

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. Januar 2022 (20.01.2022)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2022/013345 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61L 31/04 (2006.01) A61L 24/04 (2006.01)

TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2021/069740

(22) Internationales Anmeldedatum:

15. Juli 2021 (15.07.2021)

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

20186562.3 17. Juli 2020 (17.07.2020) EP

(71) Anmelder: ADHESYS MEDICAL GMBH [DE/DE];
Zieglerstr. 6, 52078 Aachen (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

(72) Erfinder: TOLBA, René H.; Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen (DE). ROSENBERG, Marius; Bachstr. 133, Düsseldorf 40217 (DE). GOTZEN, Steve; Buchenstr. 7, 52076 Aachen (DE).

(74) Anwalt: DAVEPON, Björn; Schloss Dyck, 41363 Jüchen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,

(54) Title: KIT COMPOSED OF A TWO-COMPONENT TISSUE ADHESIVE AND A TEXTILE STRUCTURE FOR STRENGTHENING THE CONNECTIVE TISSUE AFTER AN OPERATION, AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: KIT AUS EINEM ZWEI-KOMPONENTEN GEWEBEKLEBER UND EINER TEXTILEN STRUKTUR ZUR STÄRKUNG DES BINDEGEWEBES NACH EINER OPERATION SOWIE DESSEN VERWENDUNG

(57) Abstract: The present invention relates to a mesh implantation system in the field of hernia surgery, said system comprising a textile fabric and a tissue adhesive, wherein the textile fabric is composed of a polymer selected from the group comprising or consisting of polyethersulphones, polysulphones, polyolefins, polyesters, fluoropolymers, silicones or mixed polymers and/or mixtures thereof, wherein the system is characterised in that the fabric adhesive is a two-component adhesive having as a first component at least one amino-functional aspartic acid ester acting as a curing agent and having as a second component an isocyanate-functional prepolymer. The invention also relates to: a planar composite material suitable for use as a mesh implant in the field of hernia surgery, obtained or obtainable from the aforementioned system; a method for producing such a planar composite material; and a mesh implantation method in the field of hernia surgery using such a system.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein System zur Netzimplantation im Rahmen der Hernienchirurgie umfassend ein textiles Flächengebilde und einen Gewebekleber, wobei das textile Flächengebilde aus einem Polymer aufgebaut ist ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend oder bestehend aus Polyethersulfonen, Polysulfonen, Polyolefinen, Polyestern, Fluorpolymeren, Silikonen oder Mischpolymeren und/oder Mischungen von diesen, wobei das System dadurch gekennzeichnet ist, dass der Gewebekleber ein Zweikomponenten-Klebstoff ist mit wenigstens einem amino-funktionellen Asparaginsäureester als Härter als erste Komponente und als zweite Komponente ein isocyanatfunktionelles Präpolymer. Die Erfindung betrifft ferner ein flächiges Kompositmaterial geeignet zur Verwendung als Netzimplantat im Rahmen der Hernienchirurgie, erhalten oder erhältlich aus dem vorgenannten System, ein Verfahren zur Herstellung eines solchen flächigen Kompositmaterials sowie ein Verfahren zur Netzimplantation im Rahmen der Hernienchirurgie mit einem solchen System.

WO 2022/013345 A1

Kit aus einem zwei-Komponenten Gewebekleber und einer textilen Struktur zur Stärkung des Bindegewebes nach einer Operation sowie dessen Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein System zur Netzimplantation im Rahmen der Hernienchirurgie umfassend ein textiles Flächengebilde und einen Gewebekleber, wobei das textile Flächengebilde aus einem Polymer aufgebaut ist ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend oder bestehend aus Polyethersulfonen, Polysulfonen, Polyolefinen, Polyestern, Fluorpolymeren, Silikonen oder Mischpolymeren und/oder Mischungen von diesen. Die Erfindung betrifft ferner ein flächiges Kompositmaterial geeignet zur Verwendung als Netzimplantat im Rahmen der Hernienchirurgie, erhalten oder erhältlich aus dem vorgenannten System, ein Verfahren zur Herstellung eines solchen flächigen Kompositmaterials sowie ein Verfahren zur Netzimplantation im Rahmen der Hernienchirurgie mit einem solchen System.

Stand der Technik:

Aus dem Stand der Technik sind Vorrichtungen und Verfahren zur Netzimplantation im Rahmen der Hernienchirurgie bekannt, beispielsweise bei einer Leistenhernie. Die Operationen erfolgen endoskopisch, laparoskopisch oder auch offen. Dabei werden vom behandelnden Chirurgen netzartige Implantate aus einer Polymerfaser an erforderlicher Stelle in den Körper eingebracht und dort fixiert, was beispielsweise über Nähen oder Klammern erfolgen kann.

Diese Befestigungsmethoden sind zwar im medizinischen Bereich weit verbreitet, jedoch im Zusammenhang mit der Netzimplantation mit verschiedenen Nachteilen behaftet. So werden sowohl durch Annähen als auch durch Klammern zusätzliche Gewebeschädigungen hervorgerufen. Zudem erhöhen die verwendeten Befestigungsmittel wie Fäden und Klammern das Fremdkörpergefühl an der operierten Stelle. Ein weiterer Nachteil kann darin gesehen werden, dass die Fixierung des Gewebes punktuell oder allenfalls abschnittsweise erfolgt, was die mechanischen Unterstützungseigenschaften des Gewebes mindert.

Ausgehend hiervon besteht eine Weiterentwicklung dieser Behandlungsmethode darin, anstelle des Annähens oder Klammerns das Netzimplantat mittels eines chirurgischen Klebstoffs auf Basis von Cyanacrylaten in der Regel vollflächig zu befestigen. Ein hierfür gebräuchlicher Klebstoff ist beispielsweise Glubran2®, Dahlhausen GmbH, Deutschland.

Im Rahmen von Untersuchungen, die zu der vorliegenden Erfindung geführt haben, hat sich allerdings gezeigt, dass bei der Verwendung von Cyanacrylaten als Gewebeklebstoff nicht immer eine zufriedenstellende Abheilung erfolgte, insbesondere, was das Hindurchwachsen von Körperzellen durch das eingeklebte Netzimplantat betrifft.

Aufgabe:

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand somit darin, ein System zur Netzimplantation im Rahmen der Hernienchirurgie der eingangs genannten Art zur Verfügung zu stellen, das einerseits gute Haftungseigenschaften auf den üblichen Substraten besitzt und andererseits ein verbessertes Hindurchwachsen von Körperzellen durch das eingeklebte Netzimplantat hindurch erlaubt, insbesondere innerhalb eines Zeitraums von einer Woche.

Lösung:

Die Aufgabe wird gelöst durch ein System zur Netzimplantation im Rahmen der Hernienchirurgie umfassend ein textiles Flächengebilde und einen Gewebekleber, wobei das textile Flächengebilde aus einem Polymer aufgebaut ist ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend oder bestehend aus Polyethersulfonen, Polysulfonen, Polyolefinen, Polyestern, Fluorpolymeren, Silikonen oder Mischpolymeren und/oder Mischungen von diesen, wobei das System dadurch gekennzeichnet ist, dass der Gewebekleber ein Zweikomponenten-Klebstoff ist mit wenigstens einem aminofunktionellen Asparaginsäureester als Härter als erste Komponente und als zweite Komponente ein isocyanatfunktionelles Präpolymer.

Der Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, dass bei Einsatz des erfindungsgemäßen Zweikomponenten-Klebstoffs anstelle eines bislang im Stand der Technik eingesetzten Cyanacrylat-basierten Systems beim Einsatz des Netzimplantats vergleichbare Haftungseigenschaften auf verschiedensten organischen Gewebetypen des menschlichen oder tierischen Körpers erreicht werden, jedoch ein deutlich verbessertes Hindurchwachsen von Körperzellen durch das eingeklebte Netzimplantat erfolgt, insbesondere nach einer Zeitspanne von 7 oder 21 Tagen. Hierdurch wird das Netzimplantat schneller in den Körper integriert und kann deshalb auch schneller seine volle Stützfunktion entfalten.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Zweikomponenten-Klebstoffs besteht darin, dass es seltener zu postoperativen Komplikationen wie Entzündungen und dergleichen

kommt, verglichen mit Cyanacrylat-basierten Systemen aus dem Stand der Technik. Zudem wurde festgestellt, dass die erfindungsgemäßen Zweikomponenten-Klebstoffe aus aminofunktionellen Asparaginsäureester als Härter und isocyanatfunktionellem Präpolymer in der Regel bei der Polymerisation weniger thermische Energie pro Zeiteinheit freisetzen als Cyanacrylat-basierte Systeme was weniger Stress für die betroffenen Gewebeteile bedeutet.

Zudem werden Cyanacrylate nach der Polymerisation in der Regel relativ hart, sodass das Netzimplantat biegesteifer wird, was das Fremdkörpergefühl verstärkt. Demgegenüber bleiben die erfindungsgemäßen Polyurethanharnstoff-Systeme erheblich flexibler.

Zudem zeichnen sich die erfindungsgemäßen Zweikomponenten-Klebstoffe durch eine gute biologische Abbaubarkeit aus, die je nach Einsatzmenge an Asparaginsäureester beispielsweise bei 4 Wochen bis 6 Monaten liegen kann.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Zweikomponenten-Klebstoffs liegt darin, dass der ausgehärtete Gewebekleber gemäß ISO 10993-5:2009 keine Zytotoxizität aufweist.

Als textile Flächengebilde kommen im Prinzip alle Systeme in Frage, die im medizinischen Bereich im Rahmen der Hernienchirurgie eingesetzt werden können. Solche textilen Flächengebilde können in Form eines Gewebes, Geleges oder Gewirkes vorliegen.

Erfindungsgemäß ist das textile Flächengebilde aus einem Polymer aufgebaut das ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend oder bestehend aus Polyethersulfonen, Polysulfonen, Polyolefinen, Polyestern, Fluorpolymeren, Silikonen oder Mischpolymeren und/oder Mischungen von diesen. Es können also beispielsweise Fasern aus Polymerblends und/ oder Mischtextilien, wie beispielsweise Mischgewebe oder -gewirke aus unterschiedlichen Polymerfasern eingesetzt werden. Demnach kann das textile Flächengebilde aus mindestens zwei unterschiedlichen Polymerfasern gebildet sein, insbesondere aus Polypropylen- und Polyvinylidenfluorid-Fasern.

Bevorzugt ist das Polymer ausgewählt aus der Gruppe umfassend oder bestehend aus Polypropylen und/ oder Polyvinylidenfluorid, bevorzugt Polyvinylidenfluorid. Diese Polymere sind besonders bevorzugt, da sie verhältnismäßig wenige physiologische Wechselwirkungen auch nach längerem Verbleib im Körper zeigen.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Systems weist das textile Flächengebilde eine textile Porosität von wenigstens 40% auf, insbesondere wenigstens

50%, bevorzugt von 50 bis 90%, bestimmt nach Mühl T, Binnebösel M, Klinge U, Goedderz T: New Objective Measurement to Characterize the Porosity of Textile Implants, Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: 176-183, DOI 10.1002/jbmb; ©Wiley Periodicals, Inc. (5/2007). Dies ist vorteilhaft, weil derartige Flächengebilde von dem erfindungsgemäß eingesetzten Klebstoff sehr gut weitestgehend vollflächig benetzt werden, was eine gute Anfangsadhäsion auf dem Körpergewebe ermöglicht. Zudem ermöglichen diese textilen Porositäten später ein gutes Hindurchwachsen von Körperzellen und damit eine gute Integration in das körpereigene Gewebe.

Im Rahmen des erfindungsgemäßen Systems kann vorgesehen sein, dass das textile Flächengebilde einen mittleren Porendurchmesser von 100 bis 3.000 µm aufweist, wobei das textile Flächengebilde insbesondere im Wesentlichen zwei unterschiedliche mittlere Porendurchmesser aufweist, von denen der eine mittlere Porendurchmesser 100 bis 600 µm und der andere mittlere Porendurchmesser 700 bis 3.000 µm beträgt, wobei sich die mittleren Porendurchmesser weiter bevorzugt um wenigstens den Faktor 2 unterscheiden. Hierdurch kann eine gute Haftung des erfindungsgemäßen Klebers im frisch aufgetragenen Zustand erreicht werden, das heißt in einem Zustand, wo der Klebstoff noch eine geringe Viskosität aufweist. Auf diese Weise kann auch ein Herabtropfen des Klebstoffs nach dem Auftragen verhindert werden, falls die Netzimplantation über Kopf erfolgt, der Klebstoff also gegen die Schwerkraft aufgetragen wird.

Erfindungsgemäß bevorzugte Klebstoffe sind beispielsweise solche, wie sie in EP 2 145 634 B1 und EP 2 794 710 B1 offenbart sind. Besonders bevorzugt solche der Beispiele 1 und 2 der EP 2 145 634 B1 sowie des Beispiels Polyol 1 aus und Präpolymer 2 der EP 2 794 710 B1 und einem Härter aus Aspartat A/PEG 200 im Verhältnis von 0,57/0,43. Die Offenbarung der EP 2 145 634 B1 und EP 2 794 710 B1 wird hiermit durch Bezugnahme in die vorliegende Offenbarung einbezogen.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Systems umfasst oder besteht der Gewebekleber aus den folgenden Komponenten:

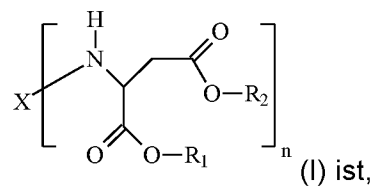
ein isocyanatfunktionelles Präpolymer als Komponente A), erhältlich durch

- a) Umsetzung einer wenigstens ein Zerewitinoff-aktives H-Atom aufweisenden H-funktionellen Starterverbindung mit einer Alkylenoxidverbindung und einem Co-Monomer zu einer Hydroxylgruppen tragenden Vorstufe, wobei das Co-Monomer ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Lactide, Glycolide, sowie Kombinationen hiervon und Kombinationen von Lactiden und / oder Glycoliden mit cyclischen Di-

carbonsäureanhydriden und wobei das Co-Monomer durch eine statistische Copolymerisation in die Polymerkette(n) der Hydroxylgruppen tragenden Vorstufe eingebaut ist, sowie

- b) Umsetzung der Hydroxylgruppen tragenden Vorstufe aus Schritt a) mit einem polyfunktionellen Isocyanat zu dem isocyanatfunktionellen Präpolymer,

ein aminofunktioneller Asparaginsäureester als Komponente B) der allgemeinen Formel (I)



wobei

X ein n-wertiger organischer Rest ist,

R1, R2 gleiche oder verschiedene organische Reste sind, die keine Zerewitinoff-aktiven H-Atome aufweisen,

n eine ganze Zahl ≥ 2 ist,

sowie optional ein Umsetzungsprodukt des isocyanatfunktionellen Präpolymers A) mit dem aminofunktionellen Asparaginsäureester B) als Komponente C).

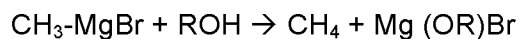
Mit anderen Worten enthält das erfindungsgemäße isocyanatfunktionelle Präpolymer in den Polymerketten Estergruppen, die durch statistische Copolymerisation von Alkylenoxidverbindungen und Lactiden, Glycoliden und / oder cyclischen Dicarbonsäureanhydriden auf Zerewitinoff-aktive H-Atome enthaltende Starterverbindungen erzeugt werden. Insbesondere sind die Estergruppen nicht blockweise eingebaut. Dabei ist unter dem unbestimmten Artikel „ein“, „einer“ usw. zu verstehen, dass wahlweise jeweils auch mehrere dieser Komponenten miteinander umgesetzt werden können. Die genannten Komponenten, insbesondere das Co-Monomer, kann auch dimer, trimer usw. eingesetzt werden, wie beispielsweise als Dilactid.

Solche isocyanatfunktionellen Präpolymere sind im Körper eines Patienten biologisch abbaubar. Die Abbauphase liegt dabei oberhalb der Heilungsdauer für die zu verschließende Wunde, beispielsweise bei 4 Wochen. Hierbei scheint sich insbesondere die statistische Verteilung der Co-Monomereinheiten in der (den) Polymerkette(n) vorteilhaft auf die Ab-

baugeschwindigkeit auszuwirken, da diese als „Sollbruchstellen“ in dem ausgehärteten Klebstoff fungieren. Wenn die Co-Monomerbausteine beim biologischen Abbau angegriffen und aufgebrochen werden, verkürzt sich dadurch die Polymerkettenlänge besonders schnell.

Gleichzeitig zeichnen sich die erfindungsgemäßen isocyanatfunktionellen Präpolymere durch eine hohe Adhäsion insbesondere auf menschlichem oder tierischem Gewebe sowie eine hohe Aushärtungsgeschwindigkeit aus. Zudem erfüllen Gewebekleber mit einem erfindungsgemäßen isocyanatfunktionellen Präpolymer die Anforderungen hinsichtlich der Histotoxizität, Thrombogenität und allergenes Potential.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist vorgesehen, dass die H-funktionelle Starterverbindung wenigstens ein Zerewitinoff-aktives H-Atom trägt. Unter einem Zerewitinoff-aktiven H-Atom wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein azides H-Atom oder „aktives“ H-Atom verstanden. Ein solches kann in an sich bekannter Weise durch eine Reaktion mit einem entsprechenden Grignard-Reagenz ermittelt werden. Die Menge an Zerewitinoff-aktiven H-Atomen wird typischerweise über die Methanfreisetzung gemessen, die bei einer Reaktion der zu überprüfenden Substanz mit Methylmagnesiumbromid (CH₃-MgBr) gemäß der folgenden Reaktionsgleichung frei wird:



Zerewitinoff-aktive H-Atome stammen typischerweise von C-H aziden organischen Gruppen, -OH, -SH, -NH₂ oder -NHR mit R als organischem Rest sowie -COOH.

Besonders geeignete H-funktionelle Starterverbindungen besitzen eine H-Funktionalität von 1 bis 35, insbesondere 1 bis 16, bevorzugt 1 bis 8, wobei sich die H-Funktionalität auf die vorgenannten Zerewitinoff-aktiven H-Atome bezieht.

Als H-funktionelle Starterverbindungen sind insbesondere polyhydroxyfunktionelle Polymere geeignet, welche insbesondere ausgewählt sind aus geradkettigen und/oder verzweigten Polyethern, Polyestern, Polyetherpolyestern, Polycarbonaten, Polyetherpolycarbonaten, sowie Kombinationen hiervon.

Sofern das als H-funktionelle Starterverbindung eingesetzte Hydroxylgruppen tragende Polymer ein Polyether ist oder Polyethergruppen aufweist, enthalten diese weiter bevorzugt Ethylenoxideinheiten, wobei der Gewichtsanteil der Ethylenoxideinheiten in einem solchen vorgefertigten Alkylenoxidadditionsprodukt insbesondere wenigstens 40 Gew.% beträgt,

bevorzugt wenigstens 50 Gew.%. Beispielsweise beträgt der Gewichtsanteil an Ethylenoxideinheiten 40 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 50 bis 80 Gew.-%, jeweils bezogen auf die Masse des Hydroxylgruppen tragenden Polymers. Der Rest des Polyethergerüsts bzw. der Polyetherbausteine kann jeweils durch andere Alkylenoxideinheiten wie insbesondere (Poly)propylenoxid, (Poly)butylenoxid oder andere (Poly)Alkylenoxidgruppen und Mischungen hiervon aufgebaut sein. Die Molekulargewichte der H-funktionellen Starterverbindung können über weite Bereiche variieren. So kann das mittlere Molgewicht beispielsweise 17 bis 10000 g/mol betragen, insbesondere von mehr als 200 bis 9000 g/mol. Das mittlere Molgewicht bezeichnet bei polymeren Verbindungen deren Zahlenmittel, welches über an sich bekannte Methoden, beispielsweise über Gelpermeationschromatographie oder die Ermittlung der OH-Zahl bestimmbar ist. Mit anderen Worten kann als H-funktionelle Starterverbindung für das erfindungsgemäße Präpolymer eine monomere Starterverbindung gewählt werden, wie beispielsweise Ammoniak oder Ethylenglykol. Auch oligomere Starterverbindungen sind umfasst, beispielsweise Polyether mit einem mittleren Molgewicht von 200 bis 600 g/mol sowie polymere Starterverbindungen mit höheren Molekulargewichten, beispielsweise von mehr als 600 bis 10000 g/mol oder 800 bis 9000 g/mol.

Neben den bevorzugt zu verwendenden hydroxyfunktionellen Startern können auch aminofunktionelle Starter eingesetzt werden. Beispiele für hydroxyfunktionelle Starterverbindungen sind Methanol, Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol und höhere aliphatische Monole, insbesondere Fettalkohole, Phenol, alkylsubstituierte Phenole, Propylenglykol, Ethylenglykol, Diethylenglykol, Dipropylenglykol, 1,2-Butandiol, 1,3-Butandiol, 1,4-Butandiol, Hexandiol, Pentandiol, 3-Methyl-1,5-pentandiol, 1,12-Dodecandiol, Glycerin, Trimethylolpropan, Pentaerythrit, Sorbit, Saccharose, Hydrochinon, Brenzcatechin, Resorcin, Bisphenol F, Bisphenol A, 1,3,5-Trihydroxybenzol, sowie methylolgruppenhaltige Kondensate aus Formaldehyd und Phenol oder Harnstoff. Es können auch hochfunktionelle Starterverbindungen auf Basis von hydrierten Stärkehydrolyseprodukten eingesetzt werden. Solche sind beispielsweise in EP 1525244 A1 beschrieben.

Beispiele für aminogruppenhaltige H-funktionelle Starterverbindungen sind Ammoniak, Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Isopropanolamin, Diisopropanolamin, Ethylendiamin, Hexamethyldiamin, Anilin, die Isomere des Toluidins, die Isomere des Diaminotoluols, die Isomere des Diaminodiphenylmethans sowie bei der Kondensation von Anilin mit Formaldehyd zu Diaminodiphenylmethan anfallende höherkernige Produkte, ferner methylolgruppenhaltige Kondensate aus Formaldehyd und Melamin sowie Mannichbasen. Außerdem können als Starterverbindungen auch Ringöffnungsprodukte aus cyclischen

Carbonsäureanhydriden und Polyolen eingesetzt werden. Beispiele sind Ringöffnungsprodukte aus Phthalsäureanhydrid oder Bernsteinsäureanhydrid einerseits und Ethylenglykol, Diethylenglykol, 1,2-Butandiol, 1,3-Butandiol, 1,4-Butandiol, Hexandiol, Pentandiol, 3-Methyl-1,5-pentandiol, 1,12-Dodecandiol, Glycerin, Trimethylolpropan, Pentaerythrit oder Sorbit andererseits. Daneben ist es auch möglich, ein- oder multifunktionelle Carbonsäuren direkt als Starterverbindungen einzusetzen.

Ferner können in dem Prozess auch vorgefertigte Alkylenoxidadditionsprodukte der erwähnten Starterverbindungen, also Polyetherpolyole vorzugsweise mit OH-Zahlen von 5 bis 1000 mg KOH/g, bevorzugt 10 bis 1000 mg KOH/g, als Starterverbindungen eingesetzt, bzw. dem Reaktionsgemisch zugesetzt werden. Auch ist es möglich, im erfindungsgemäßen Prozess Polyesterpolyole vorzugsweise mit OH-Zahlen im Bereich von 6 bis 800 mg KOH/g als Starter oder Co-Starter einzusetzen. Hierfür geeignete Polyesterpolyole können beispielsweise aus organischen Dicarbonsäuren mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen und mehrwertigen Alkoholen, vorzugsweise Diolen, mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatomen nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

Des Weiteren können als H-funktionelle Startersubstanzen Polycarbonatpolyole, Polyester-carbonatpolyole oder Polyethercarbonatpolyole, bevorzugt Polycarbonatdiole, Polyester-carbonatdiole oder Polyethercarbonatdiole vorzugsweise jeweils mit OH-Zahlen im Bereich von 6 bis 800 mg KOH/g, als Starter oder Co-Starter verwendet werden. Diese werden beispielsweise durch Umsetzung von Phosgen, Dimethylcarbonat, Diethylcarbonat oder Diphenylcarbonat mit di- oder höherfunktionellen Alkoholen oder Polyesterpolyolen oder Polyetherpolyolen hergestellt.

Eingesetzt werden können auch Polyethercarbonatpolyole, wie sie beispielsweise durch katalytische Umsetzung von Alkylenoxiden (Epoxiden) und Kohlendioxid in Anwesenheit von H-funktionellen Startersubstanzen erhältlich sind (siehe z.B. EP-A 2046861). Diese Polyethercarbonatpolyole haben bevorzugt eine OH-Zahl von ≥ 5 mg KOH / g bis ≤ 240 mg KOH/g, besonders bevorzugt von ≥ 9 bis ≤ 200 mg KOH/g.

In Schritt a) der Herstellung des erfindungsgemäßen Präpolymers dienen bevorzugt aminogruppenfreie H-funktionelle Starterverbindungen mit Hydroxylgruppen als Träger der aktiven Wasserstoffe wie beispielsweise Methanol, Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol und höhere aliphatische Monole, insbesondere Fettalkohole, Phenol, alkylsubstituierte Phenole, Propylenglykol, Ethylenglykol, Diethylenglykol, Dipropylenglykol, 1,2-Butandiol, 1,3-Butandiol, 1,4-Butandiol, Hexandiol, Pentandiol, 3-Methyl-1,5-pentandiol, 1,12-Dodecan-

diol, Glycerin, Trimethylolpropan, Pentaerythrit, Sorbit, Saccharose, Hydrochinon, Brenzcatechin, Resorcin, Bisphenol F, Bisphenol A, 1,3,5-Trihydroxybenzol, methylolgruppenhaltige Kondensate aus Formaldehyd und Phenol und hydrierte Stärkehydrolyseprodukte. Es können auch Gemische verschiedener H-funktioneller Starterverbindungen eingesetzt werden.

Als erfindungsgemäß verwendbare Alkylenoxidverbindungen können solche Vertreter ausgewählt sein, die 2 bis 24 Kohlenstoffatome aufweisen, insbesondere 2 bis 12 Kohlenstoffatome, weiter bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome, sowie die Kombination unterschiedlicher Alkylenoxidverbindungen der vorgenannten Art. Bei den Epoxiden mit 2 bis 24 Kohlenstoffatomen handelt es sich beispielsweise um eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethylenoxid, Propylenoxid, 1-Butenoxid, 2,3-Butenoxid, 2-Methyl-1,2-propenoxid (Isobutenoxid), 1-Pentenoxid, 2,3-Pentenoxid, 2-Methyl-1,2-butenoxid, 3-Methyl-1,2-butenoxid, 1-Hexenoxid, 2,3-Hexenoxid, 3,4-Hexenoxid, 2-Methyl-1,2-pentenoxid, 4-Methyl-1,2-pentenoxid, 2-Ethyl-1,2-butenoxid, 1-Heptenoxid, 1-Octenoxid, 1-Nonenoxid, 1-Decenoxid, 1-Undecenoxid, 1-Dodecenoxid, 4-Methyl-1,2-pentenoxid, Butadienmonoxid, Isoprenmonoxid, Cyclopentenoxid, Cyclohexenoxid, Cycloheptenoxid, Cyclooctenoxid, Styroloxid, Methylstyroloxid, Pinenoxid, ein- oder mehrfach epoxidierte Fette als Mono-, Di- und Triglyceride, epoxidierte Fettsäuren, C1-C24-Ester von epoxidierten Fettsäuren, Epichlorhydrin, Glycidol, und Derivate des Glycidols wie beispielsweise Methylglycidylether, Ethylglycidylether, 2-Ethylhexylglycidylether, Allylglycidylether, Glycidylmethacrylat sowie epoxidfunktionelle Alkyloxysilane wie beispielsweise 3-Glycidyloxypropyltrimethoxysilan, 3-Glycidyloxypropyltriethoxysilan, 3-Glycidyloxypropyltripropoxysilan, 3-Glycidyloxypropyl-methyl-dimethoxysilan, 3-Glycidyloxypropylethyl-diethoxysilan und 3-Glycidyloxypropyltriisopropoxysilan. Vorzugsweise werden Ethylenoxid und/oder Propylenoxid verwendet. Insbesondere kann der Gewichtsanteil an Ethylenoxid, bezogen auf die Gesamtmasse der dosierten Alkylenoxidverbindungen, wenigstens 40 Gew.-% betragen, bevorzugt wenigstens 50 Gew.-%. Beispielsweise beträgt der Gewichtsanteil an Ethylenoxid 40 – 90 %, bevorzugt 50 – 80 %, jeweils bezogen auf die Gesamtmasse der dosierten Alkylenoxidverbindungen.

Es ist erfindungsgemäß vorgesehen, dass das isocyanatfunktionelle Präpolymer Bausteine herrührend von Lactiden, Glycoliden und / oder cyclischen Dicarbonsäureanhydriden enthält, die durch eine statistische Copolymerisation in die Polymerkette der Hydroxylgruppen tragenden Vorstufe eingebaut sind. In bevorzugter Weise beträgt das Stoffmengenverhältnis der Alkylenoxidverbindung zu diesem Co-Monomer in der Hydroxylgruppen tragenden

cyclohexylmethan (HMDI), 2,2,4-Trimethylhexamethylendiisocyanat, Bis-isocyanatomethylcyclohexan, Bisisocyanatomethyltricyclodecan, Xylendiisocyanat, Tetramethylxylylendiisocyanat, Norbornandiisocyanat, Cyclohexandiisocyanat, Diisocyanatododecan oder Kombinationen hiervon. Hierbei sind Hexamethylendiisocyanat (HDI), Isophorondiisocyanat (IPDI), Butylendiisocyanat (BDI) und Bis(isocyanatocyclohexyl)methan (HMDI) bevorzugt. Besonders bevorzugt sind Hexamethylendiisocyanat, Isophorondiisocyanat, Butylendiisocyanat, ganz besonders bevorzugt Hexamethylendiisocyanat und Isophorondiisocyanat.

Grundsätzlich ist die Erfindung jedoch nicht auf den Einsatz aliphatischer Isocyanate beschränkt, es können also auch übliche aromatische Isocyanate verwendet werden, wie beispielsweise Toluol-diisocyanat (TDI) oder Diphenylmethandiisocyanat (MDI).

Die Umsetzung des nach Schritt a) erhaltenen Hydroxylgruppen tragenden Präpolymers mit dem polyfunktionellen Isocyanat in Schritt b) kann bei einem NCO/OH-Verhältnis von 4:1 bis 12:1 erfolgen, bevorzugt 8:1, und anschließend kann der Anteil an nicht umgesetztem Isocyanat mittels geeigneter Methoden abgetrennt werden. Üblicherweise wird hierfür die Dünnschichtdestillation verwendet, wobei ein Präpolymer mit einem Restmonomergehalt von weniger als 1 Gew.-%, bevorzugt weniger als 0,1 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt weniger als 0,03 Gew.-% erhalten wird.

Gegebenenfalls können während der Herstellung des isocyanatfunktionellen Präpolymers Stabilisatoren wie Benzoylchlorid, Isophthaloylchlorid, Dibutylphosphat, 3-Chlorpropionsäure oder Methyltosylat zugesetzt werden.

Die Reaktionstemperatur bei der Umsetzung im Schritt b) beträgt bevorzugt 20 bis 120 °C und weiter bevorzugt 60 bis 100 °C.

Das isocyanatfunktionelle Präpolymer hat bevorzugt einen nach DIN EN ISO 11909 gemessenen mittleren NCO-Gehalt von 2 bis 10 Gew.-%, bevorzugt von 2,5 bis 8 Gew.-%.

Die mittlere NCO-Funktionalität des isocyanatfunktionellen Präpolymers beträgt bevorzugt 1,5 bis 6, weiter bevorzugt 1,6 bis 5, noch weiter bevorzugt 1,7 bis 4, ganz besonders bevorzugt 1,8 bis 3,5 und insbesondere 3.

Erfindungsgemäß zeichnet sich der eingesetzte Klebstoff durch einen Aspartathärter aus. Der Gewebekleber kann jedoch bevorzugt wenigstens einen weiteren Härter umfassen. So umfasst der erfindungsgemäße Gewebekleber- nach einer besonders bevorzugten Ausführungsform ferner einen weiteren Härter, der insbesondere aus Polyolen mit einer zahlen-

mittleren Molmasse von 1000 Da oder weniger ausgewählt ist, insbesondere von 600 Da oder weniger, weiter bevorzugt 400 Da oder weniger oder gar 300 Da oder weniger. Als Polyole eignen sich beispielsweise PEG oder PPG. Durch den Zusatz dieser zusätzlichen Härter kann die Aushärtungsgeschwindigkeit des erfindungsgemäßen Gewebeklebers beeinflusst, das heißt in der Regel verkürzt werden, so dass eine bedarfsgerechte Konfektionierung des Gewebeklebers erfolgen kann. Bevorzugt wird beispielweise ein Polyethylenglycol 200 verwendet.

Selbstverständlich können in die Gewebekleber auch pharmakologisch aktive Wirkstoffe wie Analgetika mit und ohne antiinflammatorische Wirkung, Antiphlogistika, antimikrobiell wirksame Substanzen, Antimykotika, antiparasitär wirkende Stoffe eingearbeitet sein.

Die Wirkstoffe können als reiner Wirkstoff oder aber in verkapselter Form vorliegen, um beispielsweise eine zeitlich verzögerte Abgabe zu erzielen. Als medizinische Wirkstoffe können im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Vielzahl von Wirkstofftypen und -klassen eingesetzt werden.

Ein solcher medizinischer Wirkstoff kann beispielsweise eine unter in vivo-Bedingungen Stickstoffmonoxid-freisetzende Komponente, bevorzugt L-Arginin oder eine L-Arginin-haltige oder eine L-Arginin freisetzende Komponente, besonders bevorzugt L-Arginin Hydrochlorid umfassen. Auch Prolin, Ornithin und/oder andere biogene Zwischenstufen wie beispielsweise biogene Polyamine (Spermin, Spermitin, Putrescin oder bioaktive künstliche Polyamine) können verwendet werden. Derartige Komponenten unterstützen bekanntermaßen die Wundheilung, wobei deren kontinuierliche mengenmäßig nahezu gleichmäßige Abgabe der Wundheilung besonders zuträglich ist.

Weitere erfindungsgemäß verwendbare Wirkstoffe umfassen mindestens eine Substanz ausgewählt aus der Gruppe der Vitamine oder Provitamine, Carotinoide, Analgetika, Antiseptika, Hämostyptika, Antihistaminika, antimikrobiellen Metalle oder deren Salze, pflanzlichen wundheilungsfördernden Substanzen oder Substanzgemische, Pflanzenextrakte, Enzyme, Wachstumsfaktoren, Enzyminhibitoren sowie Kombinationen hiervon.

Als Analgetika sind insbesondere nicht-steroidale Analgetika insbesondere Salicylsäure, Acetylsalicylsäure und deren Derivate z.B. Aspirin®, Anilin und dessen Derivate, Acetaminophen z.B. Paracetamol®, Antranilsäure und deren Derivate z.B. Mefenaminsäure, Pyrazol oder dessen Derivate z.B. Methamizol, Novalgin®, Phenazon, Antipyrin®, Isopropylphenazon und ganz besonders bevorzugt Arylessigsäuren sowie deren Derivate, Heteroarylessigsäuren sowie deren Derivate, Arylpropionsäuren sowie deren Derivate und Her-

tereoarylpropionsäuren sowie deren Derivate z.B. Indometacin®, Diclophenac®, Ibuprofen®, Naxoprophen®, Indomethacin®, Ketoprofen®, Piroxicam® geeignet.

Als Wachstumsfaktoren sind insbesondere zu nennen: aFGF (Acidic Fibroblast Growth Factor), EGF (Epidermal) Growth Factor), PDGF (Platelet Derived Growth Factor), rhPDGF-BB (Becaplermin), PDECGF (Platelet Derived Endothelial Cell Growth Factor), bFGF (Basic Fibroblast Growth Factor), TGF α ; (Transforming Growth Factor alpha), TGF β (Transforming Growth Factor beta), KGF (Keratinocyte Growth Factor), IGF1/IGF2 (Insulin-Like Growth Factor) und TNF (Tumor Necrosis Factor).

Als Vitamine oder Provitamine sind insbesondere die fettlöslichen oder wasserlöslichen Vitamine Vitamin A, Gruppe der Retinoide, Provitamin A, Gruppe der Carotenoide, insbesondere β -Carotin, Vitamin E, Gruppe der Tocopherole, insbesondere α Tocopherol, β -Tocopherol, γ -Tocopherol, δ -Tocopherol und α -Tocotrienol, β -Tocotrienol, γ -Tocotrienol und δ -Tocotrienol, Vitamin K, Phyllochinon insbesondere Phytomenadion oder pflanzliches Vitamin K, Vitamin C, L-Ascorbinsäure, Vitamin B 1, Thiamin, Vitamin B2, Riboflavin, Vitamin G, Vitamin B3, Niacin, Nikotinsäure und Nikotinsäureamid, Vitamin B5, Pantothensäure, Provitamin B5, Panthenol oder Dexpanthenol, Vitamin B6, Vitamin B7, Vitamin H, Biotin, Vitamin B9, Folsäure sowie Kombinationen hiervon geeignet.

Als Antiseptikum ist ein solches Mittel zu verwenden, das gemizid, bakterizid, bakteriostatisch, fungizid, viruzid, virustatisch und/ oder allgemein mikrobiozid wirkt.

Insbesondere sind solche Stoffe geeignet die ausgewählt werden aus der Gruppe Resorcinol, Iod, Iod-Povidon, Chlorhexidin, Benzalkoniumchlorid, Benzoesäure, Benzoylperoxid oder Cethylpyridiniumchlorid. Darüber hinaus sind als Antiseptika insbesondere auch antimikrobiellen Metalle zu verwenden. Als antimikrobielle Metalle können insbesondere Silber, Kupfer oder Zink sowie deren Salze, Oxide oder Komplexe in Kombination oder alleine verwendet werden.

Als pflanzliche, wundheilungsfördernde Wirkstoffe sind im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung insbesondere Extrakte der Kamille, Hamamelis-Extrakte z.B. Hamamelis virgiana, Calendula-Extrakt, Aloe- Extrakt z.B. Aloe vera, Aloe barbadensis, Aloe ferox oder Aloe vulgaris, Grüntee- Extrakte, Meeresalgen-Extrakt z.B. Rotalgen- oder Grünalgen-Extrakt, Avocado-Extrakt, Myrrhe-Extrakt z.B. Commophora molmol, Bambus-Extrakte sowie Kombinationen hiervon zu nennen.

Der Gehalt der Wirkstoffe richtet sich dabei in erster Linie an der medizinisch erforderlichen Dosis aus sowie auch an der Verträglichkeit mit den übrigen Bestandteilen des erfindungsgemäßen Gewebeklebers.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein flächiges Kompositmaterial geeignet zur Verwendung als Netzimplantat im Rahmen der Hernienchirurgie, erhältlich aus einem erfindungsgemäßen System. Das flächige Kompositmaterial ist beispielsweise erhältlich aus dem erfindungsgemäßen System durch Auftragen des erfindungsgemäßen Klebstoffs auf das textile Flächengebilde und optional anschließendem Aushärten.

In bevorzugter Weiterbildung des erfindungsgemäßen Kompositmaterials weist dieses eine effektive Porosität von wenigstens 25% auf, insbesondere wenigstens 45%, bevorzugt von 45 bis 85%, bestimmt nach Mühl T, Binnebösel M, Klinge U, Goedderz T: New Objective Measurement to Characterize the Porosity of Textile Implants, Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: 176-183, DOI 10.1002/jbmb; ©Wiley Periodicals, Inc. (5/2007). Die effektive Porosität beschreibt im Unterschied zur textilen Porosität die Porosität des Systems nach dem Aufbringen und Aushärtenlassen des Klebstoffs.

Bei dem erfindungsgemäßen Kompositmaterial ist es bevorzugt, dass der Gewebekleber das textile Flächengebilde weitestgehend vollständig auf beiden Flachseiten abdeckt. Das bedeutet, dass die Faseroberfläche des textilen Flächengebildes vorzugsweise zu wenigstens 80% mit dem Klebstoff bedeckt ist, vorzugsweise zu wenigstens 85% oder gar wenigstens 90%. Dies ist von Vorteil, weil damit eine besonders gute Haftung des Netzimplantats auf dem körpereigenen Gewebe erreicht wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Kompositmaterials aus einem erfindungsgemäßen System, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

- a) Auflegen des textilen Flächengebildes auf einen Untergrund
- b) Vermischen der Komponenten des wenigstens zwei Komponenten umfassenden Gewebeklebers, insbesondere mittels eines Statikmischers;
- c) Auftragen des im Schritt b) erzeugten Gemisches auf das textile Flächengebilde;
- d) Aushärtenlassen des Gewebeklebers.

Zur Durchführung des Verfahrens wird vorzugsweise ein Dosiersystem mit wenigstens zwei Kammern wie eine Zweikammerspritze eingesetzt an deren Auslass ein Statikmischer angebracht sein kann. In der einen Kammer des Dosiersystems ist die Komponente A) und in

der anderen Kammer die Komponente B) sowie gegebenenfalls Komponente C) des Gewebeklebers enthalten. Durch Betätigen der Zweikammerspritze werden die Komponenten des Gewebeklebers im Statikmischer vermischt und gleichmäßig auf das textile Flächengebilde aufgetragen.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Netzimplantation im Rahmen der Hernienchirurgie mit einem erfindungsgemäßen System, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

- a) Auflegen des textilen Flächengebildes auf einen Bereich des menschlichen oder tierischen Gewebes innerhalb des Körpers;
- b) Vermischen der Komponenten des wenigstens zwei Komponenten umfassenden Gewebeklebers, insbesondere mittels eines Statikmischers;
- c) Auftragen des im Schritt b) erzeugten Gemisches auf das textile Flächengebilde;
- d) Aushärtenlassen des Gewebeklebers.

Auch hier kann vorzugsweise das vorstehend genannte Dosiersystem mit wenigstens zwei Kammern mit optionalem Statikmischer eingesetzt werden. Das Verfahren wird bevorzugt laparoskopisch durchgeführt.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft Gewebekleber zur Anwendung in einem Verfahren zur Netzimplantation im Rahmen der Hernienchirurgie, dadurch gekennzeichnet, dass der Gewebekleber ein Zweikomponenten-Klebstoff ist mit wenigstens einem amino-funktionellen Asparaginsäureester als Härter als erste Komponente und als zweite Komponente ein isocyanatfunktionelles Präpolymer ist.

Die Erfindung betrifft insbesondere die folgenden Ausführungsformen:

Nach einer ersten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein System zur Netzimplantation im Rahmen der Hernienchirurgie umfassend ein textiles Flächengebilde und einen Gewebekleber, wobei das textile Flächengebilde aus einem Polymer aufgebaut ist ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend oder bestehend aus Polyethersulfonen, Polysulfonen, Polyolefinen, Polyestern, Fluorpolymeren, Silikonen oder Mischpolymeren und/oder Mischungen von diesen, wobei das System dadurch gekennzeichnet ist, dass der Gewebekleber ein Zweikomponenten-Klebstoff ist mit wenigstens einem aminofunktionellen Asparaginsäu-

reester als Härter als erste Komponente und als zweite Komponente ein isocyanatfunktionelles Präpolymer.

Nach einer zweiten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein System nach Ausführungsform 1, dadurch gekennzeichnet, dass das textile Flächengebilde in Form eines Gewebes, Geleges oder Gewirkes vorliegt.

Nach einer dritten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein System nach Ausführungsform 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend oder bestehend aus Polypropylen und/ oder Polyvinylidenfluorid, bevorzugt Polyvinylidenfluorid.

Nach einer vierten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein System nach einer der vorstehenden Ausführungsformen, dadurch gekennzeichnet, dass das textile Flächengebilde aus mindestens zwei unterschiedlichen Polymerfasern gebildet ist, insbesondere aus Polypropylen- und Polyvinylidenfluorid-Fasern.

Nach einer fünften Ausführungsform betrifft die Erfindung ein System nach einer der vorstehenden Ausführungsformen, dadurch gekennzeichnet, dass das textile Flächengebilde eine textile Porosität von wenigstens 40% aufweist, insbesondere wenigstens 50%, bevorzugt von 50 bis 90%, bestimmt nach Mühl T, Binnebösel M, Klinge U, Goedderz T: New Objective Measurement to Characterize the Porosity of Textile Implants, Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: 176-183, DOI 10.1002/jbmb; ©Wiley Periodicals, Inc. (5/2007).

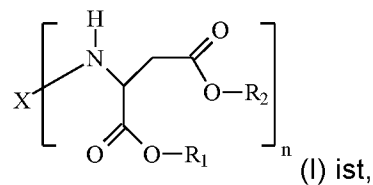
Nach einer sechsten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein System nach einer der vorstehenden Ausführungsformen, dadurch gekennzeichnet, dass das textile Flächengebilde einen mittleren Porendurchmesser von 100 bis 3.000 μm aufweist, wobei das textile Flächengebilde insbesondere im Wesentlichen zwei unterschiedliche mittlere Porendurchmesser aufweist, von denen der eine mittlere Porendurchmesser 100 bis 600 μm und der andere mittlere Porendurchmesser 700 bis 3.000 μm beträgt, wobei sich die mittleren Porendurchmesser weiter bevorzugt um wenigstens den Faktor 2 unterscheiden.

Nach einer siebten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein System nach einer der vorstehenden Ausführungsformen, dadurch gekennzeichnet, dass der Gewebekleber folgende Komponenten umfasst oder daraus besteht:

ein isocyanatfunktionelles Präpolymer als Komponente A), erhältlich durch

- a) Umsetzung einer wenigstens ein Zerewitinoff-aktives H-Atom aufweisenden H-funktionellen Starterverbindung mit einer Alkylenoxidverbindung und einem Co-Monomer zu einer Hydroxylgruppen tragenden Vorstufe, wobei das Co-Monomer ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Lactide, Glycolide, sowie Kombinationen hiervon und Kombinationen von Lactiden und / oder Glycoliden mit cyclischen Dicarbonsäureanhydriden und wobei das Co-Monomer durch eine statistische Copolymerisation in die Polymerkette(n) der Hydroxylgruppen tragenden Vorstufe eingebaut ist, sowie
- b) Umsetzung der Hydroxylgruppen tragenden Vorstufe aus Schritt a) mit einem polyfunktionellen Isocyanat zu dem isocyanatfunktionellen Präpolymer,

ein aminofunktioneller Asparaginsäureester als Komponente B) der allgemeinen Formel (I)



wobei

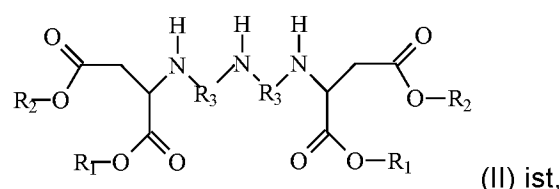
X ein n-wertiger organischer Rest ist,

R1, R2 gleiche oder verschiedene organische Reste sind, die keine Zerewitinoff-aktiven H-Atome aufweisen,

n eine ganze Zahl ≥ 2 ist,

sowie optional ein Umsetzungsprodukt des isocyanatfunktionellen Präpolymers A) mit dem aminofunktionellen Asparaginsäureester B) als Komponente C).

Nach einer achten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein System nach Ausführungsform 7, dadurch gekennzeichnet, dass der aminofunktionelle Asparaginsäureester ein solcher der allgemeinen Formel (II)



wobei R1, R2, R3 gleiche oder verschiedene organische Reste sind, die keine Zerewitinoff-aktiven H-Atome aufweisen.

Nach einer neunten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein System nach Ausführungsform 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Alkylenoxidverbindung aus Ethylenoxid und/ oder Propylenoxid ausgewählt ist, wobei der Anteil an Ethylenoxideinheiten in der Polymerkette der Hydroxylgruppen tragenden Vorstufe wenigstens 40 Gew.-% beträgt.

Nach einer zehnten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein System nach ein der Ausführungsformen 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das polyfunktionelle Isocyanat ausgewählt ist aus aliphatischen Isocyanaten.

Nach einer elften Ausführungsform betrifft die Erfindung ein System nach einer der vorstehenden Ausführungsformen, dadurch gekennzeichnet, dass der Gewebekleber wenigstens einen weiteren Härter umfasst, der insbesondere aus Polyolen mit einer zahlenmittleren Molmasse von 1000 Da oder weniger ausgewählt ist, insbesondere von 600 Da oder weniger.

Nach einer zwölften Ausführungsform betrifft die Erfindung ein System nach einer der vorstehenden Ausführungsformen, dadurch gekennzeichnet, dass der Gewebekleber zumindest einen pharmakologisch aktiven Wirkstoff enthält, ausgewählt aus der Gruppe umfassend Analgetika mit und ohne antiinflammatorische Wirkung, Antiphlogistika, antimikrobiell wirksame Substanzen, Antimykotika, antiparasitär wirkende Stoffe oder Mischungen von diesen, wobei die Wirkstoffe insbesondere als reiner Wirkstoff oder in verkapselter Form vorliegen.

Nach einer dreizehnten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein System nach Ausführungsform 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ausgewählt ist aus

unter in vivo-Bedingungen Stickstoffmonoxid-freisetzende Komponenten, bevorzugt L-Arginin oder eine L-Arginin-haltige oder eine L-Arginin freisetzende Komponente, besonders bevorzugt L-Arginin Hydrochlorid,

Prolin, Ornithin und/oder biogenen Polyaminen, insbesondere Spermin, Spermitin, Putrescin oder bioaktiven künstlichen Polyaminen,

Vitaminen oder Provitaminen, Carotinoiden, Analgetika, Antiseptika, Hämostyptika, Antihistaminika, antimikrobiellen Metallen oder deren Salzen, pflanzlichen wundheilungsfördernden Substanzen oder Substanzgemischen, Pflanzenextrakten, Enzymen, Wachstumsfaktoren, Enzyminhibitoren sowie Kombinationen hiervon.

Nach einer vierzehnten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein flächiges Kompositmaterial geeignet zur Verwendung als Netzimplantat im Rahmen der Hernienchirurgie, erhältlich aus einem System nach einem der Ausführungsformen 1 bis 13.

Nach einer fünfzehnten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Kompositmaterial nach Ausführungsform 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Kompositmaterial eine effektive Porosität von wenigstens 25% aufweist, insbesondere wenigstens 45%, bevorzugt von 45 bis 85%, bestimmt nach Mühl T, Binnebösel M, Klinge U, Goedderz T: New Objective Measurement to Characterize the Porosity of Textile Implants, Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: 176-183, DOI 10.1002/jbmb; ©Wiley Periodicals, Inc. (5/2007).

Nach einer sechzehnten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Kompositmaterial nach Ausführungsform 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Gewebekleber das textile Flächengebilde weitestgehend vollständig auf beiden Flachseiten abdeckt, wobei die Faseroberfläche des textilen Flächengebildes vorzugsweise zu wenigstens 80% mit dem Gewebekleber bedeckt ist, vorzugsweise zu wenigstens 85% oder gar wenigstens 90%.

Nach einer siebzehnten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines Kompositmaterials aus einem System nach einem der Ausführungsformen 1 bis 13, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

- a) Auflegen des textilen Flächengebildes auf einen Untergrund
- b) Vermischen der Komponenten des wenigstens zwei Komponenten umfassenden Gewebeklebers, insbesondere mittels eines Statikmischers;
- c) Auftragen des im Schritt b) erzeugten Gemisches auf das textile Flächengebilde;
- d) Aushärtenlassen des Gewebeklebers.

Nach einer achtzehnten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Netzimplantation im Rahmen der Hernienchirurgie mit einem System nach einem der Ausführungsformen 1 bis 13, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

- a) Auflegen des textilen Flächengebildes auf einen Bereich des menschlichen oder tierischen Gewebes innerhalb des Körpers;
- b) Vermischen der Komponenten des wenigstens zwei Komponenten umfassenden Gewebeklebers, insbesondere mittels eines Statikmischers;
- c) Auftragen des im Schritt b) erzeugten Gemisches auf das textile Flächengebilde;
- d) Aushärtenlassen des Gewebeklebers.

Nach einer neunzehnten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Verfahren nach Ausführungsform 18, wobei das Verfahren laparoskopisch durchgeführt wird.

Beispiel:

Die vorliegende Erfindung wird im Folgenden anhand eines Ausführungsbeispiels näher erläutert.

Eingesetzte Materialien:

Gewebekleber 1 (Erfindungsgemäß): Zwei-Komponenten Gewebekleber basierend auf dem Polyol 1 der EP 2 794 710 B1, welches zum Präpolymer 2 umgesetzt wird und dann mit dem Aspartat A sowie PEG 200 im folgenden Mischungsverhältnis (Aspartat A/ PEG 200; 0,57/0,43) formuliert wird.

Gewebekleber 2 (Erfindungsgemäß): Zwei-Komponenten Gewebekleber basierend auf den Beispielen 1 und 2 der EP 2 145 634 B1. Die Applikation erfolgte mittels eines käuflichen Zweikammerapplikators mit Statikmischer. Die eine Kammer enthielt dabei eine Mischung aus 0,45 g PEG 200 und 0,55 g Aspartat B. Die zweite Kammer enthielt 4 g des Prepolymers A.

Beide erfindungsgemäßen Gewebekleber wurden mit einer Zweikammerspritze mit aufgestecktem Statikmischer verwendet.

Gewebekleber 3 (Vergleich): Handelsüblicher medizinischer Cyanacrylat-Klebstoff (Glubran®2, Dalhausen Medizintechnik, Deutschland)

Textiles Flächengebilde 1: Dynamesh®-IPOM bestehend aus zwei unterschiedlichen Polymerfasern, Polypropylen- und Polyvinylidenfluorid-Fasern (PP-12%/PVDF-88%). Das Kompositmaterial hat eine effektive Porosität von 43% und eine textile Porosität von 58%, bestimmt nach Mühl T, Binnebösel M, Klinge U, Goedderz T: New Objective Measurement to Characterize the Porosity of Textile Implants, Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: 176-183, DOI 10.1002/jbmb; ©Wiley Periodicals, Inc. (5/2007).

Messmethoden:

Die Bestimmung der OH-Zahlen erfolgte gemäß der Vorschrift der DIN 53240.

Die Viskositäten der Polyole wurden mittels Rotationsviskosimeter (Physica MCR 51, Hersteller: Anton Paar) nach der Vorschrift der DIN 53019 ermittelt.

Das Zahlenmittel M_n und das Gewichtsmittel M_w des Molekulargewichts sowie die Polydispersität (M_w/M_n) wurden mittels Gelpermeations-Chromatographie (GPC) bestimmt. Es wurde vorgegangen nach DIN 55672-1: "Gelpermeationschromatographie, Teil 1 - Tetrahydrofuran als Elutionsmittel" (SECurity GPC-System von PSS Polymer Service, Flussrate 1.0 ml/min; Säulen: 2×PSS SDV linear M, 8×300 mm, 5 µm; RID-Detektor). Dabei wurden Polystyrolproben bekannter Molmasse zur Kalibrierung verwendet.

NCO-Gehalte wurden, wenn nicht ausdrücklich anders erwähnt, volumetrisch gemäß DIN-EN ISO 11909 bestimmt.

Die Bestimmung des Restmonomergehalts erfolgte nach DIN ISO 17025:2018-03.

Beispiel 1: Anwendung der Gewebekleber 1 bis 3 und des textilen Flächengebildes 1 im *in-vivo* Kleintiermodell - Ratte; Herstellung von Proben für den Zellpenetrationsversuch:

Die Ratten wurden unter Vollnarkose und sterilen chirurgischen Bedingungen operiert. Dazu wurden die Ratten in Rückenlage gebracht, der Bauch rasiert und mit Jod-Lösung desinfiziert. Nach Längsschnitt wurden textile Flächengebilde in die linke bzw. rechte Bauchdecke subkutan implantiert und mittels Gewebekleber fixiert. Die Bauchdecke der Ratten wurde mittels kommerziell erhältlichem Nahtmaterial verschlossen.

Histopathologische Auswertung der Ratten: Bei der Finalisierung der Tiere nach 7 bzw. 21 Tagen wurden Proben mit der Grenzfläche Kleber/textiles Flächengebilde und anliegendem Gewebe isoliert. Die Proben wurden in Paraffin eingebettet und nach der Formaldehydfixierung in 3 µm Abschnitte geschnitten.

Beispiel 2: Anwendung des Gewebeklebers 1 und des textilen Flächengebildes 1 im *in-vivo* Großtiermodell - Schwein:

Für die Evaluation im Minischweinmodell wurden die Tiere unter Vollnarkose einer minimal invasiven Laparotomie unterzogen. Die Versuchstiere wurden in Rückenlagerung platziert und im Mittelbauch ein 10mm Kameratrokar eingebracht. Nach Anlage des Pneumoperitoneums mit 15mmHg erfolgt schrittweise das Platzieren von zwei weiteren Arbeitstrokaren im rechten (10mm) und linken (5mm) Mittelbauch. Danach wurden zunächst künstlich Bauchwanddefekte mittels chirurgischer Schere herbeigeführt, um einen Leistendurchbruch zu simulieren. Dann erfolgt im rechten/linken Mittel-/Unterbauch die Platzierung eines 10x5 cm großen textilen Flächengebildes im Bereich der Bauchdecke. Nach Aufspannen des textilen Flächengebildes und Fixation in der Mitte mittels eines resorbierbaren Haltefa-

dens wird das textile Flächengebilde mittels Gewebekleber, welcher laparoskopisch eingebracht und appliziert wird, punktuell am Ende und in der Mitte des textilen Flächengebildes gegen die Schwerkraft verklebt. Im Anschluss wurden die Trokare entfernt und die Bauchdecke mittels Nahtmaterial wieder verschlossen. Nach 90 Tagen wurden die Tiere finalisiert und das textile Flächengebilde haftete sicher an der Bauchdecke.

Haftungstest (Zugprüfmaschine):

Die unterschiedlichen Gewebekleber 1-3 wurden durch mechanische Testung auf ihre Haftungseigenschaften hin überprüft. Dazu wurde eine ZwickRoell Zugprüfmaschine mit entsprechender Software verwendet. Als natürliches Gewebesubstrat wurde für diesen Vergleichsversuch Schweinehaut aus dem Bauchbereich ausgewählt und in 10x2 cm große Streifen geschnitten. Diese Substrate wurden anschließend mittels Gewebekleber 1-3 an das textile Flächengebilde 1 verklebt. Die so präparierten Proben wurde mit dem textilen Flächengebilde oben und dem Schweinehautsubstrat unten in die Zugprüfmaschine eingespannt und mit einer konstanten Vorschubgeschwindigkeit von 2 cm/min gezogen und die maximal benötigte Kraft wurde bestimmt. Zwischen den erfindungsgemäßen Gewebekleber und dem Vergleichskleber konnte kein signifikanter Unterschied in der maximalen Haftung festgestellt werden. Die maximale Haftfestigkeit aller untersuchten Proben lag zwischen 15 und 20 N und bietet somit eine ausreichende Klebekraft für die Anwendung in der netzverstärkenden Hernienchirurgie.

Durchwachsen der Zellen durch das Netzimplantat (Zellpenetrationsversuch):

Die gemäß Beispiel 1 erzeugten Proben und Schnitte wurden histopathologisch und immunhistochemisch analysiert. Die Proben wurden mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt, um die Variation der internen Färbung zu reduzieren. Die Zellpenetration an der Grenzfläche Gewebekleber und textilem Flächengebilde wurde mittels TissueFAXS System und Hellfeldmikroskopie sowie Bildanalysesoftware semi-quantitativ anhand von verblindeten Proben bestimmt. Zur Analyse der Fremdkörperreaktion wurden die Zellen mittels Markierung identifiziert und gemessen.

Nach 7 Tagen zeigten sowohl Gewebekleber 1 und 2 eine signifikant höhere Zellpenetration als der Vergleichsgewebekleber 3. Zwischen den erfindungsgemäßen Gewebeklebern

wurde jedoch kein signifikanter Unterschied in der Zellpenetration festgestellt. In der 21-tägigen Gruppe zeigte der Gewebekleber 1 ein erhöhtes und Gewebekleber 2 ein signifikant erhöhtes Einwachsen von Zellsträngen im Vergleich zum Gewebekleber 3.

Die Charakterisierung der Fremdkörperreaktion bezüglich der Gewebekleber/textilem Flächengebilde-Kombination erfolgte durch die Analyse der Anwesenheit von Entzündungszellen (CD68), der Zellproliferation (Ki67), der T-Lymphozyteninfiltration (CD3-Expression) und der identifizierten Leukozyteninfiltration (CD45-Expression) in der Nähe der Grenzfläche Gewebekleber/textilem Flächengebilde und eingewachsenem Gewebe. Hierzu wurde eine weitere Kontrollgruppe erzeugt, bei der das textile Flächengebilde 1 ohne Gewebekleber aber ansonsten wie im Beispiel 1 beschrieben in den Tierkörper eingebracht wurde. Diese Gruppe wird im Folgenden als „unbehandelte Kontrollgruppe“ bezeichnet.

Nach 7 Tagen waren CD68 positive Zellen in der Gewebekleber 3 (Vergleich) und Gewebekleber 1 Gruppe im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe erhöht ($21,0 \pm 4,9$ vs. $12,4 \pm 3,5$ ($p < 0,01$); $19,3 \pm 5,7$ vs. $12,4 \pm 3,5$ ($p = 0,01$)). Außerdem konnte eine deutlich geringere Menge an CD68-positiven Zellen nach der Anwendung von Gewebekleber 2 zur Vergleichsgruppe Gewebekleber 3 ($14,9 \pm 4,2$ vs. $21,0 \pm 4,9$; $p = 0,04$) beobachtet werden. Nach 21 Tagen zeigte nur Gewebekleber 1 eine erhöhte Infiltration mit CD68-positiven Zellen im Vergleich zum Gewebekleber 3 ($18,0 \pm 4,4$ vs. $12,1 \pm 3,0$; $p = 0,01$). Bei der Analyse der zellulären Proliferation durch Messung von Ki67-positiven Zellen wurde in allen drei Gewebekleber-Gruppen einen Anstieg nach 7 Tagen im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle (Gewebekleber 3: $2,2 \pm 1,5$ ($p = 0,04$); Gewebekleber 2: $2,3 \pm 1,2$ ($p < 0,01$); Gewebekleber 1: $1,8 \pm 1,1$ ($p = 0,01$) vs. Kontrolle $0,9 \pm 1,1$) festgestellt.

21 Tage nach der Gewebekleberapplikation waren die positiven Zellen von CD45 in der Gewebekleber 2 Gruppe ($2,6 \pm 1,1$ %) und Gewebekleber 1 Gruppe ($2,7 \pm 0,8$ %) im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle ($4,5 \pm 1,6$) und zur Vergleichsgewebekleber 3 ($5,2 \pm 2,8$) signifikant niedriger. Die Untersuchung der Lymphozyteninfiltration durch CD3-Messung nach 7 Tagen zeigte eine signifikante Hochregulation in der Vergleichsgruppe Gewebekleber 3 im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle ($9,1 \pm 4,8$ % vs. $4,4 \pm 1,9$ %; $p < 0,01$). Bei Gewebekleber 2 ($3,4 \pm 3,2$ %) und Gewebekleber 1 ($4,3 \pm 2,4$ %) waren CD3-positive Zellen im Vergleich zur Gewebekleber 3 Gruppe reduziert.

Bei Analyse der Biokompatibilität zeigten die erfindungsgemäßen Gewebekleber 1 und 2 gegenüber der Vergleichsgruppe Gewebekleber 3 ein erhöhtes Einwachsen von Zellsträngen, was auf eine überlegene Gewebsintegration hinweist. Weiterhin zeigte sich beim er-

findungsgemäßen Gewebekleber 2 ein vermindertes Einwandern von inflammatorischen Zellen gegenüber der Vergleichsgruppe Gewebekleber 3. Zudem war bei den erfindungsgemäßen Gewebekleber 1 und 2 ein signifikant geringeres Leukozyteninfiltrat nach 21 Tagen nachweisbar. Diese Erkenntnisse zeigen eine geringere Fremdkörperreaktion und damit verbesserte Biokompatibilität gegenüber der Vergleichsgruppe Gewebekleber 3.

Ansprüche:

1. System zur Netzimplantation im Rahmen der Hernienchirurgie umfassend ein textiles Flächengebilde und einen Gewebekleber, wobei das textile Flächengebilde aus einem Polymer aufgebaut ist ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend oder bestehend aus Polyethersulfonen, Polysulfonen, Polyolefinen, Polyestern, Fluorpolymeren, Silikonen oder Mischpolymeren und/oder Mischungen von diesen,

dadurch gekennzeichnet, dass

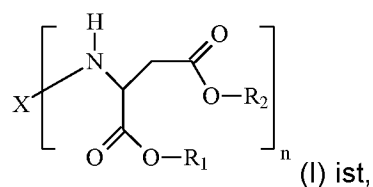
der Gewebekleber ein Zweikomponenten-Klebstoff ist mit wenigstens einem aminofunktionellen Asparaginsäureester als Härter als erste Komponente und als zweite Komponente ein isocyanatfunktionelles Präpolymer.
2. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das textile Flächengebilde in Form eines Gewebes, Geleges oder Gewirkes vorliegt.
3. System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend oder bestehend aus Polypropylen und/ oder Polyvinylidenfluorid, bevorzugt Polyvinylidenfluorid.
4. System nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das textile Flächengebilde aus mindestens zwei unterschiedlichen Polymerfasern gebildet ist, insbesondere aus Polypropylen- und Polyvinylidenfluorid-Fasern.
5. System nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das textile Flächengebilde eine textile Porosität von wenigstens 40% aufweist, insbesondere wenigstens 50%, bevorzugt von 50 bis 90%, bestimmt nach Mühl T, Binnebösel M, Klinge U, Goedderz T: New Objective Measurement to Characterize the Porosity of Textile Implants, Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: 176-183, DOI 10.1002/jbmb; ©Wiley Periodicals, Inc. (5/2007).
6. System nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das textile Flächengebilde einen mittleren Porendurchmesser von 100 bis 3.000 µm aufweist, wobei das textile Flächengebilde insbesondere im Wesentlichen zwei unterschiedliche mittlere Porendurchmesser aufweist, von denen der eine mittlere Porendurchmesser 100 bis 600 µm und der andere mittlere Porendurchmesser 700 bis 3.000 µm beträgt, wobei sich die mittleren Porendurchmesser weiter bevorzugt um wenigstens den Faktor 2 unterscheiden.

7. System nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Gewebekleber folgende Komponenten umfasst oder daraus besteht:

ein isocyanatfunktionelles Präpolymer als Komponente A), erhältlich durch

- a) Umsetzung einer wenigstens ein Zerewitinoff-aktives H-Atom aufweisenden H-funktionellen Starterverbindung mit einer Alkylenoxidverbindung und einem Co-Monomer zu einer Hydroxylgruppen tragenden Vorstufe, wobei das Co-Monomer ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Lactide, Glycolide, sowie Kombinationen hiervon und Kombinationen von Lactiden und / oder Glycoliden mit cyclischen Dicarbonsäureanhydriden und wobei das Co-Monomer durch eine statistische Copolymerisation in die Polymerkette(n) der Hydroxylgruppen tragenden Vorstufe eingebaut ist, sowie
- b) Umsetzung der Hydroxylgruppen tragenden Vorstufe aus Schritt a) mit einem polyfunktionellen Isocyanat zu dem isocyanatfunktionellen Präpolymer,

ein aminofunktioneller Asparaginsäureester als Komponente B) der allgemeinen Formel (I)



wobei

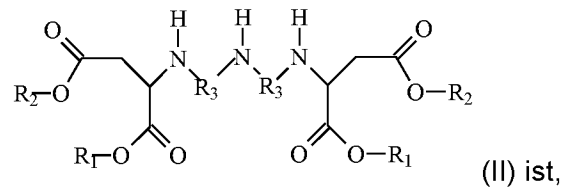
X ein n-wertiger organischer Rest ist,

R₁, R₂ gleiche oder verschiedene organische Reste sind, die keine Zerewitinoff-aktiven H-Atome aufweisen,

n eine ganze Zahl ≥ 2 ist,

sowie optional ein Umsetzungsprodukt des isocyanatfunktionellen Präpolymers A) mit dem aminofunktionellen Asparaginsäureester B) als Komponente C).

8. System nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass der aminofunktionelle Asparaginsäureester ein solcher der allgemeinen Formel (II)



wobei R1, R2, R3 gleiche oder verschiedene organische Reste sind, die keine Zerewitinoff-aktiven H-Atome aufweisen.

9. System nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Alkylenoxidverbindung aus Ethylenoxid und/ oder Propylenoxid ausgewählt ist, wobei der Anteil an Ethylenoxideinheiten in der Polymerkette der Hydroxylgruppen tragenden Vorstufe wenigstens 40 Gew.-% beträgt.
10. System nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das polyfunktionelle Isocyanat ausgewählt ist aus aliphatischen Isocyanaten.
11. System nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Gewebekleber wenigstens einen weiteren Härter umfasst, der insbesondere aus Polyolen mit einer zahlenmittleren Molmasse von 1000 Da oder weniger ausgewählt ist, insbesondere von 600 Da oder weniger.
12. Flächiges Kompositmaterial geeignet zur Verwendung als Netzimplantat im Rahmen der Hernienchirurgie, erhältlich aus einem System nach einem der Ansprüche 1 bis 11.
13. Kompositmaterial nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Kompositmaterial eine effektive Porosität von wenigstens 25% aufweist, insbesondere wenigstens 45%, bevorzugt von 45 bis 85%, bestimmt nach Mühl T, Binnebösel M, Klinge U, Goedderz T: New Objective Measurement to Characterize the Porosity of Textile Implants, Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: 176-183, DOI 10.1002/jbmb; ©Wiley Periodicals, Inc. (5/2007).
14. Kompositmaterial nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Gewebekleber das textile Flächengebilde weitestgehend vollständig auf beiden Flachseiten abdeckt.

15. Verfahren zur Herstellung eines Kompositmaterials aus einem System nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:
 - a) Auflegen des textilen Flächengebilde auf einen Untergrund
 - b) Vermischen der Komponenten des wenigstens zwei Komponenten umfassenden Gewebeklebers, insbesondere mittels eines Statikmischers;
 - c) Auftragen des im Schritt b) erzeugten Gemisches auf das textile Flächengebilde;
 - d) Aushärtenlassen des Gewebeklebers.

16. Verfahren zur Netzimplantation im Rahmen der Hernienchirurgie mit einem System nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:
 - a) Auflegen des textilen Flächengebilde auf einen Bereich des menschlichen oder tierischen Gewebes innerhalb des Körpers;
 - b) Vermischen der Komponenten des wenigstens zwei Komponenten umfassenden Gewebeklebers, insbesondere mittels eines Statikmischers;
 - c) Auftragen des im Schritt b) erzeugten Gemisches auf das textile Flächengebilde;
 - d) Aushärtenlassen des Gewebeklebers.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2021/069740

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>A61L 31/04</i> (2006.01)i; <i>A61L 24/04</i> (2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 2095832 A1 (BAYER MATERIALSCIENCE AG [DE]) 02 September 2009 (2009-09-02) page 2, paragraph 14 claims 1, 12	1-16
X	US 2005054771 A1 (SEHL LOUIS C [US] ET AL) 10 March 2005 (2005-03-10) page 2, paragraph 17 claims 1, 5	1-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 11 October 2021		Date of mailing of the international search report 20 October 2021
Name and mailing address of the ISA/EP European Patent Office p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk Netherlands Telephone No. (+31-70)340-2040 Facsimile No. (+31-70)340-3016		Authorized officer Heck, Georg Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2021/069740

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
EP	2095832	A1	02 September 2009	AU	2009218841	A1	03 September 2009
				BR	PI0908339	A2	04 August 2015
				CA	2716807	A1	03 September 2009
				CN	101959543	A	26 January 2011
				DK	2259808	T3	23 January 2017
				DK	3097929	T3	24 February 2020
				EP	2095832	A1	02 September 2009
				EP	2259808	A2	15 December 2010
				EP	3097929	A1	30 November 2016
				EP	3653235	A1	20 May 2020
				ES	2608756	T3	12 April 2017
				ES	2772924	T3	08 July 2020
				HR	P20200346	T1	12 June 2020
				HU	E048940	T2	28 September 2020
				JP	5611842	B2	22 October 2014
				JP	2011514413	A	06 May 2011
				KR	20100117627	A	03 November 2010
				LT	3097929	T	10 April 2020
				PL	3097929	T3	29 June 2020
				PT	3097929	T	06 March 2020
SI	3097929	T1	30 April 2020				
US	2009221071	A1	03 September 2009				
US	2015166715	A1	18 June 2015				
US	2020223973	A1	16 July 2020				
WO	2009106245	A2	03 September 2009				
<hr/>							
US	2005054771	A1	10 March 2005	AU	2003277160	A1	19 April 2004
				EP	1556060	A1	27 July 2005
				US	2003119985	A1	26 June 2003
				US	2005054771	A1	10 March 2005
				US	2010233246	A1	16 September 2010
				WO	2004028547	A1	08 April 2004

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. A61L31/04 A61L24/04
 ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 A61L

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 2 095 832 A1 (BAYER MATERIALSCIENCE AG [DE]) 2. September 2009 (2009-09-02) Seite 2, Absatz 14 Ansprüche 1, 12	1-16
X	US 2005/054771 A1 (SEHL LOUIS C [US] ET AL) 10. März 2005 (2005-03-10) Seite 2, Absatz 17 Ansprüche 1, 5	1-16



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Oktober 2021

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20/10/2021

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Heck, Georg

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2021/069740

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
EP 2095832	A1	02-09-2009	AU 2009218841 A1	03-09-2009
			BR PI0908339 A2	04-08-2015
			CA 2716807 A1	03-09-2009
			CN 101959543 A	26-01-2011
			DK 2259808 T3	23-01-2017
			DK 3097929 T3	24-02-2020
			EP 2095832 A1	02-09-2009
			EP 2259808 A2	15-12-2010
			EP 3097929 A1	30-11-2016
			EP 3653235 A1	20-05-2020
			ES 2608756 T3	12-04-2017
			ES 2772924 T3	08-07-2020
			HR P20200346 T1	12-06-2020
			HU E048940 T2	28-09-2020
			JP 5611842 B2	22-10-2014
			JP 2011514413 A	06-05-2011
			KR 20100117627 A	03-11-2010
			LT 3097929 T	10-04-2020
			PL 3097929 T3	29-06-2020
			PT 3097929 T	06-03-2020
			SI 3097929 T1	30-04-2020
			US 2009221071 A1	03-09-2009
			US 2015166715 A1	18-06-2015
			US 2020223973 A1	16-07-2020
			WO 2009106245 A2	03-09-2009
-----	-----	-----	-----	
US 2005054771	A1	10-03-2005	AU 2003277160 A1	19-04-2004
			EP 1556060 A1	27-07-2005
			US 2003119985 A1	26-06-2003
			US 2005054771 A1	10-03-2005
			US 2010233246 A1	16-09-2010
			WO 2004028547 A1	08-04-2004
-----	-----	-----	-----	