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

(10) **DE 601 09 464 T3** 2010.02.18

(12) Übersetzung der geänderten europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 317 294 B2**
(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 2002/009785**
(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**
(97) Veröffentlichungstag des geänderten Patents beim EPA: **02.09.2009**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **18.02.2010**

(51) Int Cl.[8]: ***A61L 24/04*** (2006.01)
C09J 4/00 (2006.01)

Patentschrift wurde im Einspruchsverfahren geändert

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

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

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

(74) Vertreter:
Witte, Weller & Partner, 70173 Stuttgart

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

(54) Bezeichnung: **RESORBIERBARE KLEBSTOFFZUSAMMENSETZUNGEN**

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 biokompatible Klebstoffzusammensetzungen und deren Verwendung und Kits zur Herstellung der Zusammensetzungen.

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 α-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 α-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 α-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 α-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 α-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-Klebstoffiusammensetzungen 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 ε-Caprolacton-, Lactid- und Glycolid-Monomeren bzw. von Butyl-2-cyanoacrylat-, Glycolid-, Lactid- und ε-Caprolacton-Monomeren. Die Klebstoffe sind dahingehend beschrieben, dass diese eine erhöhte Bioabbaubarkeit, eine erhöhte Viskosität und eine erhöhte Biegsamkeit 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-cyano-acrylat 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 Biegsamkeit 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 31598 A 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.

ZUSAMMENFASSENDE DARSTELLUNG DER ERFINDUNG

[0016] Vorteile der biokompatiblen Klebstoffe der Erfindung umfassen die Leichtigkeit und die Schnelligkeit

der Anwendung, die begleitet werden kann durch eine Inhibierung mikrobiellen Wachstums und geringere Kosten als Nahtmaterial oder Klammern.

[0017] Die vorliegende Erfindung schafft eine biokompatible Klebstoffzusammensetzung, wie definiert in Anspruch 1. 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. Langzeitige Implantate sind als Gegenstände definiert, die für mehr als 30 Tage implantiert werden.

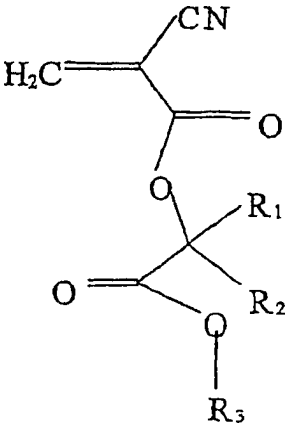
[0021] Die vorliegende Erfindung schafft auch ein Kit, wie definiert in Anspruch 15. Das Kit kann eine verkaufsfertige Packung aufweisen, die einen ersten Behälter, der eine erste Monomerart (a) enthält, und einen zweiten Behälter, der eine zweite Monomerart (b) enthält, umfasst. Alternativ können die erste und die zweite Monomerart in dem gleichen Behälter enthalten sein. Das Kit kann auch, falls gewünscht, einen dritten Behälter aufweisen, der den Polymerisationsinitiator oder -beschleuniger enthält.

[0022] Die vorliegende Erfindung schafft auch eine Verwendung, wie definiert in Anspruch 7.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSGESTALTUNGEN

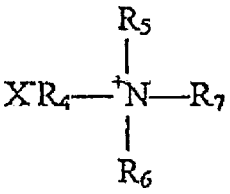
[0023] Klebstoffe der vorliegenden Erfindung sind biokompatibel und können auf das Innere oder auf das Äußere von lebendem Gewebe aufgebracht werden.

[0024] Die vorliegende Erfindung setzt zumindest ein Alkylestercyanoacrylatmonomer ein, 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.

[0025] 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 substituierter oder unsubstituierter aromatischer Ring ist, eine substituierte oder unsubstituierte Aralkylgruppe 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, Butyrylcholinchlorid, Benzalkoniumbromid und Acetylcholinchlorid.

[0026] 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 tiefgehender Wunden von Gewebeoberflächen (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 lebenden 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.

[0027] 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.

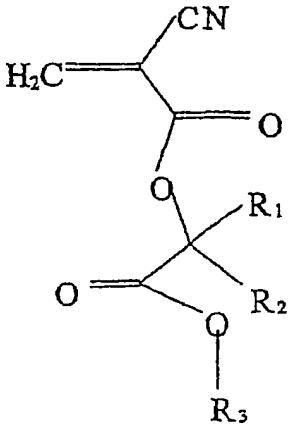
[0028] Alkylestercyanoacrylate können gemäß dem im US-Patent Nr. 3,995,641 für Kronenthal et al. beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Bei dem Kronenthal et al. Verfahren werden solche Cyanoacrylatmonomere durch zur Reaktion bringen eines Alkylesters einer α-Cyanoacrylsäure mit einem cyclischen 1,3-Di-

en hergestellt, um ein Diels-Alder-Addukt zu bilden, das dann einer alkalischen Hydrolyse unterzogen wird, gefolgt von einer Ansäuerung, um das korrespondierende α-Cyanoacrylsäure-Addukt zu bilden. Das α-Cyanoacrylsäure-Addukt wird bevorzugt durch ein Alkylbromacetat verestert, um das korrespondierende Carbalkoxymethyl-α-cyanoacrylat-Addukt zu erhalten. Alternativ kann das α-Cyanoacrylsäure-Addukt durch Reaktion mit Thionylchlorid in das α-Cyanoacrylylhalogenid überführt werden. Das α-Cyanoacrylylhalogenid-Addukt wird dann mit einem Alkylhydroxyacetat oder einem methylsubstituierten Alkylhydrocyacetat zur Reaktion gebracht, um das korrespondierende Carbalkoxymethyl-α-cyanoacrylat-Addukt bzw. das Carbalkoxyalkyl-α-cyanoacrylat-Addukt zu erhalten. Die cyclische 1,3-Dien-Schutzgruppe wird schlussendlich entfernt und das Carbalkoxymethyl-α-cyanoacrylat-Addukt oder das Carbalkoxyalkyl-α-cyanoacrylat-Addukt wird durch Erhitzen des Addukts in der Anwesenheit eines leichten Unterschusses von Maleinsäureanhydrid in das korrespondierende Carbalkoxyalkyl-α-cyanoacrylat überführt.

[0029] 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.

[0030] 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.

[0031] Bevorzugte Alkylestercyanoacrylatmonomere weisen die nachfolgende Formel auf



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.

[0032] Beispiele bevorzugter Alkylestercyanoacrylate umfassen das Folgende, ohne darauf beschränkt zu sein, nämlich Butyllactoylcyanoacrylat (BLCA), Butylglycoloylcyanoacrylat (BGCA), Isopropylglycoloylcyanoacrylat (IPGCA), Ethyllactoylcyanoacrylat (ELCH), und Ethylglycoloylcyanoacrylat (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_1 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. ELCH 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.

[0033] Alkylestercyanoacrylate 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 Absorptions-Zeit 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.

[0034] 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, werden in Kombination verwendet, 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 der Monomere und des Initiators, um beides, die Polymerisationsrate und Absorptionsrate, innerhalb relativ enger und vorhersagbarer Bereiche zu steuern.

[0035] Gemäß der vorliegenden Erfindung weist die Klebstoffzusammensetzung ein Gemisch von Monomerarten auf. Es ist 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. Die absorbierbare oder schneller absorbierende/abbauende Monomerart ist bevorzugt ein Alkylestercyanoacrylat, während die nicht-absorbierbare oder langsamer absorbierende/abbauende Monomerart ein Alkyl-α-cyanoacrylat ist, das eine Alkylkettenlänge von 2 bis 12 oder und bevorzugter von 3 bis 8 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispiele derartiger geeigneter Monomere umfassen also, ohne darauf beschränkt zu sein, Octyl- (wie 2-Octyl-), Hexyl- und Butyl-α-cyanoacrylate.

[0036] In den Ausgestaltungen können die betreffenden Monomerarten in jeglichem geeigneten Verhältnis gemischt sein, um die gewünschte Abbaurate 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 Abbaurate 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-α-cyanoacrylaten, zu erreichen. Jedoch sind diese Verhältnisse und die vorliegende Erfindung in keiner Weise auf derartige Kombinationen beschränkt.

[0037] Geeignete Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung können zum Beispiel dadurch hergestellt werden, dass geeignete Mengen von 2-Octyl-α-cyanoacrylat mit einer der nachfolgenden Substanzen gemischt werden, nämlich Butyllactoylcyanoacrylat (BLCA), Butylglycoloylcyanoacrylat (BGCA), Isopropylglycoloylcyanoacrylat (IPGCA), Ethyllactoylcyanoacrylat (ELCH), und Ethylglycoloylcyanoacrylat (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.

[0038] 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-/Abbaurate 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 Monomerartenverwendet, müssen die verschiedenen Monomerarten nicht alle unterschiedliche Absorptions-/Abbauraten aufweisen, obwohl es bevorzugt ist, dass die einzelnen Monomerarten zumindest zwei unterschiedliche Absorptions-/Abbauraten aufweisen.

[0039] Einige Alkylestercyanoacrylatmonomere können aufgrund sperriger Alkylgruppen langsam reagieren, wobei dies ihre Anwendbarkeit als chirurgische Klebstoffe offensichtlich beschränkt. Sich selbst überlassen härten Alkylestercyanoacrylate 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 Alkylestercyanoacrylatmonomers initiiert oder beschleunigt. Initiatoren und Beschleuniger, die besonders geeignet für die Verwendung mit Alkylestercyanoacrylaten sind, weisen eine schnelle Aushärtungsrate auf, während die Absorptionseigenschaften des Klebstoffes beibehalten werden. Alkylestercyanoacrylate, 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 Alkylestercyanoacrylatmonomeren besonders wünschenswert.

[0040] 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 koeluieren. In Ausgestaltungen kann das Tensid dabei helfen den Initiator oder Beschleuniger in der Monomerzusammensetzung zu dispergieren.

[0041] 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 Gewebezusammengebracht werden.

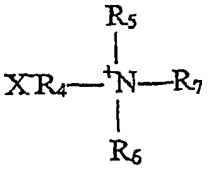
[0042] Die Auswahl eines Initiators oder Beschleunigers kann zusätzlich die Rate beeinflussen, mit der das polymerisierte Monomer durch lebendes Gewebe absorbiert wird. Daher sind die geeignetsten Initiatoren oder Beschleuniger diejenigen, die das Monomer mit einer Rate polymerisieren, die für medizinische 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 Monaten durch einen lebenden Organismus absorbiert worden ist, wie in 3–18 Monaten oder 6–12 Monaten nach Anwendung des Klebstoffes auf lebendes Gewebe.

[0043] 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 viv0 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 Butyllactoylcyanoacrylatmonomer 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.

[0044] Abhängig von zum Beispiel der benötigten Heilungszeit für eine Wunde, kann eine korrespondierende Absorptionsrate gewünscht sein. Da die Heilungszeiten in unterschiedlichen Organismen und unterschiedli-

chen 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 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.

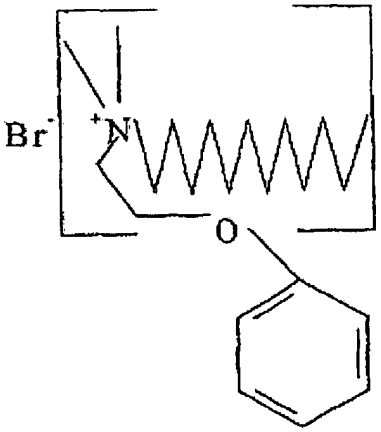
[0045] In bevorzugten Ausgestaltungen, sieht die vorliegende Erfindung die Verwendung von quaternären Aminpolymerisationsinitiatoren oder quaternären Aminpolymerisationsbeschleunigern vor, wie quaternäre Amine, die die nachfolgende Formel aufweisen



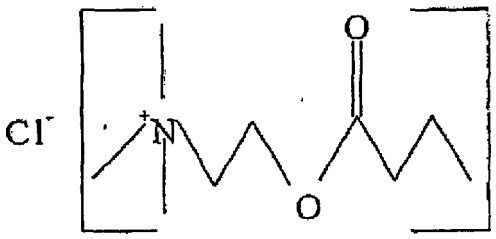
in der R_4, R_5, R_6 und R_7, jeweils unabhängig voneinander H oder eine substituierte oder unsubstituierte geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist, ein substituierter oder unsubstituierter aromatischer Ring ist, eine substituierte oder unsubstituierte Aralkylgruppe ist, oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder aromatische Gruppe ist, die ein oder mehrere Heteroatomfunktionalitäten aufweist, wie zum Beispiel Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff, etc., und in der X^- ein Anion ist, wie ein Halogenid, wie Chlorid, Bromid, oder Fluorid, oder Hydroxyl. In bevorzugten Ausgestaltungen umfasst zumindest einer von R_4, R_5, R_6 und 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, Butyrylcholinchlorid, Benzalkoniumbromid und Acetylcholinchlorid.

[0046] Benzalkoniumhalogenide, wie zum Beispiel Benzalkoniumchlorid, sind in den Ausgestaltungen besonders bevorzugt. Bei seiner Verwendung kann das Benzalkoniumhalogenid ein Benzalkoniumhalogenid in seinem 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_{12}-, C_{13}-, C_{14}-, C_{15}-, C_{16}-, C_{17}- und C_{18}-Verbindungen.

[0047] Domiphenbromid ist in anderen Ausgestaltungen bevorzugt. Domiphenbromid kann durch die nachfolgende Formel dargestellt werden



Butyrylcholinchlorid kann durch die nachfolgende Formel dargestellt werden



[0048] 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 Natriumbisulfit, 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 Manganacetylacetonat; und Radikalinitiatoren oder Radikalbeschleuniger und Radikale, wie zum Beispiel di-t-Butylperoxid und Azobisisobutyronitril.

[0049] 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 Initiator, 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.

[0050] 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 Butyllactoylcyanoacrylat bzw. eine Mischung von Cyanoacrylaten und dass durch 0,05 bis 3 Gew.-% eines Initiators oder Beschleunigers, wie Domiphenbromid, begünstigt ist, zu polymerisieren.

[0051] 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.

[0052] Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können in Verbindung mit anderen Abdichtungsmitteln verwendet werden. Zum Beispiel kann ein Klebstoff auf einer Wunde eingesetzt werden, der unter Verwen-

dung 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.

[0053] 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.

[0054] 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 fluorierte, Polymerbarriereschichten auf zumindest der das Monomer berührenden Oberfläche des Behälters, weisen eine höherwertige Haltbarkeit für Monomerzusammensetzungen auf, wie in der US-Patentanmeldung Seriennummer 091430,289 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.

[0055] Die vorliegende Erfindung schafft auch ein verkaufsfertiges Kit, wie definiert in Anspruch 15. Das Kit kann auch ein oder mehrere andere Additive aufweisen, einschließlich 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 Behälter aufweisen, der das quartäre Amin enthält. Beziehungsweise könnte der erste Behälter das quartäre Amin als Initiator oder Beschleuniger in sich oder auf sich aufweisen, solange der Initiator oder Beschleuniger nicht vor der gewünschten Verwendung mit dem Monomer in Berührung kommt.

[0056] 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.

[0057] 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.

[0058] 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.

[0059] 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.

[0060] 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. Geeignete 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.

[0061] 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.

[0062] 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 Phiole oder Ampulle gestellt ist und oder auf andere Weise in dem Applikatorkörper enthalten sein kann, solange wie eine nicht berührende Beziehung zwischen der polymerisierbaren Monomerzusammensetzung und dem Initiator oder Beschleuniger aufrechterhalten wird, bis zur Verwendung des Klebstoffes.

[0063] 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.

[0064] 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.

[0065] 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.

[0066] Monomerzusammensetzungen 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.

[0067] 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 ver-

leihen. 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.

[0068] 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.

[0069] 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.

[0070] 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.

[0071] 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.

[0072] Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können auch pH-Modifikatoren aufweisen, um die Abbaurate des erhaltenen Polymers zu kontrollieren, wie in der US-Patentanmeldung Nr. 08/774,288, eingereicht am 18. September 1996, offenbart.

[0073] Um die Kohäsionsfestigkeit der Zusammensetzungen oder Lösungen dieser Erfindung zu verbessern, können zu der Monomerzusammensetzung 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.

[0074] 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.

[0075] 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.

[0076] 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 Butyllactoylcyanoacrylat (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

[0077] Die vorliegende Erfindung wird in Bezug auf die nachfolgenden nicht beschränkenden Beispiele weiter verständlich.

Referenzbeispiel 1:

[0078] 70 l Butyllactoylcyanoacrylat werden mit 2,5 pmol 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.

Referenzbeispiel 2:

[0079] 36 l Butyllactoylcyanoacrylat werden mit 0,625 pmol Butyrylcholinchlorid gemischt, während das Monomer eine poröse Applikatorspitze durchläuft. Das erhaltene Gemisch härtet in annähernd 60 Sekunden aus.

Referenzbeispiel 3:

[0080] 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 × 1.000	84	12	6,2	3,1	1,9	1,3

[0081] 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
Massseverlust (%)	0	3	6	9	10	12
Mn × 1.000	28	23	23	21	-	20

Referenzbeispiel 4:

[0082] Ein absorbierbares Klebstoffpolymer wird formuliert durch die Kombination von:

Butyllactoylcyanoacrylatmonomer	98,2600% (nach Gewicht);
Domiphenbromid	1,7300% (nach Gewicht);
H_2SO_4	0,0025% (nach Gewicht); und
butyliertes Hydroxyanisol	0,0075% (nach Gewicht).

Beispiel 5:

[0083] Verschiedene monomere Klebstoffzusammensetzungen werden formuliert, wobei verschiedene Mengen von Butyllactoylcyanoacrylat (BLCA) und 2-Octyl-α-cyanoacrylat (20CA) 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 Hydroxyanisol. 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.-% 20CA	Aushärtungszeit (s)
A	0	100	92
B	25	75	60
C	50	50	49
D	75	25	45
E	100	0	42

Beispiel 6:

[0084] 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 Butyllactoylcyanoacrylat (BLCA) und 2-Octyl-α-cyanoacrylat (20CA) formuliert. Die Gemischverhältnisse der Monomeren sind in der nachfolgenden Tabelle dargelegt.

[0085] Es werden Proben für den in-vitro-Abbautest hergestellt durch Initiieren einer Menge der entsprechenden Monomerzusammensetzung 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 × 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.

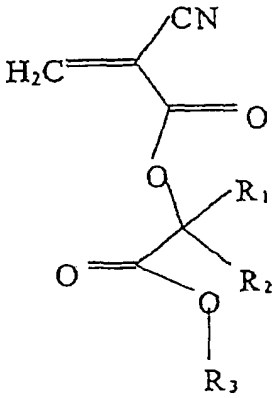
[0086] Die Proben werden in sterilisierte Extraktionshülsen gestellt, um die Berührung mit dem Polymermaterial zu minimieren. Die Proben werden dann in sterile Glasphiolen gestellt und mit 21 ml von Dulbeccos phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) gefüllt und zusätzlich mit einem Antibiotikum/Antimykotikum versetzt. Die Phiolen werden bei 39°C in ein Wasserbad gestellt. Die PBS-Lösung wird wöchentlich ausgetauscht.

[0087] 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.

			Mass%-Änderung	
Probe	Gew.-% BLCA	Gew.-% 20CA	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, umfassend: eine erste Monomerart; und eine zweite Monomerart, die unterschiedlich zu der ersten Monomerart ist, wobei zumindest die erste Monomerart absorbierbar ist und eine Absorptionsrate der ersten Monomerart unterschiedlich zu einer Absorptionsrate der zweiten Monomerart ist, wobei:
die erste Monomerart ein Alkylestercyanoacrylat von Formel



ist, 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
die zweite Monomerart ein Alkyl-α-cyanoacrylat mit einer Alkylgruppe mit von 2 bis 12 Kohlenstoffatomen ist.

2. Biokompatible Klebstoffzusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Alkylestercyanoacrylat ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Butyllactoylcyanoacrylat, Butylglykoloylcyanoacrylat, Isopropylglykoloylcyanoacrylat, Ethyllactoylcyanoacrylat und Ethylglykoloylcyanoacrylat.

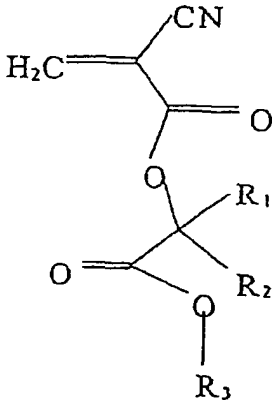
3. Biokompatible Klebstoffzusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Gewichtsverhältnis der ersten Monomerart zur zweiten Monomerart von etwa 25:75 bis etwa 75:25 reicht.

4. Biokompatible Klebstoffzusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung ferner zumindest einen Zusatzstoff umfasst, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus anionischen Stabilisierern, Stabilisierern für freie Radikale, Färbemitteln und Weichmachern.

5. Biokompatible Klebstoffzusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung:
eine Monomermischung, die von etwa 25 bis etwa 40 Gewichtsteile Butyllactoylcyanoacrylat und von etwa 60 bis etwa 75 Gewichtsteile Octylcyanoacrylat (OCA) umfasst;
zumindest einen anionischen Stabilisierer; und
zumindest einen Stabilisierer für Radikale
umfasst.

6. Biokompatible Klebstoffzusammensetzung nach Anspruch 5, wobei zumindest ein anionischer Stabilisierer etwa 25 bis etwa 100 ppm Schwefelsäure und von etwa 1 bis etwa 50 ppm Schwefeldioxid umfasst und zumindest ein Stabilisierer für Radikale von etwa 100 bis etwa 2.000 ppm Hydrochinon, von etwa 10 bis etwa 200 ppm p-Methoxyphenol und von etwa 100 bis etwa 10.000 ppm butyliertes Hydroxyanisol umfasst.

7. Verwendung eines Alkylestercyanoacrylats von Formel



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;
eines Alkyl-α-cyanoacrylats mit einer Alkylgruppe mit von 2 bis 12 Kohlenstoffatomen; und

eines Polymerisationsinitiators oder -beschleunigers, wobei der Polymerisationsinitiator oder -beschleuniger ein quartäres Amin ist,
zur Herstellung eines biokompatiblen Klebstoffes zur Behandlung von lebendem Gewebe.

8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei das lebende Gewebe ein inneres Gewebe ist.

9. Verwendung nach Anspruch 7, wobei zwei oder mehr Polymerisationsinitiatoren oder -beschleuniger auf das lebende Gewebe aufgebracht werden.

10. Verwendung nach Anspruch 7, wobei der Polymerisationsinitiator oder -beschleuniger mit zumindest einem Monomer zusammengebracht wird, bevor die Zusammensetzung auf lebendes Gewebe aufgebracht wird.

11. Verwendung nach Anspruch 7, wobei der Polymerisationsinitiator oder -beschleuniger die folgende Formel aufweist:

$X^-R_4N^+R_5R_6R_7$

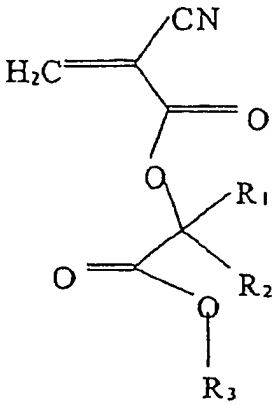
in der R_4, R_5, R_6 und R_7 jeweils unabhängig voneinander H oder eine substituierte oder unsubstituierte geradkettige, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe; eine substituierte oder unsubstituierte aromatische Gruppe; eine substituierte oder unsubstituierte Aralkylgruppe; oder eine substituierte oder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

12. Verwendung nach Anspruch 11, wobei zumindest einer von R_4, R_5, R_6 und R_7 zumindest ein Mitglied umfasst, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einem aromatischen Ring und einer ein Heteroatom enthaltenden Verknüpfung.

13. Verwendung nach Anspruch 11, wobei X^- ein Halogenrest ist.

14. Verwendung nach Anspruch 7, wobei der Polymerisationsinitiator oder -beschleuniger zumindest ein Mitglied ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Domiphenbromid, Butyrylcholinchlorid, Benzalkoniumbromid und Acetylcholinchlorid.

15. Kit, umfassend eine verkaufsfertige Packung, umfassend:
(a) einen ersten Behälter, der eine biokompatible Klebstoffzusammensetzung enthält, umfassend: ein Alkylestercyanoacrylat von Formel



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;
(b) ein Alkyl-α-cyanoacrylat mit einer Alkylgruppe mit 2 von 12 Kohlenstoffatomen; und
(c) einen Polymerisationsinitiator oder -beschleuniger, wobei der Polymerisationsinitiator oder -beschleuniger ein quartäres Amin ist.

16. Kit nach Anspruch 15, wobei der Polymerisationsinitiator oder -beschleuniger in einem getrennten Behälter enthalten ist, der nicht in Kontakt mit der biokompatiblen Klebstoffzusammensetzung steht.

17. Kit nach Anspruch 15, wobei der Polymerisationsinitiator oder -beschleuniger ein quartäres Amin mit der folgenden Formel ist:

$X^-R_4N^+R_5R_6R_7$

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; eine substituierte oder unsubstituierte aromatische Gruppe; eine substituierte oder unsubstituierte Aralkylgruppe; oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder aromatische Gruppe, die ein oder mehrere Heteroatome enthält, sind; und X^- ein Anion ist.

18. Kit nach Anspruch 17, wobei zumindest einer von R_4, R_5, R_6 und R_7 zumindest ein Mitglied umfasst, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einem aromatischen Ring und einer ein Heteroatom enthaltenden Verknüpfung.

19. Kit nach Anspruch 17, wobei X^- ein Halogenrest ist.

20. Kit nach Anspruch 15, wobei der Polymerisationsinitiator oder -beschleuniger wenigstens ein Mitglied ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Domiphenbromid, Butyrylcholinchlorid, Benzalkoniumbromid und Acetylcholinchlorid.

21. Polymerisierter Film, gebildet aus der Polymerisation einer biokompatiblen Klebstoffzusammensetzung nach Anspruch 1.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen