor ist, gewählt aus der Gruppe bestehend aus Fibroplasten-Wachstumsfaktor, epidermalem Wachstumsfaktor, Endothelzell-Wachstumsfaktor, Blutplättchen abgeleitetem Wachstumsfaktor, insulinartigem Wachstumsfaktor, Peridontalligamentzell-Wachstumsfaktor, Zementbindungsextrakt, Fibronektin und Mischungen davon.

27. Irgendeiner der Ansprüche 1 bis 12, wobei das beigeordnete Polymersystem des weiteren eine Komponente mit kontrollierter Freisetzung, die mit einem biologisch aktiven Agens assoziiert ist, umfaßt; wobei die Komponente mit kontrollierter Freisetzung gewählt wird aus der Gruppe bestehend aus einem Nanopartikel, Cyclodextrin, einer Mikrokapsel, einer Micelle, einem Liposom, einer Faser, einem Kügelchen, einem Salz des aktiven Agens mit niedriger Wasserlöslichkeit, einem Komplex des aktiven Agens, und einem Konjugat des aktiven Agens.

28. Irgendeiner der Ansprüche 1 bis 12, wobei das beigeordnete Polymersystem des weiteren ein Poren bildendes Agens umfaßt, gewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Zucker, Salz und wasserlöslichem Polymer.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen