



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 09 464 T2 2006.05.04**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 317 294 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 09 464.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/24128**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 961 846.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/009785**

(86) PCT-Anmeldetag: **02.08.2001**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **07.02.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.06.2003**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **16.03.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.05.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61L 24/04 (2006.01)**  
**C09J 4/00 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:  
**630437 02.08.2000 US**

(73) Patentinhaber:  
**Closure Medical Corp., Raleigh, N.C., US**

(74) Vertreter:  
**Witte, Weller & Partner, 70178 Stuttgart**

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

(72) Erfinder:  
**JONN, Y., Jerry, Raleigh, US; BOBO, John,  
Raleigh, US; QUINTERO, Julian, Raleigh, US;  
MOSELEY, P., Jon, Arlington, US; BURNS, D.,  
Dennis, Raleigh, US**

(54) Bezeichnung: **RESORBIERBARE KLEBSTOFFZUSAMMENSETZUNGEN**

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

## 1. Gebiet der Erfindung

**[0001]** Die Erfindung betrifft Monomer- und Polymerklebstoff- und -dichtungszusammensetzungen und betrifft ferner deren Herstellung und Verwendung für industrielle und medizinische Anwendungen.

## 2. Stand der Technik

**[0002]** Monomer- und Polymerklebstoffe werden sowohl bei industriellen (einschließlich Haushalt) als auch bei medizinischen Anwendungen verwendet. Diese Klebstoffe umfassen die 1,1-disubstituierten Ethylenmonomere und 1,1-disubstituierten Ethylenpolymere, wie die  $\alpha$ -Cyanoacrylate. Seit der Entdeckung der klebenden Eigenschaften solcher Monomere und Polymere, haben diese aufgrund der Geschwindigkeit mit der sie aushärten, der Festigkeit der resultierenden gebildeten Verbindung und deren relativ einfachen Anwendbarkeit eine breite Verwendung gefunden. Diese Eigenschaften haben  $\alpha$ -Cyanoacrylat-Klebstoffe für eine Vielzahl Anwendungen, wie dem Verbinden von Kunststoffen, Kautschuken, Glas, Metallen, Holz und neuerdings biologischen Geweben, zur ersten Wahl gemacht.

**[0003]** Medizinische Anwendungen der 1,1-disubstituierten Ethylen-Klebstoffzusammensetzungen umfassen das Folgende, nämlich sowohl eine Verwendung als eine Alternative zu bzw. zusätzlich zu chirurgischen Nähten und Klammern beim Schließen von Wunden als auch eine Verwendung zum Abdecken und Schützen von Oberflächenwunden, wie Risswunden, Abschürfungen, Verbrennungen, Stomatitis, Entzündungen und anderen Oberflächenwunden. Wenn ein Klebstoff dieser Art eingesetzt wird, wird dieser für gewöhnlich in seiner monomeren Form eingesetzt, und die resultierende Polymerisation führt zu der gewünschten Klebstoffverbindung.

**[0004]** Zum Beispiel sind polymerisationsfähige 1,1-disubstituierte Ethylenmonomere und Klebstoffzusammensetzungen, die diese Monomere aufweisen, im US-Patent Nr. 5,328,687 für Leung et al. offenbart. Geeignete Verfahren für die Anwendung dieser Zusammensetzungen auf Trägermaterialien und insbesondere in medizinischen Anwendungen, sind zum Beispiel in den US-Patenten Nr. 5,928,611; 5,582,834; 5,575,997; und 5,624,669; alle für Leung et al., beschrieben.

**[0005]** Einige monomere  $\alpha$ -Cyanoacrylate sind extrem reaktiv, und polymerisieren schnell in der Gegenwart von selbst kleinsten Mengen eines Initiators, einschließlich der in der Luft oder an feuchten Oberflächen, wie tierischem Gewebe, anwesenden Feuchtigkeit. Monomere von  $\alpha$ -Cyanoacrylaten sind anionisch polymerisierbar oder durch freie Radikale, Zwitterionen oder Ionenpaare polymerisierbar, um Polymere zu bilden. Ist die Polymerisation einmal initiiert worden, kann die Aushärtungsrate, abhängig von der Wahl des Monomers, sehr schnell bis sehr langsam sein.

**[0006]** Jedoch polymerisieren nicht alle Cyanoacrylate mit derselben Rate; und daher sind verschiedene Initiatoren zu Cyanoacrylaten zugesetzt worden, um die Polymerisation zu induzieren. Zum Beispiel offenbart jedes der US-Patente Nr. 5,928,611 für Leung; 5,902,443 für Kanakubo et al.; 4,460,759 für Robins; 4,378,213 für Severy; 5,066,743 und 4,979,993 für Okamoto et al.; 5,262,200 für Puder et al.; 4,012,402 und 3,903,055 für Buck; und 3,940,362 für Overhults, Cyanoacrylatmonomere, die durch den Zusatz verschiedener Initiatoren polymerisiert wurden. Die Zusammensetzungen sind jedoch auf Katalysereaktionen gerichtet, die nur eine geringe Anregung oder eine geringe Initiation benötigen, um stattzufinden. US-Patent Nr. 5,079,098 für Liu spricht ebenfalls die Zugabe von Initiatoren zu Cyanoacrylaten an, aber nur zu dem Zweck eine verstärkte Bindung zu fördern.

**[0007]** US-Patent Nr. 5,928,611 für Leung offenbart breit 1,1-disubstituierte Ethylenmonomere mit einer großen Anzahl möglicher Substituentengruppen. Die Offenbarung konzentriert sich auf  $\alpha$ -Cyanoacrylate, mit einer alternativen Darstellung von Estercyanoacrylaten mit einer organischen Substituentengruppe. Jedoch ergibt die Offenbarung nicht genau einzelne Eigenschaften, wie eine Absorbierbarkeit, die einzelne Cyanoacrylate aufweisen. Die Offenbarung zeigt nicht an, welche Initiatoren mit welchen Cyanoacrylaten gut wirken. Nicht alle Cyanoacrylate wirken mit allen Initiatoren gut. Die Offenbarung ergibt auch nicht Absorptionsraten oder die Auswirkung der Auswahl von Initiatoren auf die Eigenschaften, die die Cyanoacrylate bzw. Polymerisationsprodukte hiervon aufweisen.

**[0008]** US-Patent Nr. 3,995,641 für Kronenthal et al. offenbart absorbierbare Carbalkoxyalkyl-2-cyanoacrylate. Die Offenbarung erörtert nicht die Verwendung von Initiatoren, sondern zeigt vielmehr an, dass Blut und andere Körperflüssigkeiten die Monomere polymerisieren. Auch diese Offenbarung spricht nicht die Auswirkung der Auswahl von Initiatoren auf die Eigenschaften an, die Cyanoacrylate bzw. Polymerisationsprodukte hiervon aufweisen.

**[0009]** Absorbierbare Klebstoffe weisen gegenüber nicht absorbierbaren Klebstoffen unter einigen Umständen, insbesondere bei einigen medizinischen Anwendungen, zusätzliche Vorteile auf. Jedoch weisen einige absorbierbare Cyanoacrylat-Klebstoffzusammensetzungen besonders langsame Reaktionskinetiken auf, die ihren praktischen Wert als chirurgische Klebstoffe einschränken. Deshalb besteht immer noch ein Bedarf nach einer Klebstoffzusammensetzung, die eine Absorbierbarkeit und eine schnelle Aushärtungsrate, ausreichend für medizinische Anwendungen, kombiniert.

**[0010]** Zusätzlich zu den verschiedenen Monomerzusammensetzungen, die für medizinische und chirurgische Zwecke eingesetzt werden können, ist ein Abbau des resultierenden gebildeten Polymerfilms oftmals ein Anliegen. Bisher ist es schwierig gewesen, Abbauraten und andere chemische Eigenschaften des Polymerfilms genau einzustellen. Deshalb besteht immer noch ein Bedarf nach einer Klebstoffzusammensetzung, die es erlaubt, die Abbaurate und andere Eigenschaften maßzuschneidern, um einer bestimmten gewünschten Verwendung zu entsprechen.

**[0011]** Einige Anstrengungen wurden auf diesem Gebiet unternommen, um absorbierbare Cyanoacrylat-Polymermaterialien herzustellen. Zum Beispiel offenbart US-Patent Nr. 6,224,622 bioabsorbierbare Gewebeklebstoffe auf Cyanoacrylatbasis, die bioabsorbierbare Copolymere enthalten. Die Copolymere sind bevorzugt abgeleitet von  $\epsilon$ -Caprolacton-, Lactid- und Glycolid-Monomeren bzw. von Butyl-2-cyanoacrylat-, Glycolid-, Lactid- und  $\epsilon$ -Caprolacton-Monomeren. Die Klebstoffe sind dahingehend beschrieben, dass diese eine erhöhte Bioabbaubarkeit, eine erhöhte Viskosität und eine erhöhte Biestsamkeit aufzuweisen. Die Klebstoffe sind nützlich für das Verschließen von Wunden und von Inzisionen, und für Medizinprodukte, einschließlich von Implantaten. Der Klebstoff kann ein Cyanoacrylatmonomer bzw. eine Mischung von Cyanoacrylatmonomeren umfassen, wobei das Cyanoacrylatmonomer bzw. die Cyanoacrylatmonomere ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkyl-2-cyanoacrylat, Alkenyl-2-cyanoacrylat, Alkoxyalkyl-2-cyanoacrylat und Carbalkoxyalkyl-2-cyanoacrylat, und wobei die Alkylgruppe des Cyanoacrylatmonomers 1 bis 16 Kohlenstoffatome aufweist.

**[0012]** Die WO 00/72761 offenbart ebenfalls Mischungen absorbierbarer Materialien, die Glycolid, Lactid, Caprolacton, Dioxanon, Trimethylencarbonat, Alkylenglycole, und Esteramide mit Cyanoacrylat umfassen. Die Mischung der Materialien ist als absorbierbar beschrieben und schafft Biestsamkeit und klebende Eigenschaften, wobei eine akzeptable Viskosität und Aushärtungszeit beibehalten sind.

**[0013]** Die EP-A-096563 offenbart eine Klebstoffzusammensetzung, die zumindest ein Monomer aufweist, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus Alkylestercyanoacrylaten und die Verwendung von Benzalkoniumchlorid sowohl als Medikament als auch als Polymerisationsinhibitor, wobei diese Zusammensetzung auch zwei Gasphasen aufweist, mit einem anionischen Stabilisierer für die Gasphase und einem anionischen Stabilisierer für die flüssige Phase. Die Monomerzusammensetzung, die nur nach Einsatz auf einer Wunde polymerisiert, kann sterilisiert werden, ohne dass inakzeptable Grade der Polymerisation stattfinden und schafft eine ein steriles Monomer enthaltende Klebstoffzusammensetzung, die eine verbesserte Haltbarkeit und ein hohes Monomer zu Polymerverhältnis aufweist.

**[0014]** Die EP-A-0374252 offenbart auch die Verwendung von Alkylcyanoacrylaten als Monomer-Klebstoffzusammensetzungen, wobei solche Zusammensetzungen hämostatisch sind und mit Hilfe einer endoskopischen Kanüle in die blutende Stelle injiziert werden können, bevor sie schnell polymerisieren, um die Läsion dauerhaft abzudichten.

**[0015]** Die WO 97 31598A offenbart eine biokompatible monomere Klebstoffzusammensetzung, die Folgendes aufweist, nämlich Alkylestercyanoacrylate und zumindest zwei unterschiedliche Monomere und ein säurestabilisierendes Mittel und wahlweise einen Formaldehydfänger, um die Toxizität zu verringern. Die Zusammensetzung wird verwendet um Gewebe miteinander zu verbinden und als Dichtungsmittel, um eine Blutung zu verlangsamen bzw. zu verhindern oder zum Abdecken offener Wunden.

#### ZUSAMMENFASSENDER DARSTELLUNG DER ERFINDUNG

**[0016]** Die vorliegende Erfindung in deren Ausgestaltungen basiert auf einer Unterklasse von Cyanoacryla-

ten, den Alkylestercyanoacrylaten, die außergewöhnliche Klebstoffeigenschaften aufweisen und die zusätzlich minimal toxisch bis nicht toxisch als auch durch lebende Organismen absorbierbar sind. Vorteile der biokompatiblen Klebstoffe der Erfindung umfassen die Leichtigkeit und die Schnelligkeit der Anwendung, die begleitet werden kann durch eine Inhibierung mikrobiellen Wachstums und geringerer Kosten als der von Nahtmaterial oder Klammern. Die vorliegende Erfindung schafft ein Verfahren zur Behandlung von lebendem Gewebe, wobei das Verfahren die Anwendung einer biokompatiblen Klebstoffzusammensetzung auf lebendes Gewebe aufweist, wobei die biokompatible Klebstoffzusammensetzung zumindest ein Alkylestercyanoacrylatmonomer und einen Polymerisationsinitiator oder Polymerisationsbeschleuniger aufweist, und wobei der Polymerisationsinitiator oder Polymerisationsbeschleuniger ein quaternäres Amin ist. Die Kombination eines Alkylestercyanoacrylates und eines quaternärenamins schafft wünschenswerte Reaktionskinetiken in Verbindung mit der Absorbierbarkeit.

**[0017]** In einer weiteren Ausgestaltung schafft die vorliegende Erfindung eine biokompatible Klebstoffzusammensetzung, die ein Gemisch von zumindest zwei unterschiedlichen Monomerarten aufweist, wobei eine Monomerart ein Polymer herstellt, das absorbierbarer ist als ein durch die andere Monomerart hergestelltes Polymer, wenn diese alleine verwendet wird. Die Zusammensetzung kann in einem Verfahren zur Behandlung lebenden Gewebes verwendet werden, wobei das Verfahren die Anwendung der biokompatiblen Klebstoffzusammensetzung auf lebendes Gewebe aufweist, und es der Zusammensetzung erlaubt zu polymerisieren. Die Kombination einer schneller absorbierenden Monomerart und einer nicht absorbierbaren (oder weniger absorbierbaren oder langsamer absorbierenden) Monomerart, erlaubt ein Einstellen und Maßschneidern der Abbaurate des daraus resultierend gebildeten Polymers.

**[0018]** Im Sinne dieser Erfindung bedeuten die Begriffe „absorbierbar“ oder „absorbierbarer Klebstoff“ oder Varianten davon, die Fähigkeit eines gewebekompatiblen Materials sich einige Zeit nach der Implantation zu Produkten abzubauen oder biologisch abzubauen, die aus dem Körper entfernt oder darin metabolisiert werden. Somit bedeutet Absorbierbarkeit, wie hierin verwendet, dass der polymerisierte Klebstoff fähig ist, entweder völlig oder teilweise, durch ein Gewebe nach Anwendung des Klebstoffes absorbiert zu werden. Ebenso bedeuten die Begriffe „nicht absorbierbar“ oder „nicht absorbierbarer Klebstoff“ oder Varianten davon, vollständig oder im Wesentlichen außer Stande zu sein, entweder völlig oder teilweise, durch Gewebe nach Anwendung des Klebstoffes absorbiert zu werden. Darüber hinaus werden relative Begriffe wie „schneller absorbierend“ und „langsamer absorbierend“ relativ zu zwei Monomerarten verwendet, um anzuzeigen, dass ein Polymer, das durch die eine Monomerart hergestellt wird, schneller (oder langsamer) absorbiert wird als ein Polymer, das durch die andere Monomerart gebildet wird.

**[0019]** Für den Zweck dieser Erfindung bedeutet der Begriff „im Wesentlichen absorbiert“ zumindest 90% absorbiert innerhalb von etwa drei Jahren. Ebenso bedeutet der Begriff „im Wesentlichen nicht absorbiert“ höchstens 20% absorbiert innerhalb von drei Jahren.

**[0020]** Im Sinne dieser Erfindung bezieht sich der Begriff „biokompatibel“ auf ein Material, das für ein Medizinprodukt geeignet ist und das dessen Erfordernisse erfüllt, wobei dieses Medizinprodukt entweder für lang- oder kurzzeitige Implantate oder für nicht implantierbare Anwendungen verwendet wird, so dass, wenn dieses Medizinprodukt in eine vorgesehene Umgebung implantiert oder in einer vorgesehenen Umgebung eingesetzt wird, das Material für die benötigte Zeit den vorgesehenen Zweck erfüllt ohne eine inakzeptable Antwort hervorzurufen.

**[0021]** Langzeitige Implantate sind als Gegenstände definiert, die für mehr als 30 Tage implantiert werden.

**[0022]** Die vorliegende Erfindung schafft auch ein Kit das eine verkaufsfertige Packung aufweist, die Folgendes aufweist, nämlich einen ersten Behälter, der zumindest ein Alkylestercyanoacrylatmonomer enthält; und einen Polymerisationsinitiator oder Polymerisationsbeschleuniger, wobei der Polymerisationsinitiator oder Polymerisationsbeschleuniger zum Beispiel ein quaternäres Amin sein kann. In einer alternativen Ausgestaltung kann das Kit eine verkaufsfertige Packung aufweisen, die Folgendes aufweist, nämlich einen ersten Behälter, der eine erste Monomerart aufweist, und einen zweiten Behälter, der eine zweite Monomerart aufweist mit einer Polymerabsorptionsrate, die zu einer Polymerabsorptionsrate der ersten Monomerart unterschiedlich ist. Alternativ können die erste und die zweite Monomerart in dem gleichen Behälter enthalten sein. Das Kit kann auch, falls gewünscht, einen dritten Behälter aufweisen, wobei dieser dritte Behälter einen Polymerisationsinitiator oder Polymerisationsbeschleuniger enthält.

**[0023]** Die vorliegende Erfindung schafft auch ein Verfahren zur Behandlung lebenden Gewebes, wobei das Verfahren die Anwendung einer biokompatiblen Klebstoffzusammensetzung auf lebendes Gewebe aufweist.

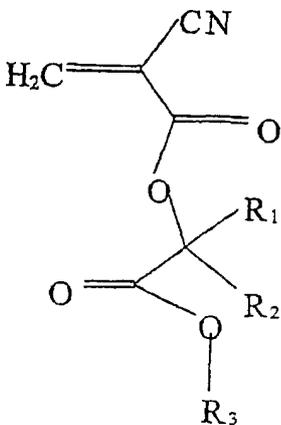
Wie oben beschrieben, kann die biokompatible Klebstoffzusammensetzung eine Zusammensetzung sein, die Folgendes aufweist, nämlich einen Polymerisationsinitiator oder Polymerisationsbeschleuniger und zumindest ein Alkylestercyanoacrylat wie ein Butyllactoylcyanoacrylatmonomer oder ein Butylglycoloylcyanoacrylatmonomer. Alternativ kann die biokompatible Klebstoffzusammensetzung eine Zusammensetzung sein, die ein Gemisch von zumindest zwei unterschiedlichen Monomerarten aufweist, wobei die eine Monomerart ein Polymer herstellt, das schneller absorbierend ist als ein durch die andere Monomerart hergestelltes Polymer.

#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSGESTALTUNGEN

**[0024]** Absorbierbare Cyanoacrylate finden breite Anwendung zum Verschließen und hämostatischem Abdichten von Wunden oder Ähnlichem in verschiedenen lebenden Gewebe, wobei dies innere Organe und Blutgefäße umfasst aber nicht darauf beschränkt ist. Diese absorbierbaren Formulierungen können auf das Innere oder das Äußere verschiedener Organe und Gewebe eingesetzt werden.

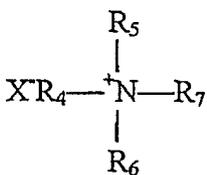
**[0025]** Klebstoffe der vorliegenden Erfindung sind biokompatibel und auf das Innere oder auf das Äußere von lebendem Gewebe aufgebracht werden.

**[0026]** Die vorliegende Erfindung schafft in Ausgestaltungen zumindest ein Alkylestercyanoacrylatmonomer, das die nachfolgende Formel aufweist



in der  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander H, eine geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe sind, oder untereinander zu einer cyclischen Alkylgruppe verbunden sind, und  $R_3$  eine geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist.

**[0027]** Die vorliegende Erfindung schafft auch die Verwendung von quaternären Aminpolymerisationsinitiatoren oder Polymerisationsbeschleunigern wie quaternären Aminen, mit den Monomeren die die nachfolgende Formel aufweisen,



in der  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_7$  jeweils unabhängig voneinander H, oder eine substituierte oder unsubstituierte geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist, ein substituiertes oder unsubstituiertes aromatisches Ring ist, eine substituierte oder unsubstituierte Alkylgruppe ist, oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder aromatische Gruppe ist, die ein oder mehrere Heteroatomfunktionalitäten aufweist wie Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff, etc.; und  $X^-$  ein Anion ist wie ein Halogenid, z.B. Chlorid, Bromid, oder Fluorid, oder Hydroxyl; wobei geeignete quaternäre Amininitiatoren Folgendes umfassen, aber nicht beschränkt sind auf Domiphenbromid, Butrylcholinchlorid, Benzalkoniumbromid und Acetylcholinchlorid.

**[0028]** Die vorliegende Erfindung schafft ein Verfahren zur Behandlung lebenden Gewebes, wobei das Verfahren die Anwendung einer biokompatiblen Klebstoffzusammensetzung auf lebendes Gewebe aufweist, wobei die Klebstoffzusammensetzung zumindest ein Alkylestercyanoacrylatmonomer und einen Polymerisationsinitiator oder Polymerisationsbeschleuniger aufweist, wobei der Polymerisationsinitiator oder Polymerisationsbeschleuniger ein quaternäres Amin ist. Die vorliegende Erfindung schafft auch ein Verfahren zur Behandlung

lebenden Gewebes, wobei das Verfahren die Anwendung einer biokompatiblen Klebstoffzusammensetzung auf lebendes Gewebe aufweist, wobei die Klebstoffzusammensetzung zumindest zwei unterschiedliche Monomerarten aufweist, wobei die unterschiedlichen Monomerarten unterschiedliche Absorptionsraten oder Abbauraten aufweisen, wobei die Zusammensetzung wahlweise eingesetzt wird mit oder vor oder nach der Anwendung eines geeigneten Polymerisationsinitiators oder Polymerisationsbeschleunigers. In den Ausgestaltungen ist eine der Monomerarten bevorzugt ein Alkylestercyanoacrylatmonomer und die andere Monomerart ist ein anderes Cyanoacrylatmonomer als ein Alkylestercyanoacrylat bzw. ein Alkylethercyanoacrylat, wie ein  $\alpha$ -Cyanoacrylatmonomer.

**[0029]** Bevorzugte Monomerzusammensetzungen der vorliegenden Erfindung und daraus gebildete Polymere sind nützlich als Gewebeklebstoffe, als Abdichtung zur Verhinderung einer Blutung oder zum Abdecken offener Wunden und in anderen biomedizinischen Anwendungen. Sie finden zum Beispiel Verwendung in der Verhinderung eines Auslaufens von Körperflüssigkeiten, beim Zusammenfügen von Gewebe, bei der Apposition chirurgisch eingeschnittener oder traumatisch aufgerissener Gewebe; zum Unterdrücken des Blutausflusses aus Wunden; bei der Medikamentenzuführung; beim Verbinden von Verbrennungen, beim Verbinden von Hautwunden oder anderer oberflächlicher oder tiefergehender Wunden von Gewebeerflächen (wie Abschürfungen, gereizter oder wundgeriebener Haut und/oder Stomatitis) und zur Unterstützung der Versorgung und des Nachwachsens lebenden Gewebes. Monomerzusammensetzungen der vorliegenden Erfindung und daraus gebildete Polymere finden breite Anwendung zum Abdichten von Wunden in verschiedenem lebendem Gewebe und inneren Organen und kann zum Beispiel an dem Inneren oder dem Äußeren verschiedener Organe oder Gewebe eingesetzt werden. Monomerzusammensetzungen der vorliegenden Erfindung und daraus gebildete Polymere sind auch in Industrie- und Haushaltsanwendungen nützlich, zum Beispiel beim Verbinden von Kautschuken, Kunststoffen, Holz, Verbundwerkstoffen, Gewebestoffen und anderen natürlichen oder synthetischen Materialien.

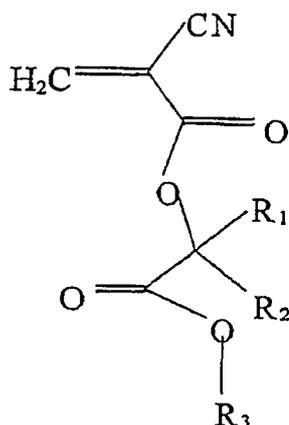
**[0030]** Monomere, die in dieser Erfindung verwendet werden können, sind leicht polymerisierbar, zum Beispiel sind sie anionisch polymerisierbar oder durch freie Radikale, oder sie sind durch Zwitterionen oder Ionenpaare polymerisierbar, um Polymere zu bilden. Einige dieser Monomere sind zum Beispiel in US-Patent Nr. 5,328,687 für Leung et al. offenbart.

**[0031]** Alkylestercyanoacrylate können gemäß dem im US-Patent Nr. 3,995,641 für Kronenthal et al. beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Bei dem Kronenthal et al. Verfahren werden solche Cyanoacrylatmonomere durch zur Reaktion bringen eines Alkylesters einer  $\alpha$ -Cyanoacrylsäure mit einem cyclischen 1,3-Dien hergestellt, um ein Diels-Alder-Addukt zu bilden, das dann einer alkalischen Hydrolyse unterzogen wird, gefolgt von einer Ansäuerung, um das korrespondierende  $\alpha$ -Cyanoacrylsäure-Addukt zu bilden. Das  $\alpha$ -Cyanoacrylsäure-Addukt wird bevorzugt durch ein Alkylbromacetat verestert, um das korrespondierende Carbalkoxymethyl- $\alpha$ -cyanoacrylat-Addukt zu erhalten. Alternativ kann das  $\alpha$ -Cyanoacrylsäure-Addukt durch Reaktion mit Thionylchlorid in das  $\alpha$ -Cyanoacrylylhalogenid überführt werden. Das  $\alpha$ -Cyanoacrylylhalogenid-Addukt wird dann mit einem Alkylhydroxyacetat oder einem methylsubstituierten Alkylhydroxyacetat zur Reaktion gebracht, um das korrespondierende Carbalkoxymethyl- $\alpha$ -cyanoacrylat-Addukt bzw. das Carbalkoxyalkyl- $\alpha$ -cyanoacrylat-Addukt zu erhalten. Die cyclische 1,3-Dien-Schutzgruppe wird schlussendlich entfernt und das Carbalkoxymethyl- $\alpha$ -cyanoacrylat-Addukt oder das Carbalkoxyalkyl- $\alpha$ -cyanoacrylat-Addukt wird durch Erhitzen des Addukts in der Anwesenheit eines leichten Überschusses von Maleinsäureanhydrid in das korrespondierende Carbalkoxyalkyl- $\alpha$ -cyanoacrylat überführt.

**[0032]** Alkylestercyanoacrylate können auch durch die Knoevenagel-Reaktion eines Alkylcyanoacetats bzw. eines Alkylestercyanoacetats mit Paraformaldehyd hergestellt werden. Dies führt zu einem Cyanoacrylatoligomer. Nachfolgendes thermisches Cracken des Oligomers resultiert in der Bildung eines Cyanoacrylatmonomers. Nach weiterer Destillation kann ein Cyanoacrylatmonomer mit hoher Reinheit (größer als 95%, bevorzugt größer als 99% und bevorzugter größer als 99,8%) erhalten werden.

**[0033]** Monomere, die mit einem geringen Gehalt an Feuchtigkeit und im Wesentlichen frei von Verunreinigungen hergestellt sind (zum Beispiel nach chirurgischem Grad), sind für eine biomedizinische Verwendung bevorzugt. Monomere, die für industrielle Zwecke verwendet werden, müssen nicht diese Reinheit aufweisen.

**[0034]** Bevorzugte Alkylestercyanoacrylatmonomere weisen die nachfolgende Formel auf

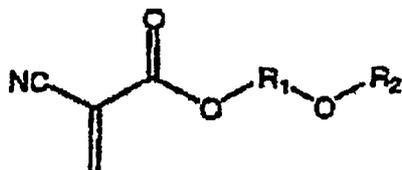


( I )

in der  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander H, eine geradkettige verzweigte oder cyclische Alkylgruppe sind, oder untereinander zu einer cyclischen Alkylgruppe verbunden sind, und  $R_3$  eine geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist. Bevorzugt ist  $R_1$  Wasserstoff oder eine  $C_1$ -,  $C_2$ - oder  $C_3$ -Alkylgruppe, wie Methyl bzw. Ethyl; ist  $R_2$  Wasserstoff oder eine  $C_1$ -,  $C_2$ - oder  $C_3$ -Alkylgruppe, wie Methyl bzw. Ethyl; und ist  $R_3$  eine  $C_1$ - $C_{16}$ -Alkylgruppe, bevorzugter eine  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkylgruppe wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl oder Decyl und sogar noch bevorzugter eine  $C_2$ -,  $C_3$ - oder  $C_4$ -Alkylgruppe.

**[0035]** Beispiele bevorzugter Alkylestercyanoacrylate umfassen das Folgende, ohne darauf beschränkt zu sein, nämlich Butyllactoylcycanoacrylat (BLCA), Butylglycoloylcycanoacrylat (BGCA), Isopropylglycoloylcycanoacrylat (IPGCA), Ethyllactoylcycanoacrylat (ELCA), und Ethylglycoloylcycanoacrylat (EGCA). BLCA kann durch die obige Formel (I) dargestellt werden, wobei  $R_1$  gleich Wasserstoff,  $R_2$  gleich Methyl und  $R_3$  gleich Butyl ist. BGCA kann durch die obige Formel (I) dargestellt werden, wobei  $R_1$  gleich H,  $R_2$  gleich H und  $R_3$  gleich Butyl ist. IPGCA kann durch die obige Formel (I) dargestellt werden, wobei  $R_1$  gleich H,  $R_2$  gleich H und  $R_3$  gleich Isopropyl ist. ELCA kann durch die obige Formel (I) dargestellt werden, wobei  $R_1$  gleich H,  $R_2$  gleich Methyl und  $R_3$  gleich Ethyl ist. EGCA kann durch die obige Formel (I) dargestellt werden, wobei  $R_1$  gleich H,  $R_2$  gleich H und  $R_3$  gleich Ethyl ist. Andere Cyanoacrylate, die in der vorliegenden Erfindung verwendbar sind, sind in US-Patent Nr. 3,995,641 für Kronenthal et al. offenbart.

**[0036]** Alternativ oder zusätzlich schafft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Alkylethercyanoacrylatmonomeren. Alkylethercyanoacrylate weisen die nachfolgende allgemeine Formel auf



( II )

bei der  $R_1$  eine geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe und  $R_2$  eine geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist. Bevorzugt ist  $R_1$  eine  $C_1$ -,  $C_2$ - oder  $C_3$ -Alkylgruppe, wie Methyl bzw. Ethyl; und ist  $R_2$  eine  $C_1$ - $C_{16}$ -Alkylgruppe, bevorzugter eine  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkylgruppe, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl oder Decyl, und sogar noch bevorzugter eine  $C_2$ -,  $C_3$ - oder  $C_4$ -Alkylgruppe.

**[0037]** Beispiele der bevorzugten Alkylethercyanoacrylate umfassen das Folgende, ohne darauf beschränkt zu sein, nämlich Isopropoxyethylcyanoacrylat (IPECA) und Methoxybutylcyanoacrylat (MBCA). IPECA kann durch die obige Formel (II) dargestellt werden, wobei  $R_1$  gleich Ethylen und  $R_2$  gleich Isopropyl ist. MBCA kann durch die obige Formel (II) dargestellt werden, wobei  $R_1$  gleich n-Butylen und  $R_2$  gleich Methyl ist.

**[0038]** Alkylester- und Alkylethercyanoacrylate sind wegen ihrer Absorbierbarkeit durch lebendes Gewebe und zugehörige Fluide für medizinische Anwendungen besonders nützlich. Gemäß der vorliegenden Erfindung, können 100% des polymerisierten und eingesetzten Cyanoacrylates in einem Zeitraum von weniger als 2 Jahren, wie annähernd 2-24 Monate, nach Anwendung des Klebstoffes auf lebendes Gewebe absorbiert werden. Alternativ kann die Absorptionsrate maßgeschneidert werden, um Absorptionsraten von zum Beispiel 3-18 Monaten zu schaffen, wobei 3-6 Monate, 6-12 Monate oder 12-18 Monate damit umfasst sind. Natürlich

ist die vorliegende Erfindung nicht genau auf eine Absorptionszeit beschränkt, da die gewünschte Absorptionszeit abhängig von den bestimmten Verwendungen und den beteiligten Geweben variieren kann. So kann zum Beispiel eine längere Absorptionszeit gewünscht sein, wenn die Klebstoffzusammensetzung auf harten Geweben eingesetzt wird, wie Knochen, aber es kann eine schnellere Absorptionszeit gewünscht sein, wenn die Klebstoffzusammensetzung auf weicheren Geweben eingesetzt wird.

**[0039]** Die Auswahl des Monomers beeinflusst die Absorptionsrate des resultierenden Polymers genauso wie die Polymerisationsrate des Monomers. Zwei oder mehrere unterschiedliche Monomere, die verschiedene Absorptions- und/oder Polymerisationsraten aufweisen, können in Kombination verwendet werden, um ein größeres Ausmaß der Steuerung über die Absorptionsrate des resultierenden Polymers, genauso wie die Polymerisationsrate des Monomers, zu schaffen. Daher liegt ein wichtiger Aspekt der Ausgestaltungen der Erfindung in der Auswahl des Monomers und des Initiators, um beides, die Polymerisationsrate und Absorptionsrate, innerhalb relativ enger und vorhersagbarer Bereiche zu steuern.

**[0040]** Gemäß nach Ausgestaltungen der vorliegenden Erfindung weist die Klebstoffzusammensetzung ein Gemisch monomerer Arten auf, wobei eine Monomerart absorbierbar und die andere Monomerart nicht absorbierbar ist, oder wobei beide Monomere absorbierbar sind, aber eine Monomerart eine größere Absorptions- oder Abbaurrate als die andere Monomerart aufweist. Bei der Verwendung zweier Monomerarten mit unterschiedlichen Absorptionsraten, ist es bevorzugt, dass die Absorptionsraten einen ausreichenden Unterschied aufweisen, so dass das Gemisch der zwei Monomeren eine dritte Absorptionsrate ergeben kann, die effektiv einen Unterschied zu den Absorptionsraten der zwei einzelnen Monomeren aufweist. So ist es zum Beispiel bevorzugt, dass die Absorptionsrate der schneller absorbierenden Monomerart zumindest 10% schneller sein soll als die Absorptionsrate der langsamer absorbierenden Monomerart. Bevorzugter soll die Absorptionsrate der schneller absorbierenden Monomerart zumindest 25% oder 50% schneller oder sogar 75% oder 100% schneller sein, als die Absorptionsrate der langsamer absorbierenden Monomerart. Gemäß der Ausgestaltungen ist die absorbierbare oder schneller absorbierende/abbauende Monomerart bevorzugt ein Alkylestercyanoacrylat oder Alkylethercyanoacrylat, während die nicht absorbierbare oder langsamer absorbierende/abbauende Monomerart nicht ein Alkylestercyanoacrylat oder Alkylethercyanoacrylat ist. Die nicht absorbierbare oder langsamer absorbierende/abbauende Monomerart kann zum Beispiel jegliche geeignete und biokompatible Monomerart sein, wie ein 1,1-disubstituiertes Ethylenmonomer, das Cyanoacrylate wie Alkyl- $\alpha$ -cyanoacrylate umfasst, ohne darauf beschränkt zu sein.

**[0041]** Noch genauer handelt es sich bei der nicht absorbierbaren oder langsamer absorbierenden/abbauenden Monomerart um ein polymerisierbares Monomer, das leicht polymerisierbar ist, zum Beispiel anionisch polymerisierbar oder durch freie Radikale oder durch Zweitterionen oder Ionenpaare polymerisierbar ist, um ein Polymer zu bilden. Derartige Monomere sind zum Beispiel offenbart in den US-Patenten Nr. 5,328,587 und 5,928,611 für Leung et al., der US-Patentanmeldung Seriennummer 09/430,177, eingereicht am 29. Oktober 1999 und der US-Patentanmeldung Seriennummer 09/471,392, eingereicht am 23. Dezember 1999.

**[0042]** Bevorzugte Monomere umfassen 1,1-disubstituierte Ethylenmonomere wie  $\alpha$ -Cyanoacrylate, wobei dies Alkyl- $\alpha$ -cyanoacrylate umfasst, ohne darauf beschränkt zu sein, die eine Alkylkettenlänge von etwa 1 bis etwa 20 oder mehr Kohlenstoffatomen aufweisen, bevorzugt von etwa 2 bis etwa 12 oder mehr und bevorzugter von etwa 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispiele derartiger geeigneter Monomere umfassen also, ohne darauf beschränkt zu sein, Alkyl- $\alpha$ -cyanoacrylate wie Octyl- (wie 2-Octyl-), Hexyl-, und Butyl- $\alpha$ -cyanoacrylate.

**[0043]** In den Ausgestaltungen können die betreffenden Monomerarten in jeglichem geeigneten Verhältnis gemischt sein, um die gewünschte Abbaurrate des endgültigen Polymermaterials zu schaffen. So können zum Beispiel geeignete Mischungsverhältnisse irgendwo im einem Bereich von etwa 1:99 oder von etwa 10:90 bis hin zu etwa 90:10 oder etwa 99:1 liegen, angegeben in Gewichtsanteilen des schneller absorbierenden Monomers zu Gewichtsanteilen des nicht absorbierbaren oder langsamer absorbierenden Monomers. Bevorzugte Verhältnisse liegen in einem Bereich von etwa 15:85 bis zu etwa 85:15 oder von etwa 25:75 bis zu etwa 75:25. Eine gewünschte Abbaurrate kann zum Beispiel dadurch erhalten werden, dass schneller absorbierende Monomerarten und nicht absorbierbare oder langsamer absorbierende Monomerarten in einem Gewichtsverhältnis von etwa 50:50 gemischt werden. In Ausgestaltungen kann eine geeignete Zusammensetzung erhalten werden, in dem schneller absorbierende Monomerarten und nicht absorbierbare oder langsamer absorbierende Monomerarten in einem Gewichtsverhältnis von etwa 40:60 bis zu etwa 60:40 gemischt werden. Diese Verhältnisse sind besonders vorteilhaft, um ein gewünschtes Gleichgewicht zwischen den relativ hohen Abbauraten der Alkylestercyanoacrylate und den relativ niedrigen Abbauraten anderer Monomerarten, wie Alkyl- $\alpha$ -cyanoacrylaten, zu erreichen. Jedoch sind diese Verhältnisse und die vorliegende Erfindung in keiner Weise auf derartige Kombinationen beschränkt.

**[0044]** Geeignete Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung können zum Beispiel dadurch hergestellt werden, dass geeignete Mengen von 2-Octyl- $\alpha$ -cyanoacrylat mit einer der nachfolgenden Substanzen gemischt werden, nämlich Butyllactoylcycanoacrylat (BLCA), Butylglycoloylcycanoacrylat (BGCA), Isopropylglycoloylcycanoacrylat (IPGCA), Ethyllactoylcycanoacrylat (ELCA), und Ethylglycoloylcycanoacrylat (EGCA). Bevorzugt liegen solche Gemische im Bereich von etwa 75:25 bis etwa 25:75 anteilig nach Gewicht, wie von etwa 60:40 bis etwa 40:60 anteilig nach Gewicht.

**[0045]** Zusätzlich, obwohl die obige Erörterung hinsichtlich einer Zusammensetzung geführt ist die nur zwei unterschiedliche Monomerarten enthält, ist die vorliegende Erfindung nicht auf eine solche Ausgestaltung beschränkt. Vielmehr kann die Monomerzusammensetzung, wie gewünscht, zwei oder mehrere unterschiedliche Monomerarten aufweisen, um eine weitere Steuerung der Absorptions-/Abbauraten und andere Eigenschaften des daraus erhaltenen Polymers zu schaffen. So kann die Zusammensetzung zum Beispiel zwei, drei, vier, fünf oder sogar mehr unterschiedliche Monomerarten umfassen. Werden darüber hinaus mehr als zwei Monomerarten verwendet, müssen die verschiedenen Monomerarten nicht alle unterschiedliche Absorptions-/Abbauraten aufweisen, obwohl es bevorzugt ist, dass die einzelnen Monomerarten zumindest zwei unterschiedliche Absorptions-/Abbauraten aufweisen.

**[0046]** Einige Alkylestercycanoacrylatmonomere können aufgrund sperriger Alkylgruppen langsam reagieren, wobei dies ihre Anwendbarkeit als chirurgische Klebstoffe offensichtlich beschränkt. Sich selbst überlassen härten Alkylestercycanoacrylate in mehreren Stunden aus, oder härten in einigen Fällen nicht völlig aus. Um Probleme zu überwinden, die mit einer geringen Polymerisation der Monomere einhergehen, kann ein mit der Monomerzusammensetzung kompatibles Mittel verwendet werden, das die Polymerisation des Alkylestercycanoacrylatmonomers initiiert oder beschleunigt. Initiatoren und Beschleuniger, die besonders geeignet für die Verwendung mit Alkylestercycanoacrylaten sind, weisen eine schnelle Aushärtungsrate auf, während die Absorptionseigenschaften des Klebstoffes beibehalten werden. Alkylestercycanoacrylate, die durch einen geeigneten Initiator oder Beschleuniger angeregt werden auszuhärten, können dazu gebracht werden in der Kürze von einigen wenigen Sekunden bis hin zu einigen wenigen Minuten auszuhärten. Die Aushärtungsrate kann durch die Auswahl einer Menge oder einer Konzentration eines Initiators oder Beschleunigers, der dem Cyanoacrylat zugesetzt wurde, genau kontrolliert werden und kann also durch einen erfahrenen Fachmann angesichts der vorliegenden Offenbarung leicht kontrolliert werden. Ein geeigneter Initiator weist eine gleichmäßige kontrollierbare vollständige Polymerisation des Monomers auf, so dass die Polymerisation des Monomers dazu gebracht werden kann, in der für die bestimmte Anwendung gewünschten Zeit abzulaufen. Aus solchen Gründen sind quaternäre Amin-Initiatoren oder quaternäre Amin-Beschleuniger mit Alkylestercycanoacrylatmonomeren besonders wünschenswert.

**[0047]** Der Initiator oder Beschleuniger kann in der Form eines Feststoffs, wie zum Beispiel eines Pulvers oder eines festen Films oder in der Form einer Flüssigkeit, wie zum Beispiel als ein viskoses oder kleisterartiges Material vorliegen. Der Initiator oder Beschleuniger kann auch eine Reihe von Additiven umfassen, wie zum Beispiel Tenside oder Emulgatoren. Der Initiator oder Beschleuniger ist bevorzugt in der Monomerzusammensetzung löslich und/oder weist zumindest ein Tensid auf oder ist zumindest durch ein Tensid begleitet, das in Ausgestaltungen hilft den Initiator oder Beschleuniger mit der Monomerzusammensetzung zu koeluvieren. In Ausgestaltungen kann das Tensid dabei helfen den Initiator oder Beschleuniger in der Monomerzusammensetzung zu dispergieren.

**[0048]** Der Initiator oder Beschleuniger kann vor der Monomerzusammensetzung auf dem Gewebe eingesetzt werden, oder kann direkt zu der Monomerzusammensetzung eingesetzt werden nachdem die Monomerzusammensetzung auf dem Gewebe eingesetzt worden ist. In Ausgestaltungen können der Initiator oder Beschleuniger mit der Monomerzusammensetzung kurz vor der Anwendung der Zusammensetzung auf das Gewebe zusammengebracht werden.

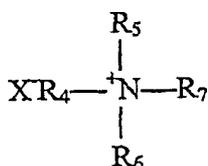
**[0049]** Die Auswahl eines Initiators oder Beschleunigers kann zusätzlich die Rate beeinflussen, mit der das polymerisierte Monomer durch lebendes Gewebe absorbiert wird. Daher sind die geeignetsten Initiatoren oder Beschleuniger diejenigen, die das Monomer mit einer Rate polymerisieren, die für medizinische Anwendungen geeignet ist, während ein Polymer geschaffen wird, das im Wesentlichen in weniger als zwei Jahren absorbiert wird. Für die Zwecke dieser Erfindung bedeutet der Ausdruck „geeignet für medizinische Anwendung(en)“, dass der Initiator oder der Beschleuniger das Monomer in weniger als 5 Minuten oder weniger als 3 Minuten, bevorzugt in weniger als 2,5 Minuten, bevorzugter in weniger als 1 Minute und oftmals in weniger als 45 Sekunden polymerisiert. Natürlich kann die gewünschte Polymerisationszeit für verschiedene Zusammensetzungen und/oder Verwendungen variieren. Bevorzugt werden ein geeigneter Initiator oder Beschleuniger und ein geeignetes Monomer ausgewählt, um ein Polymer zur Verfügung zu stellen, das im Wesentlichen in 2-24 Mo-

naten durch einen lebenden Organismus absorbiert worden ist, wie in 3-18 Monaten oder 6-12 Monaten nach Anwendung des Klebstoffes auf lebendes Gewebe.

**[0050]** Die vorliegende Erfindung schafft ein Verfahren zur Behandlung lebenden Gewebes, wobei eine ausgewählte Absorptionsrate des Polymers durch die Auswahl eines Alkylestercyanoacrylatmonomers für die Behandlung dieses Gewebes geschaffen werden kann, wobei basierend auf der gewünschten Absorptionsrate ein geeigneter Polymerisationsinitiator oder Polymerisationsbeschleuniger für das Monomer ausgewählt wird, und wobei der Polymerisationsinitiator oder der Polymerisationsbeschleuniger und das Monomer auf lebendem Gewebe eingesetzt werden, um ein absorbierbares Klebstoffpolymer zu bilden. Ein geeigneter Initiator oder Beschleuniger kann angesichts der vorliegenden Offenbarung in Kombination mit der Auswahl eines Monomers in einer geeigneten Menge ausgewählt werden, um ein Polymer mit einer gewünschten Absorptionsrate herzustellen. Ein Screening-Verfahren, das Routineexperimente nutzt, kann verwendet werden, um Kombinationen von Monomeren und Initiatoren oder Beschleunigern zu identifizieren, die die gewünschten Reaktionskinetiken aufweisen und ein Polymer herzustellen, das in vivo in der gewünschten Zeitdauer absorbiert wird. Besonders vorteilhafte Initiatoren oder Beschleuniger, genauso wie Monomere, werden durch die vorliegende Offenbarung identifiziert. Daher wird zum Beispiel ein Butyllactoylcycanoacrylatmonomer mit zum Beispiel Domiphenbromid polymerisiert, um die Polymerisationsrate zu testen. Die Menge oder der Typ des Initiators oder Beschleunigers oder Monomers kann eingestellt werden, falls die gewünschte Polymerisationsrate nicht erreicht worden ist. Weiter kann das Polymer durch in vivo-Anwendung an tierischem (einschließlich humanem) Gewebe getestet werden, um die Absorptionsraten zu bestimmen.

**[0051]** Abhängig von zum Beispiel der benötigten Heilungszeit für eine Wunde, kann eine korrespondierende Absorptionsrate gewünscht sein. Da die Heilungszeiten in unterschiedlichen Organismen und unterschiedlichen Geweben variieren, ist die Fähigkeit die Absorptionsrate des Klebstoffes zu kontrollieren vorteilhaft, um sicherzustellen, dass das Klebstoffpolymer lange genug Bestand hat, um Zeit für die Wundheilung zu schaffen, aber innerhalb einer vernünftigen Zeit absorbiert wird, die bevorzugt innerhalb von 2 Jahren nach der Anwendung des Klebstoffs auf das lebende Gewebe liegt. Also kann gemäß der vorliegenden Erfindung die Absorptionsrate des Klebstoffmaterials durch eine von verschiedenen Möglichkeiten ausgewählt werden. Zuerst kann die Absorptionsrate durch eine Bestimmung gewünschter spezieller Monomer- und Initiatorarten ausgewählt werden. Also kann zum Beispiel, bei der Verwendung eines Alkylestercyanoacrylates als Monomer, die Absorptionsrate durch eine passende Auswahl eines gewünschten Initiators oder Beschleunigers ausgewählt werden, wie ein quaternärer Aminpolymerisationsinitiator oder ein quaternärer Aminpolymerisationsbeschleuniger. In anderen Ausgestaltungen, bei denen zum Beispiel ein Gemisch von Monomerarten verwendet wird, wie bei der Verwendung eines schneller absorbierenden Alkylestercyanoacrylates und eines nicht absorbierbaren oder langsamer absorbierenden Cyanoacrylates, kann die Absorptionsrate durch eine passende Auswahl der gewünschten Monomermaterialien und deren relative Mischungseigenschaften und wahlweise weiterhin durch die passende Auswahl eines gewünschten Initiators oder Beschleunigers ausgewählt werden.

**[0052]** In bevorzugten Ausgestaltungen, sieht die vorliegende Erfindung die Verwendung von quaternären Aminpolymerisationsinitiatoren oder quaternären Aminpolymerisationsbeschleunigern vor, wie quaternäre Amine, die die nachfolgende Formel aufweisen

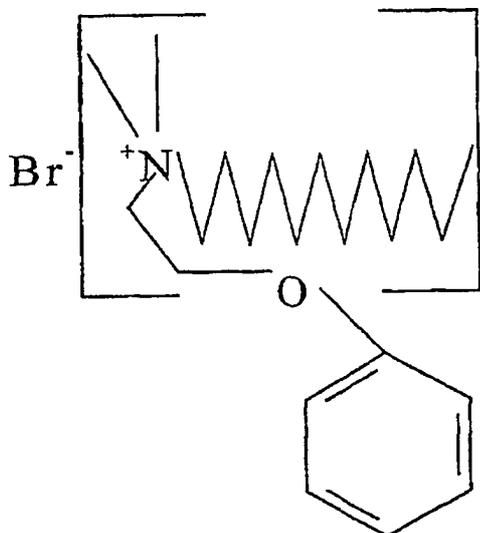


in der  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$  und  $\text{R}_7$  jeweils unabhängig voneinander H oder eine substituierte oder unsubstituierte geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist, ein substituiertes oder unsubstituiertes aromatisches Ring ist, eine substituierte oder unsubstituierte Aralkylgruppe ist, oder eine substituierte oder unsubstituierte Alky- oder aromatische Gruppe ist, die ein oder mehrere Heteroatomfunktionalitäten aufweist, wie zum Beispiel Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff, etc., und in der  $\text{X}^-$  ein Anion ist, wie ein Halogenid, wie Chlorid, Bromid, oder Fluorid, oder Hydroxyl. In bevorzugten Ausgestaltungen umfasst zumindest einer von  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$  und  $\text{R}_7$  eine aromatische Gruppe und/oder eine Heteroatomfunktionalität, wie eine Ether- bzw. Esterbindung bzw. korrespondierende Bindungen, wobei das Heteroatom Schwefel oder Stickstoff ist. Bevorzugte quaternäre Amininitiatoren sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Domiphenbromid, Butrylcholinchlorid, Benzalkoniumbromid und Acetylcholinchlorid.

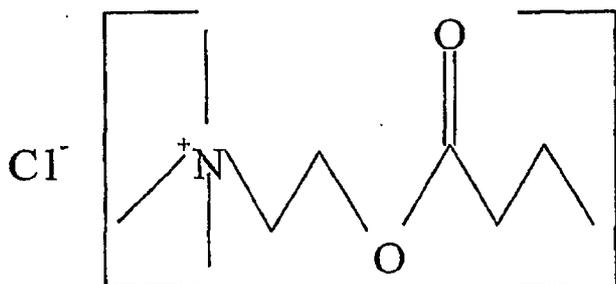
**[0053]** Benzalkoniumhalogenide, wie zum Beispiel Benzalkoniumchlorid, sind in den Ausgestaltungen besonders bevorzugt. Bei seiner Verwendung kann das Benzalkoniumhalogenid ein Benzalkoniumhalogenid in sei-

nem ungereinigtem Zustand sein, das ein Gemisch von Verbindungen variierender Kettenlänge aufweist, oder es kann jegliche geeignete gereinigte Verbindung sein, umfassend derjenigen, die eine Kettenlänge von etwa 12 bis etwa 18 Kohlenstoffatomen aufweisen, umfassend, aber nicht beschränkt auf C<sub>12</sub>-, C<sub>13</sub>-, C<sub>14</sub>-, C<sub>15</sub>-, C<sub>16</sub>-, C<sub>17</sub>- und C<sub>18</sub>-Verbindungen.

**[0054]** Domiphenbromid ist in anderen Ausgestaltungen bevorzugt. Domiphenbromid kann durch die nachfolgende Formel dargestellt werden



**[0055]** Butyrylcholinchlorid kann durch die nachfolgende Formel dargestellt werden



**[0056]** Initiatoren oder Beschleuniger, wie die obigen erwähnten quaternären Amine, sind in der vorliegenden Erfindung bevorzugt verwendet, es können aber auch durch einen durchschnittlich begabten Fachmann auf diesem Gebiet ohne übermäßiges Experimentieren andere Initiatoren oder Beschleuniger ausgewählt werden. Solche geeigneten Initiatoren oder Beschleuniger können Folgendes umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, nämlich Tensidzusammensetzungen; Tenside, wie zum Beispiel nicht-ionische Tenside, wie Polysorbat 20 (z.B. Tween 20™ von ICI Americas), Polysorbat 80 (z.B. Tween 80™ von ICI Americas) und Poloxamere, kationische Tenside, wie Tetrabutylammoniumbromid; anionische Tenside, wie Natriumtetradecylsulfat und Amphotere oder zwitterionische Tenside, wie Dodecyldimethyl(3-sulfopropyl)-ammoniumhydroxid, ein inneres Salz; Amine, Amine und Amide, wie zum Beispiel Imidazol, Tryptamin, Harnstoff, Arginin und Povidin; Phosphine, Phosphite und Phosphoniumsalze, wie zum Beispiel Triphenylphosphin und Triethylphosphit; Alkohole, wie zum Beispiel Ethylenglycol, Methylgallat, Ascorbinsäure, Tannine und Tanninsäure; anorganische Basen und Salze, wie zum Beispiel Natriumbisulfid, Magnesiumhydroxid, Calciumsulfat und Natriumsilicat; Schwefelverbindungen, wie Thioharnstoff und Polysulfide; polymere cyclische Ether, wie Monensin, Nonactin, Kronenether, Calixarene und polymere Epoxide; cyclische und acyclische Carbonate, wie Diethylcarbonat; Phasentransferkatalysatoren, wie Aliquat 336; organometallische Verbindungen, wie Cobaltnaphthenat und Mangancetylacetonat; und Radikalinitiatoren oder Radikalbeschleuniger und Radikale, wie zum Beispiel di-t-Butylperoxid und Azobisisobutyronitril.

**[0057]** In den Ausgestaltungen können Gemische von zwei oder mehr, wie zum Beispiel drei, vier, oder mehr Initiatoren oder Beschleunigern verwendet werden. Eine Kombination mehrerer Initiatoren oder Beschleuniger kann vorteilhaft sein, zum Beispiel, um den Initiator der polymerisierbaren Monomerart maßzuschneidern. Zum Beispiel kann bei der Verwendung einer Mischung von Monomeren eine Mischung von Initiatoren, im Vergleich zu einem einzelnen Initiator, überragende Ergebnisse schaffen. Zum Beispiel kann die Mischung von Initiatoren oder Beschleunigern einen Initiator aufweisen, der bevorzugt ein Monomer initiiert, und einen zweiten Ini-

tiator, der bevorzugt das andere Monomer initiiert, oder kann Initiationsraten aufweisen, um zu unterstützen, dass gewährleistet ist, dass beide Monomerarten mit äquivalenten Raten bzw. gewünschten nicht äquivalenten Raten, initiiert werden. Auf diese Weise kann eine Mischung von Initiatoren helfen, die benötigte Menge des Initiators zu minimieren. Darüber hinaus kann eine Mischung von Initiatoren die Polymerisationsreaktionskinetiken verstärken.

**[0058]** Spezielle Zusammensetzungen der Erfindung können verschiedene Kombinationen von Alkylestercyanoacrylaten aufweisen, und zwar mit Folgendem, nämlich Verdickungsmitteln, Plastifizierern, Farbstoffen, Konservierungsmitteln, wärmeableitenden Mitteln, stabilisierenden Mitteln oder Ähnliches, das weiter unten ausführlicher beschrieben wird. Gemäß einer Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung bevorzugt, weist eine Zusammensetzung dieser Erfindung 65 bis 99,9 Gew.-% eines Monomers auf, wie ein Alkylestercyanoacrylat bzw. eine Mischung von Cyanoacrylaten und ist, durch 0,005 bis 10 Gew.-% eines Initiators oder Beschleunigers gefördert, zu polymerisieren. Bevorzugter weist eine Zusammensetzung dieser Erfindung 80 bis 99,9 Gew.-% eines Alkylestercyanoacrylates auf und ist, durch 0,02 bis 5 Gew.-% eines Initiators oder Beschleunigers begünstigt, zu polymerisieren. Noch mehr begünstigt ist eine Zusammensetzung dieser Erfindung, die 85 bis 99,9 Gew.-% eines Monomers aufweist, wie ein Alkylestercyanoacrylat, wie Butyllactoylcycanoacrylat bzw. eine Mischung von Cyanoacrylaten und dass durch 0,05 bis 3 Gew.-% eines Initiators oder Beschleunigers, wie Domiphenbromid, begünstigt ist, zu polymerisieren.

**[0059]** Zusammensetzungen dieser Erfindung können, basierend auf dem Gesamtgewicht der Zusammensetzung, 0 bis 25, bevorzugter 0 bis 10, zum Beispiel 0 bis 5 Gew.-% von zumindest einem der Folgenden aufweisen, nämlich Verdickungsmitteln, Plastifizierern, Farbstoffen, Konservierungsmitteln, wärmeableitenden Mitteln, stabilisierenden Mitteln oder Ähnliches. Natürlich können andere Zusammensetzungen, basierend auf anderen Verhältnissen und/oder Komponenten leicht gemäß der Ausgestaltungen der vorliegenden Erfindung angesichts der vorliegenden Offenbarung hergestellt werden.

**[0060]** Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können in Verbindung mit anderen Abdichtungsmitteln verwendet werden. Zum Beispiel kann ein Klebstoff auf einer Wunde eingesetzt werden, der unter Verwendung chirurgischen Nahtmaterials, Pflastern bzw. Klammern, geschlossen worden ist. Klebstoffe der vorliegenden Erfindung können auch in Verbindung mit anderen Abdichtungsmitteln verwendet werden, wie zum Beispiel den Mitteln, die in US-Patent Nr. 6,014,714 identifiziert sind.

**[0061]** Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können in einzelnen oder mehreren Anwendungen eingesetzt werden. Die Klebstoffe können in einer ersten Schicht eingesetzt werden und nachdem es dieser ersten Schicht ermöglicht worden ist, vollständig oder teilweise zu polymerisieren, kann eine nachfolgende Schicht hinzugefügt werden. Abhängig von der Größe der Wunde und der Menge des Klebstoffs, der in jeder Anwendung eingesetzt wird, kann ein derartiges Verfahren vielzählige Male ausgeführt werden.

**[0062]** Die Monomerzusammensetzung kann in jeglicher Art eines geeigneten Behälters verpackt werden, der aus Materialien gefertigt ist, die Folgendes umfassen, aber nicht darauf beschränkt sind, nämlich, Glas, Kunststoff, Metallverpackungen und Verpackungen, die aus Folien gebildet sind. Geeignete Behälter umfassen bevorzugt solche, in denen die Zusammensetzungen verteilt und sterilisiert werden können, ohne eine inakzeptable Beschädigung von bzw. einen Abbau von dem Behälter oder den Komponenten der Monomerzusammensetzung. Nachhalogenierte, wie fluoridierte, Polymerbarrierschichten auf zumindest der das Monomer berührenden Oberfläche des Behälters, weisen eine höherwertige Haltbarkeit für Monomerzusammensetzungen auf, wie in der US-Patentanmeldung Seriennummer 09/430,289 offenbart ist, eingereicht am 29. Oktober 1999. Aufgrund des Stabilitätsmangels vieler Kunststoffe bei Temperaturen, die für eine trockene Hitzesterilisation verwendet werden, ist Glas besonders bevorzugt bei einer Sterilisation, die mit trockener Hitze erreicht wird. Beispiele von Arten von Behältern umfassen, sind aber nicht beschränkt auf, Ampullen, Phiolen, Spritzen, Pipetten oder Ähnliches.

**[0063]** Die vorliegende Erfindung weist auch ein verkaufsfertiges Kit auf für die Zuführung eines absorbierbaren Cyanoacrylatklebstoffes, bzw. einen Kombinationscyanoacrylatklebstoff auf Gewebe, wobei der Klebstoff zwei unterschiedliche Monomere mit jeweils unterschiedlichen Absorptionsraten aufweist. In einer Ausgestaltung weist das Kit eine verkaufsfertige Packung auf, die einen ersten Behälter aufweist, der zumindest ein Alkylestercyanoacrylatmonomer enthält, und einen Polymerisationsinitiator oder Polymerisationsbeschleuniger, wobei der Polymerisationsinitiator oder Polymerisationsbeschleuniger ein quaternäres Amin ist. Das Kit kann einen zweiten Behälter enthalten, der das quaternäre Amin, wie hier beschrieben, enthält. Beziehungsweise könnte der erste Container den Initiator oder Beschleuniger in oder auf sich aufweisen, solange der Initiator oder Beschleuniger nicht mit dem Monomer in Berührung steht, kurz vor der gewünschten Verwendung.

**[0064]** In anderen Ausgestaltungen weist die vorliegende Erfindung auch ein verkaufsfertiges Kit für die Zuführung eines Kombinationscyanoacrylatklebstoffes auf Gewebe auf, wobei der Klebstoff zwei unterschiedliche Monomere mit jeweils unterschiedlichen Absorptionsraten aufweist. Das Kit weist eine verkaufsfertige Packung auf, die einen ersten Behälter aufweist, der eine Monomerzusammensetzung enthält, die ein Gemisch einer nicht absorbierbaren Monomerart und einer absorbierbaren Monomerart aufweist bzw. ein Gemisch einer Monomerart mit einer langsamen Absorptions-/Abbaurate und einer Monomerart mit einer schnellen Absorptions-/Abbaurate aufweist. Falls gewünscht oder notwendig, kann das Kit auch einen Polymerisationsinitiator oder Polymerisationsbeschleuniger aufweisen, wobei der Polymerisationsinitiator oder Polymerisationsbeschleuniger ein Initiator oder Beschleuniger für zumindest eine der Monomerarten ist und zum Beispiel ein quaternäres Amin sein kann. Das Kit kann auch ein oder mehrere andere Additive aufweisen, umfassend solcher Additive, wie sie weiter unten detailliert beschrieben sind. Bei einer Anwesenheit von Additiven, kann jedes der Additive unabhängig entweder getrennt von oder in Kombination mit den anderen Additiven oder der Monomerzusammensetzung gepackt sein. Je nach Wunsch können die unterschiedlichen Monomerarten getrennt oder zusammen in geeigneten Behältern gepackt sein. Im Falle einer getrennten Packung, weist das Kit für den Benutzer die Möglichkeit auf, die Absorptions- bzw. Abbaurate durch geeignete Auswahl eines Mischungsverhältnisses für die Monomerarten maßzuschneidern. Das Kit kann einen zweiten Container aufweisen, der einen geeigneten Initiator bzw. ein vernetzendes Mittel enthält, wie zum Beispiel ein quaternäres Amin, wie hier beschrieben. Beziehungsweise kann der erste Behälter den wahlweisen Initiator oder Beschleuniger in sich oder auf sich aufweisen, solange der Initiator oder Beschleuniger nicht mit dem Monomer in Berührung steht, kurz vor der gewünschten Verwendung.

**[0065]** Der Initiator oder Beschleuniger ist so ausgewählt, dass er in Verbindung mit der mitverpackten polymerisierbaren Monomerzusammensetzung wirkt, um die Polymerisation von zumindest einem und bevorzugt von zumindest allen der Monomerarten zu initiieren bzw. um die Polymerisationsrate für die Monomere abzuändern (zum Beispiel zu beschleunigen), um einen Polymerklebstoff zu bilden. Die passende Kombination von Initiator oder Beschleuniger und polymerisierbarem Monomer kann durch einen durchschnittlich erfahrenen Fachmann ohne übermäßige Experimente angesichts der vorliegenden Offenbarung ermittelt werden.

**[0066]** In jeder der obigen Ausgestaltungen, kann das Kit auch einen geeigneten Applikator aufweisen, wie zum Beispiel einen Pinsel, einen Tupfer, einen Schwamm oder Ähnliches, der dabei hilft die Zusammensetzung auf lebendes Gewebe anzuwenden. Falls gewünscht, kann sich das quaternäre Amin bzw. ein anderer Initiator und/oder andere Additive in oder auf dem Applikator befinden.

**[0067]** Das Kit ist auch bevorzugt sterilisiert; jedoch können die Behälter und Komponenten getrennt oder zusammen sterilisiert werden. Bevorzugt weisen die Kits und die Kitkomponenten (einschließlich der Zusammensetzungen) der vorliegenden Erfindung einen Sterilitätsgrad im Bereich von  $10^{-3}$  bis  $10^{-6}$  des „Sterility Assurance Level“ (SAL) und sind für chirurgische Zwecke steril. Verschiedene Ausgestaltungen dieser Kits sind zum Beispiel in der US-Patentanmeldung Seriennummer 09/385,030, eingereicht am 30. August 1999, offenbart. Die Sterilisation kann mit Techniken bewerkstelligt werden, die dem erfahrenen Fachmann bekannt sind und werden bevorzugt durch Verfahren bewerkstelligt, die Folgendes einschließen oder darauf beschränkt zu sein, nämlich chemische, physikalische und Bestrahlungsverfahren. Beispiele von physikalischen Verfahren umfassen ohne darauf beschränkt zu sein, ein steriles Abfüllen, Filtration, Sterilisation durch Hitze (trocken oder feucht) und eine Dampfdruckkonservierung. Beispiele von Bestrahlungsverfahren umfassen, sind aber nicht beschränkt auf, Gammastrahlung, Elektronenstrahlung und Mikrowellenstrahlung. Bevorzugte Verfahren sind die trockene oder feuchte Hitzesterilisation und Elektronenstrahlung. In Ausgestaltungen, in denen eine Zusammensetzung verwendet wird für medizinische Anwendungen, sollte die sterilisierte Zusammensetzung während ihrer verwendbaren Lebensdauer geringe Toxizitätsgrade für lebendes Gewebe aufweisen.

**[0068]** In Ausgestaltungen der vorliegenden Erfindung kann jeglicher geeigneter Applikator verwendet werden, um die Klebstoffzusammensetzung auf einem Trägermaterial anzuwenden. Zum Beispiel kann der Applikator einen Applikatorkörper aufweisen, der allgemein in der Form einer Tube ausgebildet ist, mit einem geschlossenen Ende, einem offenen Ende und einem hohlen inneren Lumen, das eine zerbrechbare bzw. zerbrechliche Ampulle enthält. Der Applikator und seine zugehörige Packung können als ein Einweg-Applikator oder als ein Mehrweg-Applikator ausgelegt sein. Geeignete Mehrweg-Applikatoren sind zum Beispiel in der US-Patentanmeldung Seriennummer 09/385,030, eingereicht am 30. August 1999, offenbart.

**[0069]** In Ausgestaltungen der Erfindung kann der Applikator andere Elemente als einen Applikatorkörper und eine Ampulle aufweisen. Zum Beispiel kann an dem offenen Ende des Applikators eine Applikatorspitze geschaffen sein. Das Material der Applikatorspitze kann porös, absorbierend oder naturgemäß adsorbierend sein, um die Anwendung der Zusammensetzung im Inneren der Ampulle zu verbessern und zu erleichtern. Ge-

eignete Auslegungen für Applikatoren und Applikatorspitzen, die gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, sind zum Beispiel offenbart in US-Patent Nr. 5,928,611 für Leung und in den US-Patentanmeldungen der Seriennummern 09/069,979, eingereicht am 30. April 1998, 09/069,875, eingereicht am 30. April 1998, 09/479,059, eingereicht am 7. Januar 2000 und 09/479,060 eingereicht am 7. Januar 2000.

**[0070]** In Ausgestaltungen der vorliegenden Erfindung, kann ein Applikator den Initiator oder Beschleuniger auf einem Teil der Oberfläche des Applikators bzw. der Applikatorspitze aufweisen oder auf der gesamten Oberfläche der Applikatorspitze, einschließlich des Inneren und des Äußeren der Spitze. Wenn der Initiator oder Beschleuniger in oder auf einer Applikatorspitze enthalten ist, kann der Initiator oder Beschleuniger auf der Oberfläche der Applikatorspitze eingesetzt werden oder kann imprägniert oder in die Matrix aufgenommen werden bzw. die inneren Teile der Applikatorspitze. Zusätzlich kann der Initiator oder Beschleuniger in der Applikatorspitze aufgenommen werden, zum Beispiel während der Herstellung der Spitze.

**[0071]** In anderen Ausgestaltungen kann der Initiator oder Beschleuniger auf eine innere Oberfläche des Applikatorkörpers aufgezogen werden und/oder auf eine äußere Oberfläche einer Ampulle oder eines anderen Behälters, der in dem Applikatorkörper angeordnet ist, in dem Applikatorkörper in Form einer zweiten zerbrechlichen Phiolen oder Ampulle gestellt ist und/oder auf andere Weise in dem Applikatorkörper enthalten sein kann, solange wie eine nicht berührende Beziehung zwischen der polymerisierbaren Monomierzusammensetzung und dem Initiator oder Beschleuniger aufrechterhalten wird, bis zur Verwendung des Klebstoffes.

**[0072]** Verschiedene Auslegungen des Applikators und der Verfahren zur Aufnahme des Initiators oder Beschleunigers in den Applikator, sind offenbart in US-Patent Nr. 5,928,611 für Leung und in den US-Patentanmeldungen der Seriennummern 09/069,979, eingereicht am 30. April 1998, 09/069,875, eingereicht am 30. April 1998, 09/145,200, eingereicht am 1. September 1998, sowie 09/479,059 und 09/479,060, beide eingereicht am 7. Januar 2000.

**[0073]** In Ausgestaltungen können die polymerisierbaren Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung weiterhin ein oder mehrere geeignete bzw. wünschenswerte Additive aufweisen. Wenn diese in der Zusammensetzung aufgenommen oder mit der Zusammensetzung verwendet werden, ist es bevorzugt, obgleich nicht benötigt, dass das Additiv oder die Additive auch absorbierbar sind. Bevorzugt weisen die Additive eine Absorptionsrate auf, die in etwa vergleichbar ist zu der Absorptionsrate des resultierenden Polymermaterials, obgleich langsamere oder schnellere Absorptionsraten verwendet werden können, ganz wie gewünscht.

**[0074]** Die polymerisierbaren Zusammensetzungen, die in der vorliegenden Erfindung nützlich sind, können auch weiterhin einen oder mehrere Konservierungsmittel enthalten, um die Haltbarkeit der Zusammensetzung zu verlängern. Geeignete Konservierungsmittel und Verfahren, um diese auszuwählen und diese in Klebstoffzusammensetzungen aufzunehmen, sind in der US-Patentanmeldung Seriennummer 09/430,180 offenbart.

**[0075]** Monomierzusammensetzungen der Erfindung können auch wärmeableitende Mittel aufweisen. Wärmeableitende Mittel weisen Flüssigkeiten oder Feststoffe auf, die in dem Monomer löslich oder unlöslich sein können. Die Flüssigkeiten können flüchtig sein und können während der Polymerisation verdampfen, dabei setzen Sie Wärme von der Zusammensetzung frei. Geeignete wärmefreisetzende Mittel können gefunden werden im US-Patent Nr. 6,010,714 für Leung et al.

**[0076]** Die Zusammensetzung oder Lösung der vorliegenden Erfindung kann wahlweise zumindest ein plastifizierendes Mittel aufweisen, das dabei hilft, dem aus dem Monomer gebildeten Polymer Biegsamkeit zu verleihen. Das plastifizierende Mittel weist bevorzugt wenig oder gar keine Feuchtigkeit auf und sollte die Stabilität oder die Polymerisation des Monomers nicht bedeutsam beeinflussen. Beispiele geeigneter Plastifizierer umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Tributylcitrat, Acetyl-tri-n-butylcitrat (ATBC), Polydimethylsiloxan, Hexadimethylsilazan und andere, wie in der US-Patentanmeldung Seriennummer 09/471,392, eingereicht am 23. Dezember 1999, aufgeführt.

**[0077]** Die Zusammensetzung oder Lösung der vorliegenden Erfindung kann wahlweise auch Verdickungsmittel aufweisen. Geeignete Verdickungsmittel umfassen diejenigen, die in der US-Patentanmeldung, Seriennummer 09/472,392, eingereicht am 23. Dezember 1999, aufgeführt sind.

**[0078]** Die Zusammensetzung oder Lösung der vorliegenden Erfindung kann wahlweise auch zumindest ein thixotropes Mittel aufweisen. Beispiele geeigneter thixotroper Mittel und Verdickungsmitteln sind zum Beispiel in US-Patent Nr. 4,720,513 und in der US-Patentanmeldung Seriennummer 09/374,207, eingereicht am 12. August 1999, offenbart.

**[0079]** Die Zusammensetzung oder Lösung der vorliegenden Erfindung kann wahlweise auch einen oder mehrere Stabilisatoren aufweisen, bevorzugt beides, nämlich zumindest einen anionischen Dampfphasenstabilisator und zumindest einen anionischen Flüssigphasenstabilisator. Diese stabilisierenden Mittel können ein frühzeitiges Polymerisieren verhindern. Geeignete Stabilisatoren können diejenigen umfassen, die in der US-Patentanmeldung Seriennummer 09/471,392, eingereicht am 23. Dezember 1999, aufgeführt sind. Andere stabilisierende Mittel, wie stabilisierende Mittel für freie Radikale, können, falls gewünscht, auch umfasst sein.

**[0080]** Zusammensetzungen oder Lösungen der vorliegenden Erfindung können auch zumindest ein biokompatibles Mittel aufweisen, das wirksam ist Konzentrationsniveaus an aktivem Formaldehyd, das während einem in vivo-Bioabbau des Polymers hergestellt wird, abzusenken (hier auch als „Mittel zum Absenken der Formaldehydkonzentration“ bezeichnet). Bevorzugt ist diese Komponente eine Formaldehydfängerverbindung. Beispiele von Formaldehydfängerverbindungen, die in dieser Erfindung nützlich sind, umfassen Sulfite, Bisulfite, Gemische von Sulfiten und Bisulfiten, etc. Zusätzliche Beispiele von Formaldehydfängerverbindungen, die in diese Erfindung nützlich sind und Verfahren zu deren Ausführung, können gefunden werden in den US-Patenten Nr. 5,328,687, 5,514,371, 5,514,372, 5,575,997, 5,582,834 und 5,624,669, alle für Leung et al.

**[0081]** Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können auch pH-Modifikatoren aufweisen, um die Abbaurate des erhaltenen Polymers zu kontrollieren, wie in der US-Patentanmeldung Nr. 08/714,288, eingereicht am 18. September 1996, offenbart.

**[0082]** Um die Kohäsionsfestigkeit der Zusammensetzungen oder Lösungen dieser Erfindung zu verbessern, können zu der Monomierzusammensetzung dieser Erfindung bifunktionale monomere vernetzende Mittel zugesetzt werden. Derartige vernetzende Mittel sind bekannt. US-Patent Nr. 3,940,362 für Overhults offenbart beispielhaft diese vernetzenden Mittel.

**[0083]** Die Zusammensetzungen oder Lösungen dieser Erfindung können weiterhin eine faserige Verstärkung und Färbemittel wie Farbstoffe, Pigmente und Pigmentfarbstoffe enthalten. Beispiele für eine geeignete faserige Verstärkung umfassen Folgendes, nämlich PGA Mikrofibrillen, Kollagenmikrofibrillen und andere wie in der US-Patentanmeldung Seriennummer 09/471,392, eingereicht am 23. Dezember 1999, beschrieben.

**[0084]** Andere Modifizierungen der Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sind durch die US-Patente Nr. 5,624,669; 5,582,834; 5,575,997; 5,514,371; 5,514,372; und 5,259,835; und die US-Patentanmeldung Seriennummer 08/714,288 beispielhaft dargestellt.

**[0085]** Obgleich die Zusammensetzung nicht auf eine bestimmte Formulierung beschränkt ist, weist eine bestimmte Zusammensetzung, die für die Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet ist, eine Mischung von Butyllactoylcianoacrylat (BLCA) und Octylcyanoacrylat (OCA) auf. Geeignete Mischungen bewegen sich bevorzugt in einem Bereich von etwa 25:75 bis etwa 40:60 (Gewichtsverhältnis BLCA:OCA). Die Zusammensetzung umfasst bevorzugt auch ein geeignetes Stabilisatorsystem, wie eines, das Folgendes aufweist, nämlich näher beschriebene Mengen von Schwefelsäure (wie etwa 25 bis etwa 100 ppm der Schwefelsäure, bevorzugt etwa 20 ppm), Schwefeldioxid (wie etwa 1 bis etwa 50 ppm, bevorzugt etwa 10 bis etwa 12 ppm), Hydrochinon (wie etwa 100 bis etwa 2000 ppm, bevorzugt etwa 960 bis etwa 1200 ppm), p-Methoxyphenol (wie etwa 10 bis etwa 200 ppm, bevorzugt etwa 96 bis etwa 120 ppm), und butylisiertes Hydroxyanisol (wie etwa 100 bis etwa 10.000 ppm, bevorzugt etwa 500 bis etwa 800 ppm). Die Zusammensetzung kann zusätzliche Materialien aufweisen, wie ein Färbemittel wie „D & C violet#2“ (wie 20 bis etwa 2000 ppm, bevorzugt etwa 35 bis 100 ppm) und Ähnliches. Geeignete Initiatoren können zum Beispiel Domiphenbromid oder Benzalkoniumchlorid umfassen, in Mengen, die sich in einem Bereich von etwa 100 bis etwa 15.000 ppm bewegen.

#### BEISPIELE

**[0086]** Die vorliegende Erfindung wird in Bezug auf die nachfolgenden nicht beschränkenden Beispiele weiter verständlich.

#### Beispiel 1:

**[0087]** 70 µl Butyllactoylcianoacrylat werden mit 2,5 µmol Domiphenbromid gemischt, während das Monomer eine poröse Applikatorspitze durchläuft. Das erhaltene Gemisch härtet in annähernd 40 Sekunden aus. In diesen Beispielen wird die „Aushärtungszeit“ als die Zeit gemessen, bei der das Material seinen maximalen exothermen Wert erreicht.

## Beispiel 2:

**[0088]** 36 µl Butyllactoylcyanoacrylat werden mit 0,625 µmol Butyrylcholinchlorid gemischt, während das Monomer eine poröse Applikatorspitze durchläuft. Das erhaltene Gemisch härtet in annähernd 60 Sekunden aus.

## Beispiel 3:

**[0089]** Ein Polymer wird in situ auf einem Polypropylensieb durch die Initiation eines Butyllactoylcyanoacrylatmonomers mit Domiphenbromid gebildet und bei 39°C in einen Phosphatpuffer gestellt. Proben werden gewaschen, getrocknet und gewogen und die Abbauergebnisse des Polymers werden weiter unten in der Tabelle gezeigt, wobei Mn gleich der Zahl des durchschnittlichen Molekulargewichts der Probe ist.

Zeit (Tage)	0	28	56	84	112	140
Masseverlust (%)	0	8	18	31	45	60
Mn x 1.000	84	12	6,2	3,1	1,9	1,3

**[0090]** Ein Polymer wird in situ auf einem Polypropylensieb durch die Initiation eines Butyllactoylcyanoacrylatmonomers mit Azobisisobutyronitril gebildet und bei 39°C in einen Phosphatpuffer gestellt. Proben werden gewaschen, getrocknet und gewogen und die Abbauergebnisse des Polymers werden weiter unten in der Tabelle gezeigt, wobei Mn gleich der Zahl des durchschnittlichen Molekulargewichts der Probe ist.

Zeit (Tage)	0	28	56	98	112	140
Masseverlust (%)	0	3	6	9	10	12
Mn x 1.000	28	23	23	21	-	20

## Beispiel 4:

**[0091]** Ein absorbierbares Klebstoffpolymer wird formuliert durch die Kombination von:

Butyllactoylcyanoacrylatmonomer	98,2600% (nach Gewicht);
Domiphenbromid	1,7300% (nach Gewicht);
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0,0025% (nach Gewicht);
und butyliertes Hydroxanisol	0,0075% (nach Gewicht).

## Beispiel 5:

**[0092]** Verschiedene monomere Klebstoffzusammensetzungen werden formuliert, wobei verschiedene Mengen von Butyllactoylcyanoacrylat (BLCA) und 2-Octyl- $\alpha$ -cyanoacrylat (ZOCA) verwendet werden. Die Zusammensetzungen, wie formuliert, umfassen Folgendes, nämlich etwa 20 ppm Schwefelsäure, 0 bis 20 ppm Schwefeldioxid, 0 bis 2000 ppm Hydrochinon, 0 bis 180 ppm p-Methoxyphenol und 0 bis 2000 ppm butyliertes Hydroxanisol. Die Mischungsverhältnisse der Monomeren sind in der nachfolgenden Tabelle dargelegt. Die Zusammensetzungen werden mit Domiphenbromid initiiert und auf einer Oberfläche eingesetzt und es wird die Aushärtungszeit der Zusammensetzungen gemessen. Die Ergebnisse der Aushärtungszeit sind auch in der nachfolgenden Tabelle dargelegt.

Probe	Gew.-% BLCA	Gew.-% ZOCA	Aushärtungszeit (s)
A	0	100	92
B	25	75	60
C	50	50	49
D	75	25	45
E	100	0	42

## Beispiel 6:

**[0093]** Die gleichen Zusammensetzungen wie in Beispiel 5 verwendet, werden in vitro auf ihre Absorptions-/Abbauraten getestet. Wie in Beispiel 5, werden die Zusammensetzungen durch die Verwendungen verschiedener Mengen von Butyllactoylcianoacrylat (BLCA) und 2-Octyl- $\alpha$ -cianoacrylat (2OCA) formuliert. Die Gemischverhältnisse der Monomeren sind in der nachfolgenden Tabelle dargelegt.

**[0094]** Es werden Proben für den in vitro-Abbautest hergestellt durch Initiieren einer Menge der entsprechenden Monomierzusammensetzung und durch Ausdrücken dieser Proben auf ein vorher gewogenes Polypropylensieb, das eine Dicke von annähernd 0,19 mm aufweist und in den Maßen von annähernd 10 mm  $\times$  35 mm zurechtgeschnitten ist. Das Sieb ist dabei sandwichartig zwischen zwei Oberflächen von Polyethylen mit ultrahohem Molekulargewicht angeordnet, die durch 0,203 mm dicke Abstandshalter aus rostfreiem Stahl getrennt sind. Nach dem Aushärten werden die Proben aus der Form entfernt und überschüssiges polymerisiertes Material abgeschnitten. Ein Teil des abgeschnittenen Materials wird zur Bestimmung des Ausgangsmolekulargewichts jeder Probe verwendet.

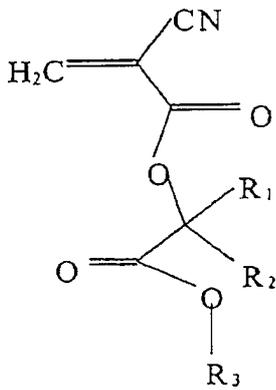
**[0095]** Die Proben werden in sterilisierte Extraktionshülsen gestellt, um die Berührung mit dem Polymermaterial zu minimieren. Die Proben werden dann in sterile Glasphiolen gestellt und mit 21 ml von Dulbeccos phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) gefüllt und zusätzlich mit einem Antibiotikum/Antimykotikum versetzt. Die Phiolen werden bei 39°C in ein Wasserbad gestellt. Die PBS-Lösung wird wöchentlich ausgetauscht.

**[0096]** Nach Intervallen von 7 und 13 Tagen nach der Polymerisation, wird das Polymer getestet, um die Absorption/den Abbau des Polymers zu bestimmen. Die Absorption/der Abbau wird durch eine Bestimmung der Änderung in Massen-% des gebildeten Polymers gemessen. Der Test wird durchgeführt durch Entfernen der Probe aus der Pufferlösung und dreimaligem Spülen der Probe mit sterilem Wasser. Die Proben werden für 24 Stunden im Vakuum getrocknet bevor sie zurückgewogen werden. Die Messungen sind auch in der nachfolgenden Tabelle dargelegt.

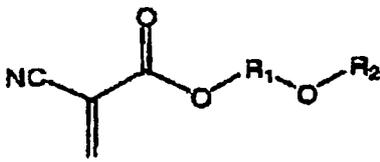
Probe	Gew.-% BLCA	Gew.-% 2OCA	Mass%-Änderung	
			7 Tage	13 Tage
A	0	100	-0,4	-0,9
B	25	75	-1,4	-2,1
C	50	50	-2,5	-3,4
D	75	25	-3,6	-5,4
E	100	0	-4,8	-7,8

### Patentansprüche

1. Biokompatible Klebstoffzusammensetzung, die Folgendes aufweist:  
eine erste Monomerart; und  
eine zweite Monomerart, die unterschiedlich zu der ersten Monomerart ist,  
wobei zumindest die erste Monomerart absorbierbar ist, und  
wobei eine Absorptionsrate der ersten Monomerart unterschiedlich von einer Absorptionsrate der zweiten Monomerart ist,  
wobei die erste Monomerart zumindest ein Alkylestercyanoacrylat und/oder ein Alkylethercyanoacrylat aufweist;  
wobei das Alkylestercyanoacrylat die nachfolgende Formel aufweist



in der  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander H, eine geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe sind, oder untereinander zu einer cyclischen Alkylgruppe verbunden sind, und  $R_3$  eine geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist, und wobei das Alkylethercyanoacrylat folgende Formel aufweist



bei der  $R_1$  eine geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe und  $R_2$  eine geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist.

2. Biokompatible Klebstoffzusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die erste Monomerart ein Alkylestercyanoacrylat aufweist.

3. Biokompatible Klebstoffzusammensetzung nach Anspruch 2, bei der das Alkylestercyanoacrylat ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Butyllactoylcyanoacrylat, Butylglycoloylcyanoacrylat, Isopropylglykolylcyanoacrylat, Ethyllactoylcyanoacrylat, und Ethylglycoloylcyanoacrylat.

4. Biokompatible Klebstoffzusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die erste Monomerart ein Alkylethercyanoacrylat aufweist.

5. Biokompatible Klebstoffzusammensetzung nach Anspruch 4, bei der das Alkylethercyanoacrylat ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Isopropoxyethylcyanoacrylat und Methoxybutylcyanoacrylat

6. Biokompatible Klebstoffzusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die zweite Monomerart ein Cyanoacrylat aufweist, das kein Alkylestercyanoacrylat ist und ferner ein Alkylethercyanoacrylat aufweist.

7. Biokompatible Klebstoffzusammensetzung nach Anspruch 6, bei der die zweite Monomerart ein Alkyl- $\alpha$ -Cyanoacrylat ist, das eine Alkylgruppe mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen aufweist.

8. Biokompatible Klebstoffzusammensetzung nach Anspruch 1, bei der das Gewichtsverhältnis der ersten Monomerart zur zweiten Monomerart von etwa 25:75 bis etwa 75:25 reicht.

9. Biokompatible Klebstoffzusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die Zusammensetzung ferner zumindest einen Zusatzstoff aufweist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus anionischen Stabilisierern, Stabilisierer für freie Radikale, Farbstoffe und Plastifizierer.

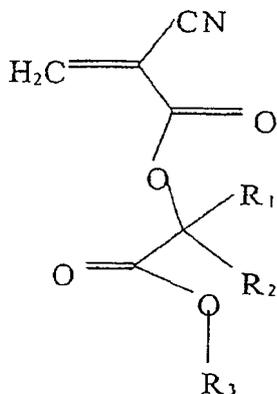
10. Biokompatible Klebstoffzusammensetzung nach Anspruch 1, bei der die Zusammensetzung Folgendes aufweist:

eine Monomermischung, die etwa 25 bis 40 Gew.-Anteile Butyllactoylcyanoacrylat und etwa 60 bis 75 Gew.-Anteile Octylcyanoacrylat (OCA) enthält; zumindest einen anionischen Stabilisierer und zumindest einen Stabilisierer für Radikale.

11. Biokompatible Klebstoffzusammensetzung nach Anspruch 10, wobei der zumindest eine anionische

Stabilisierer etwa 25 bis etwa 100 ppm Schwefelsäure und etwa 1 bis 50 ppm Schwefeldioxid aufweist, und wobei der zumindest eine Stabilisierer für Radikale etwa 100 bis 2000 ppm Hydrochinon, etwa 10 bis 200 ppm p-Methoxyphenol und etwa 100 bis 10.000 ppm butyliertes Hydroxyanisol aufweist.

12. Verwendung von zumindest einem Alkylestercyanoacrylatmonomeren und einem Polymerisationsinitiator oder Polymerisationsbeschleuniger, wobei der Polymerisationsinitiator oder Polymerisationsbeschleuniger ein quaternäres Amin ist, wobei das Alkylestercyanoacrylat folgende Formel aufweist



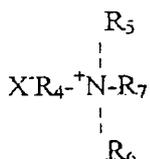
in der  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander H, eine geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe sind, oder untereinander zu einer cyclischen Alkylgruppe verbunden sind, und  $R_3$  eine geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist, zur Herstellung eines biokompatiblen Klebstoffes zur Behandlung von lebendem Gewebe.

13. Verwendung nach Anspruch 12, wobei das lebende Gewebe ein inneres Gewebe ist.

14. Verwendung nach Anspruch 12, bei der zwei oder mehr Polymerisationsinitiatoren oder Polymerisationsbeschleuniger dem lebenden Gewebe verabreicht werden.

15. Verwendung nach Anspruch 12, bei der der Polymerisationsinitiator oder der Polymerisationsbeschleuniger mit dem zumindest einen Monomer vor Anwenden der Zusammensetzung an lebendem Gewebe zusammengebracht wird.

16. Verwendung nach Anspruch 12, wobei der Polymerisationsinitiator oder Polymerisationsbeschleuniger die folgende Formel aufweist



in der  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_7$  jeweils unabhängig voneinander H, oder eine substituierte oder unsubstituierte geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist, eine substituierte oder unsubstituierte aromatische Gruppe ist, eine substituierte oder unsubstituierte Alkylgruppe ist, oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder aromatische Gruppe ist, die eine oder mehrere Heteroatome aufweist, und in der  $X^-$  ein Anion ist.

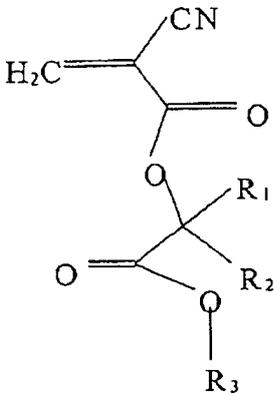
17. Verwendung nach Anspruch 16, bei der zumindest einer von  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_7$  zumindest ein Mitglied ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem aromatischen Ring und einer ein Heteroatom aufweisenden Bindung ist.

18. Verwendung nach Anspruch 16, bei der  $X^-$  ein Halogenrest ist.

19. Verwendung nach Anspruch 12, bei der der Polymerisationsinitiator oder Polymerisationsbeschleuniger zumindest ein Mitglied ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Domiphenbromid, Butyrylcholinchlorid, Benzalkoniumbromid, Benzalkoniumchlorid und Acetylcholinchlorid ist.

20. Verwendung nach Anspruch 12, wobei das Verfahren dazu eingesetzt wird, eine Wunde zu verschließen oder zu versiegeln.

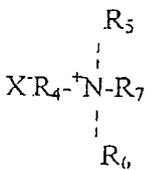
21. Kit, das eine verkaufsfertige Packung aufweist, mit Folgendem:  
 einem ersten Behälter, der eine biokompatible Klebstoffzusammensetzung aufweist, die zumindest ein Alkylestercyanoacrylatmonomer aufweist, und  
 einen Polymerisationsinitiator oder Polymerisationsbeschleuniger, wobei der Polymerisationsinitiator oder Polymerisationsbeschleuniger ein quaternäres Amin ist,  
 wobei das zumindest eine Monomer folgende Formel aufweist



in der  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander H, eine geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe sind, oder untereinander zu einer cyclischen Alkylgruppe verbunden sind, und  $R_3$  eine geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist.

22. Kit nach Anspruch 21, bei dem der Polymerisationsinitiator oder Polymerisationsbeschleuniger in einem getrennten Behälter aufgenommen ist, der nicht in Kontakt mit dem Monomer steht.

23. Kit nach Anspruch 22, bei dem der Polymerisationsinitiator oder Polymerisationsbeschleuniger die folgende Formel aufweist



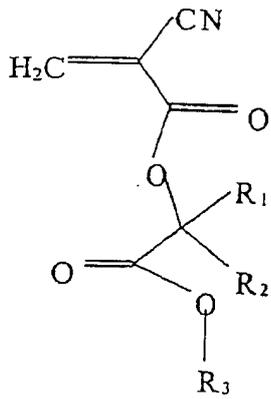
in der  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_7$  jeweils unabhängig voneinander H, oder eine substituierte oder unsubstituierte geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist, eine substituierte oder unsubstituierte aromatische Gruppe ist, eine substituierte oder unsubstituierte Aralkylgruppe ist, oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder aromatische Gruppe ist, die eine oder mehrere Heteroatome aufweist, und in der  $X^-$  ein Anion ist.

24. Kit nach Anspruch 23, bei dem zumindest einer von  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_7$  zumindest ein Mitglied ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem aromatischen Ring und einer ein Heteroatom aufweisenden Bindung ist.

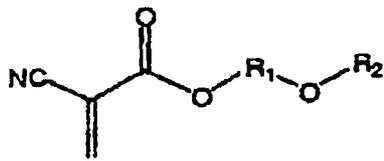
25. Kit nach Anspruch 23, bei dem  $X^-$  ein Halogenrest ist.

26. Kit nach Anspruch 21, bei dem der Polymerisationsinitiator oder Polymerisationsbeschleuniger zumindest ein Mitglied ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Domiphenbromid, Butyrylcholinchlorid, Benzalkoniumbromid, Benzalkoniumchlorid und Acetylcholinchlorid ist.

27. Polymerisierte Filmfolie, gebildet durch die Polymerisation einer ersten Monomerart und einer zweiten Monomerart, die unterschiedlich zu der ersten Monomerart ist, wobei zumindest die erste Monomerart absorbierbar ist und die Absorptionsrate der ersten Monomerart sich von der Absorptionsrate der zweiten Monomerart unterscheidet,  
 wobei die erste Monomerart zumindest ein Alkylestercyanoacrylat und/oder ein Alkylethercyanoacrylat aufweist;  
 wobei das Alkylestercyanoacrylat die nachfolgende Formel aufweist



in der  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander H, eine geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe sind, oder untereinander zu einer cyclischen Alkylgruppe verbunden sind, und  $R_3$  eine geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist, und wobei das Alkylethercyanoacrylat folgende Formel aufweist



bei der  $R_1$  eine geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe und  $R_2$  eine geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen