

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-505121

(P2004-505121A)

(43) 公表日 平成16年2月19日(2004.2.19)

(51) Int. Cl.⁷

C09J 201/00

A61L 15/64

A61L 17/00

C09J 4/04

F I

C09J 201/00

A61L 17/00

C09J 4/04

A61L 15/04

テーマコード (参考)

4C081

4J040

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 59 頁)

(21) 出願番号 特願2002-515336 (P2002-515336)
 (86) (22) 出願日 平成13年8月2日 (2001.8.2)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年1月30日 (2003.1.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/024128
 (87) 国際公開番号 W02002/009785
 (87) 国際公開日 平成14年2月7日 (2002.2.7)
 (31) 優先権主張番号 09/630, 437
 (32) 優先日 平成12年8月2日 (2000.8.2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500512427
 クロージャー メディカル コーポレイション
 アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2
 7616 ローリー クリーンス デイリ
 ー ロード 5250
 (74) 代理人 100072051
 弁理士 杉村 興作
 (72) 発明者 ジェリー ワイ ジョン
 アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2
 7614 ローリー ウェイクフィールド
 プランテーション ドライヴ 2308

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 吸収性粘着剤組成物

(57) 【要約】

生体適合性粘着剤組成物を生体組織に適用することを含む、生体組織を治療する方法であって、ここでその粘着剤組成物は少なくとも一つのアルキルエステルシアノアクリレートモノマーと重合開始剤又は促進剤を含み、ここで前記重合開始剤又は促進剤4級アミンであり、又はここでその粘着剤組成物は異なった吸収速度を有する2つのモノマー種の混合物を含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生体適合性粘着剤組成物であって、該生体適合性粘着剤組成物は

第一のモノマー種；及び

前記第一のモノマー種とは異なっている第二のモノマー種から成り、

ここで少なくとも前記第一のモノマー種は吸収性であり、かつ、

前記第一のモノマー種の吸収速度は、前記第二のモノマー種の吸収速度とは異なっている、前記生体適合性粘着剤組成物。

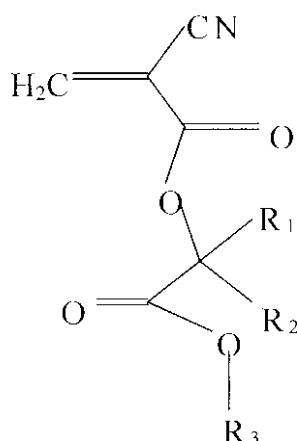
【請求項 2】

前記第一のモノマー種がアルキルエステルシアノアクリラート (alkyl ester cyanoacrylate) である、請求項 1 記載の生体適合性粘着剤組成物。 10

【請求項 3】

請求項 2 記載の生体適合性粘着剤組成物であって、前記アルキルエステルシアノアクリラートが下記の化学式を有し、

【化 1】



20

ここで R_1 と R_2 は独立した水素、直鎖の、分枝した又は環状のアルキル基であるか、又は環状アルキル基中で連結しており、かつ R_3 は直鎖の、分枝した又は環状のアルキル基である、請求項 2 記載の生体適合性粘着剤組成物。 30

【請求項 4】

前記アルキルエステルシアノアクリラートが、ブチルラクトイルシアノアクリラート、ブチルグリコロイルシアノアクリラート、イソプロピルグリコロイルシアノアクリラート、エチルラクトイルシアノアクリラート、及びエチルグリコロイルシアノアクリラートから成る群から選択された、請求項 2 記載の生体適合性粘着剤組成物。

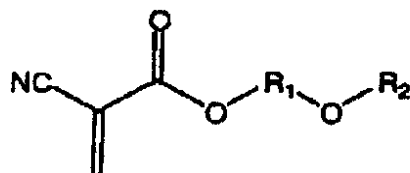
【請求項 5】

前記第一のモノマー種がアルキルエーテルシアノアクリラート (alkyl ether cyanoacrylate) である、請求項 1 記載の生体適合性粘着剤組成物。

【請求項 6】

前記アルキルエーテルシアノアクリラートが下記の化学式を有し、

【化 2】



ここで R_1 は直鎖の、分枝した又は環状のアルキル基であり、かつ R_2 は直鎖の、分枝した又は環状のアルキル基である、請求項 5 記載の生体適合性粘着剤組成物。 50

【請求項 7】

前記アルキルエーテルシアノアクリラートが、イソプロポキシエチルシアノアクリラート及びメトキシブチルシアノアクリラートから成る群から選択された、請求項 6 記載の生体適合性粘着剤組成物。

【請求項 8】

前記第二のモノマー種が、アルキルエステルシアノアクリラート及びアルキルエーテルシアノアクリラート以外のシアノアクリラートである、請求項 1 記載の生体適合性粘着剤組成物。

【請求項 9】

前記第二のモノマー種が、約 2 から約 12 個の炭素原子数のアルキル基を有する α -シアノアクリラートである、請求項 8 記載の生体適合性粘着剤組成物。 10

【請求項 10】

前記第二のモノマー種に対する前記第一のモノマー種の重量比が、約 25 : 75 から約 75 : 25 である、請求項 1 記載の生体適合性粘着剤組成物。

【請求項 11】

前記組成物が、陰イオン性安定化剤、フリーラジカル安定化剤、着色剤及び可塑剤から成る群から選択された少なくとも一つの添加剤を更に含む、請求項 1 記載の生体適合性粘着剤組成物。

【請求項 12】

請求項 1 記載の生体適合性粘着剤組成物であって、該組成物が； 20
モノマー混合物であって、約 25 から約 40 重量部のブチルラクトイルシアノアクリラート、及び約 60 から約 75 重量部のオクチルシアノアクリラート（OCA）から成る前記モノマー混合物、
少なくとも一つの陰イオン性安定化剤；及び
少なくとも一つのラジカル安定化剤、
から成る、前記生体適合性粘着剤組成物。

【請求項 13】

前記少なくとも一つの陰イオン性安定化剤が、約 25 ppm から約 100 ppm の硫酸と約 1 から約 50 ppm の二酸化硫黄であり、かつ、前記少なくとも一つのラジカル安定化剤が、約 100 から約 2000 ppm のヒドロキノン、約 10 から約 200 ppm の p-メトキシフェノールと約 100 から約 10,000 ppm のブチル化ヒドロキシアニソールである、請求項 12 記載の生体適合性粘着剤組成物。 30

【請求項 14】

生体組織を治療する方法であって、
該方法は、少なくとも 1 つのアルキルエステルシアノアクリラートモノマー及び重合開始剤又は促進剤から成る生体適合性粘着剤組成物を、生物の生体組織に適用することからなり、ここで前記重合開始剤又は促進剤は四級アミンである、前記生体組織を治療する方法。

【請求項 15】

前記生体組織が内臓である、請求項 14 記載の方法。 40

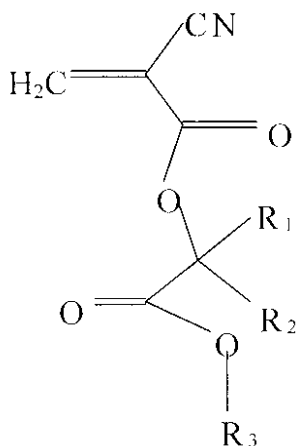
【請求項 16】

2 つ又はそれ以上の重合開始剤又は促進剤を前記生体組織に適用する、請求項 14 記載の方法。

【請求項 17】

請求項 14 記載の方法であって、前記少なくとも 1 つのアルキルエステルシアノアクリラートモノマーは下記の化学式を有し、

【化 3】



10

ここで R_1 と R_2 は独立した水素、直鎖の、分枝した又は環状のアルキル基であるか、又は環状アルキル基中で連結しており、かつ R_3 は直鎖の、分枝した又は環状のアルキル基である、前記方法。

【請求項 18】

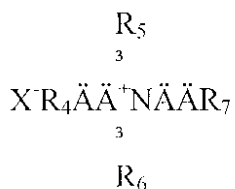
前記組成物を生体組織に適用する前に、前記重合開始剤又は促進剤が前記少なくとも一つのモノマーと結合している、請求項 14 記載の方法。

20

【請求項 19】

請求項 17 記載の方法であって、前記重合開始剤又は促進剤が下記の化学式を有し、

【化 4】



ここで、 R_4 、 R_5 、 R_6 と R_7 は各々独立した水素又は置換された又は置換されていない直鎖の、分枝した又は環状のアルキル基；置換された又は置換されていない芳香族基；置換された又は置換されていないアラルキル (a r a l k y l) 基；若しくは一つ又はそれ以上のヘテロ原子を含んでいる置換された又は置換されていないアルキル基又は芳香族基であり；かつ X^- が陰イオンである、前記方法。

30

【請求項 20】

R_4 、 R_5 、 R_6 と R_7 の少なくとも一つが、芳香族環及びヘテロ原子を含む結合 (l i n k a g e) からなる群から選択されたメンバーの少なくとも一つである、請求項 19 記載の方法。

【請求項 21】

X^- がハロゲンラジカルである、請求項 19 記載の方法。

40

【請求項 22】

前記重合化開始剤又は促進剤が、臭化ドミフェン、塩化ブチリルコリン、臭化ベンザルコニウム、塩化ベンザイルコニウム及び塩化アセチルコリンから成る群から選択されたメンバーの少なくとも一つである、請求項 14 記載の方法。

【請求項 23】

創傷を閉じる (c l o s e) ため又は塞ぐ (s e a l) ために使用する、請求項 14 記載の方法。

【請求項 24】

販売可能なパッケージからなるキットであって、該パッケージは；

少なくとも一つのアルキルエステルシアノアクリラートモノマーからなる生体適合性粘着

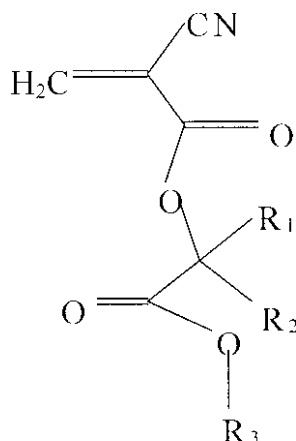
50

剤組成物を含む第一の容器；及び
 重合化開始剤又は促進剤からなり、
 ここで前記重合化開始剤又は促進剤は四級アミンである、前記キット。

【請求項 2 5】

請求項 2 4 記載のキットであって、該キットにおいて前記少なくとも一つのモノマーは下記の化学式を有し、

【化 5】



10

ここで R_1 と R_2 は独立した水素、直鎖の、分枝した又は環状のアルキル基であるか、又は環状アルキル基中で連結しており、かつ R_3 は直鎖の、分枝した又は環状のアルキル基である、前記キット。

20

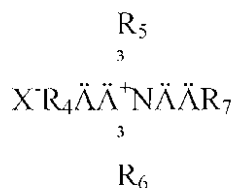
【請求項 2 6】

前記重合化開始剤又は促進剤が前記モノマーと接触しない分離した容器に収納されている、請求項 2 4 記載のキット。

【請求項 2 7】

請求項 2 5 記載のキットであって、該キットにおいて前記重合開始剤又は促進剤が下記の化学式を有し、

【化 6】



30

ここで、 R_4 、 R_5 、 R_6 と R_7 は各々独立した水素又は置換された又は置換されていない直鎖、分枝した又は環状のアルキル基；置換された又は置換されていない芳香族基；置換された又は置換されていないアラルキル (a r a l k y l) 基；又は一つ又はそれ以上のヘテロ原子を含んでいる置換された又は置換されていないアルキル基又は芳香族基であり；かつ X^- が陰イオンである、前記キット。

40

【請求項 2 8】

R_4 、 R_5 、 R_6 と R_7 の少なくとも一つが、芳香族環及びヘテロ原子を含有する結合 (l i n k a g e) からなる群から選択された、少なくとも一つのメンバーである、請求項 2 7 記載のキット。

【請求項 2 9】

X^- がハロゲンラジカルである、請求項 2 7 記載のキット。

【請求項 3 0】

前記重合化開始剤又は促進剤が、臭化ドミフェン、塩化ブチリルコリン、臭化ベンザルコニウム及び塩化アセチルコリンから成る群から選択された、少なくとも一つのメンバーで

50

ある、請求項 24 記載のキット。

【請求項 31】

重合フィルムであって、該重合フィルムは第一のモノマー種と、該第一のモノマー種と異なった第二のモノマー種との重合より形成され、ここで少なくとも前記第一のモノマー種は吸収性であって、かつ前記第一のモノマー種の吸収速度は前記第二のモノマー種の吸収速度と異なっている、前記重合フィルム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の背景)

本発明は、モノマー及びポリマーの粘着剤及び封止剤 (sealant) の組成物に関し 10
、更にそれらの製造及び産業上及び医学上の用途の使用に関する。

【0002】

(技術状況)

モノマー及びポリマーの粘着剤は、産業上 (家庭用を含む) 及び医学上の用途の両者において用いられている。これらの粘着剤に含まれるのは、 α -シアノアクリレート (α -c 20
yanoacrylates) の様な 1, 1-二置換エチレンモノマー及びポリマーである。その様なモノマー及びポリマーの粘着性の性質が発見されてから、それらが硬化 (cure) する速さ、結果として形成された結合の強さ、更にそれらの使用が比較的容易であるために、それらには広い用途が見出された。これらの特性のために、 α -シアノアクリレートの粘着剤は、結合樹脂、ゴム、ガラス、金属、木材、そしてより最近には生物学的な組織など、多くの用途において第一選択となった。

【0003】

1, 1-二置換エチレン粘着剤組成物の医学用途には、創傷縫合における外科的な縫合糸や止め金 (staple) の代替物又は付属物としての使用のみならず、裂傷、擦り傷、火傷、口内炎、爛れの様な表層の創傷や他の表層の創傷を、覆いかつ保護するための使用も含まれる。この型の粘着剤が適用される時には、通常ではそれはモノマーの型で塗布され、得られる重合化が望まれる粘着性結合を引き起こす。

【0004】

例えば、ポリマー化できる 1, 1-二置換されたエチレンモノマー、及びその様なモノマーからなる粘着剤組成物は、Leungらの米国特許 No. 5, 328, 687 の中に開示されている。その様な組成物をサブストレート (substrate) に適用するための、特に医学的な用途における適切な方法は、例えば、全て Leungらの特許である米国特許番号 5, 928, 611; 5, 582, 834; 5, 575, 997 及び 5, 624, 669 において述べられている。 30

【0005】

いくつかの α -シアノアクリレート (α -cyanoacrylates) は非常に反応性が高く、空气中に存在する湿気又は動物組織の表面の様な湿った表面を含む、わずかな量の開始剤の存在下においてさえも迅速に重合化する。 α -シアノアクリレートのモノマーは陰イオンの重合可能であるか又はフリーラジカルによって重合可能であるか、若しくは両性イオン又はイオン対によって重合可能であり、ポリマーを形成する。重合化が一度開始したら、モノマーの選択により、硬化の速度は非常に迅速である事から非常に遅い事までである。 40

【0006】

しかし、全てのシアノアクリレート (cyanoacrylates) が同じ速度で重合化するのではなく、そしてそのために、重合化を引き起こすために種々の開始剤がシアノアクリレートに添加されてきた。例えば、Leungの米国特許番号 5, 928, 611; Kanakuboらの米国特許番号 5, 902, 443; Robinsの米国特許番号 4, 460, 759、Severyの米国特許番号 4, 378, 213; Okamotoらの米国特許番号 5, 066, 743 と 4, 979, 993; Puderらの米国特許番号 5, 262, 200; Buckの米国特許番号 4, 012, 402 と 3, 90 50

3, 055; 及び Overhults の 3, 940, 362 は、シアノアクリレートモノマーが種々の開始剤の添加により重合化することを開示している。それらの組成物は、しかしながら、反応が起こるのにわずかな刺激剤又は開始剤しか必要としない反応の触媒のみに向けられている。Liu の米国特許番号 5, 079, 098 もまたシアノアクリレートに開始剤を添加することを述べているが、それは結合の増加を促進させることだけを目指している。

【0007】

Leung らの米国特許番号 5, 928, 611 は潜在的な置換基を多数有している、1, 1-二置換エチレンモノマーを広範に開示している。その開示は、有機的なラジカル置換基を有しているエステルシアノアクリラートを換わりに示すと共に、アルファシアノアクリレートに焦点を合わせている。しかしその開示は、特定のシアノアクリレートが有する吸収性の様な、特定の性質を特定するものではない。その開示は、どの開始剤がどのシアノアクリレートと良く働くかについては示していない。全てのシアノアクリレートが全ての開始剤と良く働くわけではない。その開示には、吸収速度も、シアノアクリレート又はその重合した生成物が有する性質に開始剤の選択が及ぼす影響も開示されていない。

10

【0008】

Kronenthal らの米国特許番号 3, 995, 641 は、吸収性のカルバルコキシアルキル 2-シアノアクリラートを開示している。その開示では開始剤の使用は議論されていないが、むしろ、血液や他の体液がそのモノマーを重合化することを示している。その開示には、シアノアクリレート又はその重合化生成物の有する性質に、開始剤の選択が及ぼす影響もまた述べられていない。

20

【0009】

吸収性の粘着剤は、非吸収性の粘着剤に対して、いくつかの条件下において、特にいくつかの医学的な用途において、更なる利点を有している。しかし、いくつかの吸収性のシアノアクリレート接着剤組成物は特に遅い反応動力学を有しており、それによりそれらの外科的な接着剤としての実用上の価値は低減する。そこで、医学的な用途のために十分な吸収性及び迅速な硬化速度を兼ね備えた接着剤組成物の需要はいまだにある。

【0010】

加えて、医学的及び外科的な目的に使用することができる種々のモノマー組成物において、結果として形成されたポリマーフィルムの分解がしばしば問題となる。過去において、ポリマーフィルムの分解速度及び他の化学的な性質を調整することは困難であった。そこで、特定の目的とする使用に合わせて、分解速度及び他の性質が調整できる粘着剤組成物に対しての需要はいまだにある。

30

【0011】

この分野において、吸収性のシアノアクリレートポリマー材料を作製するためにいくつかの努力がされてきた。例えば、米国特許番号 6, 224, 622 は、生体吸収性のコポリマーを含む、生体吸収性のシアノアクリレートに基づいた組織粘着剤を開示する。そのコポリマーは好ましくは、 ϵ -カプロラクトン、ラクチッド (lactide) 及びグリコライド (glycolide) モノマーから、又は 2-シアノアクリレート、グリコライド、ラクチッド、 ϵ -カプロラクトンモノマーから得られる。その粘着剤は増加した生分解性、増加した粘度、及び増加した柔軟性を有していると述べられている。その粘着剤は創傷及び切創の縫合に、及びインプラントを含む医学装置に有用である。その粘着剤はシアノアクリレートモノマー又はシアノアクリレートモノマー類の混合物を含むことがあり、そこでシアノアクリレートモノマー又はモノマー類は、アルキル 2-シアノアクリレート、アルケニル 2-シアノアクリレート、アルコキシアルキル 2-シアノアクリレート、及びカルバルコキシアルキル 2-シアノアクリレートからなる群から選択され、ここで前記シアノアクリレートモノマーのアルキル基は 1 から 16 個の炭素原子を有している。

40

【0012】

WO 00/72761 は、グリコライド、ラクチッド、 ϵ -カプロラクトン、ジオキサノン、トリメチレンカルボネート、アルキレングリコール、及びシアノアクリレートとの

50

エステルアミドを含んでいる、吸収性材料の混合物もまた開示している。その材料の混合物は吸収性であって、かつ柔軟性と粘着性を与えるものであり、また受け入れることができる粘度と硬化時間を維持していると述べられている。

【0013】

(発明の概要)

本発明はその実施態様において、シアノアクリレート、アルキルエステルシアノアクリレートのサブクラスに基づくものであり、それらは例外的な粘着特性を有しており、更に加えて毒性は最小から無毒であって、のみならず生体に吸収可能である。本発明の生体適合性粘着剤の利点には、適用が容易且つ迅速であることが含まれ、それは微生物の生育を阻害することを伴うこともあり、かつ、縫合糸や止め金 (s t a p l e) より低価格である。本発明は、生体組織に生体適合性の粘着組成物を適用することからなる、生体組織を治療する方法を提供するものであって、該粘着組成物は、少なくとも一つのアルキルエステルシアノアクリレートモノマー及び重合化開始剤又は促進剤からなり、ここで重合化開始剤又は促進剤は四級アミンである。アルキルエステルシアノアクリレートと四級アミンの組み合わせは、吸収性と共に望ましい反応動力学を提供する。 10

【0014】

他の態様において本発明は、少なくとも2つの異なったモノマー種の混合物からなる生体適合性の粘着剤組成物を提供し、ここで一つのモノマー種が作製するポリマーは、単独で使用された時に、他のモノマー種によって作製されたポリマーよりも吸収性が高い。その組成物は生体組織を治療する方法において使用することが可能であって、該方法は、該生体適合性の粘着性組成物を生体組織に適用し、かつその組成物を重合化させることからなる。吸収が速いモノマー種と非吸収性モノマー種 (又は吸収性が低いか吸収が遅い) を組み合わせることにより、結果として形成されたポリマーの分解速度の調節と調整をすることができる。 20

【0015】

この発明において、「吸収性」又は「吸収性粘着剤」といった用語、又はその変形である用語は、組織適合性材料が、埋め込まれて (i m p l a n t a t i o n) からある時間後に、生体から除去される又はその中で代謝される産物に分解又は生物分解される能力を意味する。そこで、この中で用いられるように、吸収性とは、完全又は部分的にせよ、該粘着剤を適用した後に、組織により重合化した粘着剤が吸収され得ることを意味する。同様に、「非吸収性」又は「非吸収性粘着剤」という用語、又はその変形である用語は、完全にせよ部分的にせよ、その粘着剤を適用した後に、組織によって完全に又は実質的に吸収され得ないことを意味する。更に、「より速い吸収」及び「より遅い吸収」というような相対的な用語は、二つのモノマー種に関して用いられ、一つのモノマー種から作製されたポリマーが、他のモノマー種から形成されたポリマーよりも速く (又は遅く) 吸収されることを示す。 30

【0016】

本発明において、「実質的に吸収される」という用語は、約3年以内に少なくとも90%が吸収されることを示す。同様に「実質的に吸収されない」という用語は、約3年以内の吸収が多くても20%であることを示す。 40

【0017】

本発明において、「生体適合性」という用語は、医学的な装置の要件に適切であってかつ適合し、長期間又は短期間のインプラントとして、又はインプラントではない用途に用いられる材料を意味し、例えば目的とする位置に埋め込まれたときに、受け入れがたい反応を引き起こすことなく、その材料が目的とする機能を必要な期間の間に発揮するようなものである。長期間のインプラントは、30日間以上埋め込まれる品目であると規定される。

【0018】

本発明は販売可能なパッケージからなるキットもまた提供するものであり、該パッケージは、少なくとも一つのシアノアクリル酸アルキルエステルモノマーと重合化開始剤又は促 50

進剤を含む第一の容器を含み、ここで該重合化開始剤又は促進剤は、例えば四級アミンである。他の実施態様においては、該キットは、第一のモノマー種を含む第一の容器、及び第二のモノマー種を含む第二の容器からなる販売可能なパッケージからなることもあり、第二のモノマー種は第一モノマー種の吸収速度とは異なる吸収速度を有している。代わりに、第一のモノマー種と第二のモノマー種が同じ容器に入っていることもある。もし望むならば、該キットは重合開始剤又は促進剤を含む第三の容器もまた備えることもある。

【0019】

本発明は、生体適合性粘着剤組成物を生体組織に適用することからなる、生体組織を治療する方法もまた提供する。上記のように、該生体適合性粘着剤組成物は、重合開始剤又は促進剤と少なくとも一つのシアノアクリル酸アルキルエステルモノマーからなる組成物であって、該シアノアクリル酸アルキルエステルモノマーには、例えばブチルラクトイルシアノアクリラートモノマー、又はブチルグリコロイルシアノアクリラートモノマーがある。あるいは、該生体適合性粘着剤組成物は、少なくとも二つの異なったモノマー種の混合物からなる組成物であることもあり、ここで一つのモノマー種は他のモノマー種によって作製されるポリマーよりもより速い吸収を作るものである。

10

【0020】

(好適な態様の詳細な説明)

吸収性シアノアクリラートは、それらには限定されるものではないが、内臓 (i n t e r n a l o r g a n) や血管を含む種々の生体組織における創傷の縫合や止血密閉及び類似のものにおいて広範な用途を有する。これらの吸収性処方は、種々の器官や組織の内部又は外部に適用できる。

20

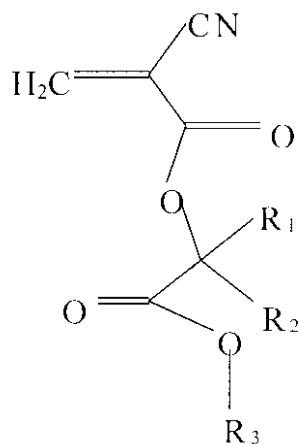
【0021】

本発明の粘着剤は生体適合性であり、生体組織中又は生体組織上に、内的に又は外的に適用することができる。

【0022】

実施態様において、本発明は下記の化学式を有する少なくとも一つのアルキルエステルシアノアクリラートモノマーを提供し、

【化7】



30

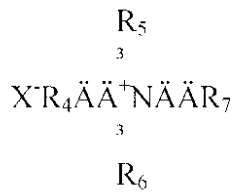
ここで R_1 と R_2 は独立した水素、直鎖の、分枝した又は環状のアルキル基であるか、又は環状アルキル基中で連結しており、かつ R_3 は直鎖の、分枝した又は環状のアルキル基である

40

【0023】

本発明はまた、四級アミン重合開始剤又は促進剤のモノマーとの使用もまた提供するものであり、その四級アミン重合開始剤又は促進剤は例えば下記の化学式を有し、

【化8】



ここで、 R_4 、 R_5 、 R_6 と R_7 は各々独立した水素又は置換された又は置換されていない直鎖の、分枝した又は環状のアルキル基；置換された又は置換されていない芳香族環；置換された又は置換されていないアラルキル (a r a l k y l) 基；若しくは一つ又はそれ以上の、酸素、硫黄、窒素等のヘテロ原子の官能特性 (f u n c t i o n a l i t i e s) を含む、置換された又は置換されていないアルキル基又は芳香族基であり、；かつ X^- は塩素、臭素、又はフッ素等のハロゲン化合物、又は水酸化等の陰イオンであり；好適な四級アミン開始剤には、これらに限定されるものではないが、臭化ドミフェン、塩化ブチリルコリン (b u t y r y l c h o l i n e c h l o r i d e)、臭化ベンザルコニウム及び塩化アセチルコリンが含まれる。

【0024】

本発明は、少なくとも一つのアルキルエステルシアノアクリラートモノマー及び重合開始剤又は促進剤からなる生体適合性粘着剤組成物を生体組織に適用することからなる、生体組織を治療する方法を提供するものであり、ここでその重合開始剤又は促進剤は四級アミンである。本発明はまた、少なくとも二つの異なったモノマー種からなる生体適合性粘着剤組成物を生体組織に適用することからなる、生体組織を治療する方法を提供するものであり、ここで異なったモノマー種は異なった吸収又は分解速度を有し、適切な重合開始剤又は促進剤の適用と共に若しくは適用に先立って又は適用に引き続いて、必要に応じて該組成物は適用される。実施態様において、好ましくはモノマー種の一つはアルキルエステルシアノアクリラートモノマーであり、かつ、他のモノマー種はアルキルエステルシアノアクリラート又はアルキルエーテルシアノアクリラート以外のシアノアクリラートモノマーであって、例えばアルファシアノアクリラートモノマーである。

【0025】

本発明の好適なモノマー組成物とそれから形成されたポリマーは、組織粘着剤、出血の防止のための又は開いた創傷を覆うための封止剤 (s e a l a n t) に、更に他の生物医学的用途において有用である。それらは、例えば、体液の漏出、組織の接近、外科的に切開した又は外傷によって裂かれた組織の付着を防止すること；創傷からの血流を遅延すること；薬物を送達すること；火傷に包帯を巻くこと；皮膚又は他の表面若しくは深部の組織表層の創傷（例えば擦り傷、擦りむいた又は生の皮膚、及び／又は口内炎）に包帯を巻くこと；及び生体組織の修復と再生を助けること、などに使用される。本発明のモノマー組成物とそれから形成されたポリマーは、種々の生体組織及び内臓の創傷を閉じるのに広範な用途を有し、かつ、例えば種々の器官又は組織の内部又は外部に適用することができる。本発明のモノマー組成物とそれから形成されたポリマーは、例えばゴム、プラスチック、木材、複合材料 (c o m p o s i t e)、布地 (f a b r i c s)、及び他の天然及び合成材料を接着するなどの、産業上及び家庭内における用途においても有用である。

【0026】

本発明において用いられるモノマーは容易に重合可能であり、例えば、陰イオンの重合可能であるか又はフリーラジカルにより重合可能であるか、又は両性イオン又はイオン対によって重合可能であって、ポリマーを形成する。その様なポリマーは、例えば、L e u n gらの米国特許番号5, 328, 687において開示されており、ここでその文献の全体は参照文献としてこの中に挿入される。

【0027】

アルキルエステルシアノアクリラートは、K r o n e n t h a lらの米国特許番号3, 995, 641の中において述べられた方法によって調製することができ、ここでその文献の全体は参照文献としてこの中に挿入される。K r o n e n t h a lらの方法において、

その様なシアノアクリラートモノマーを調整するにあたり、アルファシアノアクリル酸のアルキルエステルをサイクリック 1, 3-ジエンと反応させ、ジエルスーアルダー付加物 (adduct) を形成し、その後そのジエルスーアルダー付加物をアルカリ加水分解し、次いで酸性化して対応するアルファシアノアクリル酸付加物を形成する。そのアルファシアノアクリル酸付加物は、好ましくはアルキルブロモアセテートによってエステル化され、対応するカルバルコキシアルファシアノアクリラート付加物が得られる。代わりに、アルファシアノアクリル酸付加物は、チオニルクロライドと反応することによって、アルファシアノアクリルハロゲン化合物付加物に変換する。そして、該アルファシアノアクリルハロゲン化合物付加物を、アルキルヒドロキシアセテート又はメチル置換されたアルキルヒドロキシアセテートと反応させ、対応するカルバルコキシメチル アルファシアノアクリラート付加物又はカルバルコキシアルキル アルファシアノアクリラート付加物がそれぞれ得られる。サイクリック 1, 3-ジエン保護基を最終的に除去し、カルバルコキシメチル アルファシアノアクリラート付加物又はカルバルコキシアルキル アルファシアノアクリラート付加物は、わずかに量が不足した無水マレイン酸の存在下でそれらの付加物を加熱することにより、対応するカルバルコキシアルキル アルファシアノアクリラートに変換される。

10

【0028】

アルキルエステルシアノアクリラートは、アルキルシアノアセテート又はアルキルエステルシアノアセテートを、パラホルムアルデヒドと共にクネーフェナーゲル反応を行うことによって調製される。これをシアノアクリラートオリゴマーへと導く。引き続いてそのオリゴマーを熱分解することにより、シアノアクリラートモノマーが形成される。更に蒸留した後に、高純度 (95.0%以上、好ましくは99.0%以上、より好ましくは99.8%以上) のシアノアクリラートモノマーが得られる。

20

【0029】

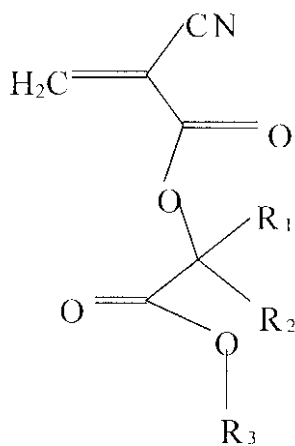
水分含量が低く、かつ本質的に不純物を含まずに (例えば、外科的な純度) 調製されたモノマーは、生物医学的な用途に好適である。産業的な目的のために使用されるモノマーは、それ程純粋である必要はない。

【0030】

好適なアルキルエステルシアノアクリラートモノマーは、下記の化学式を有し、

【化9】

30



40

ここで R_1 と R_2 は独立した水素、直鎖の、分枝した又は環状のアルキル基であるか、又は環状アルキル基中で連結しており、かつ R_3 は直鎖の、分枝した又は環状のアルキル基である。好ましくは、 R_1 は水素あるいはメチル又はエチルなどの炭素数 1、2、又は 3 のアルキル基であり； R_2 は水素あるいはメチル又はエチルなどの炭素数 1、2、又は 3 のアルキル基であり； R_3 は炭素数 1 から 16 のアルキル基であり、より好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘ

50

ブチル、オクチル、ノニル又はデシルなどの炭素数 1 から 10 のアルキル基であり、なおより好ましくは炭素数 2、3 又は 4 のアルキル基である。

【0031】

好ましいアルキルエステルシアノアクリラートの例には、それらに限定されるものではないが、ブチラクトイルシアノアクリレート (BLCA)、ブチルグリコロイルシアノアクリレート (BGCA)、イソプロピルグリコロイルシアノアクリレート (IPGCA)、エチラクトイルシアノアクリレート (ELCA)、及びエチルグリコロイルシアノアクリレート (EGCA) が含まれる。BLCA は上記の化学式 (I) によって示されるが、ここで R_1 は水素、 R_2 はメチルであって R_3 はブチルである。BGCA は上記の化学式 (I) によって示されるが、ここで R_1 は水素、 R_2 は水素であって R_3 はブチルである。IPGCA は上記の化学式 (I) によって示されるが、ここで R_1 は水素、 R_2 は水素であって R_3 はイソプロピルである。ELCA は上記の化学式 (I) によって示されるが、ここで R_1 は水素、 R_2 はメチルであって R_3 はエチルである。EGCA は上記の化学式 (I) によって示されるが、ここで R_1 は水素、 R_2 は水素であって R_3 はエチルである。本発明において有用な他のシアノアクリレートは、Kronenthal らの米国特許番号 3,995,641 において開示され、ここでその文献の開示の全体は参考文献としてこの中に挿入されるものである。

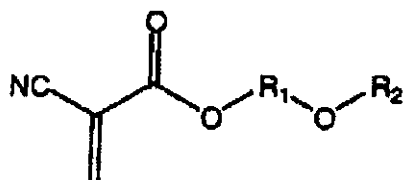
10

【0032】

代わりに又は加えて、本発明はアルキルエーテルシアノアクリレートモノマーの使用を提供するものである。アルキルエーテルシアノアクリレートは下記の一般式を有し、

20

【化10】



(II)

ここで R_1 は直鎖の、分枝した又は環状のアルキル基であり、かつ R_2 は直鎖の、分枝した又は環状のアルキル基である。好ましくは、 R_1 はメチル又はエチルなどの炭素数 1、2、又は 3 のアルキル基であり；かつ、 R_2 は炭素数 1 から 16 のアルキル基であり、より好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル又はデシルなどの炭素数 1 から 10 のアルキル基であり、なおより好ましくは炭素数 2、3 又は 4 のアルキル基である。

30

【0033】

好適なアルキルエーテルシアノアクリラートの例には、それらに限定されるものではないが、イソプロポキシエチルシアノアクリレート (IPECA) 及びメトキシブチルシアノアクリレート (MBCA) が含まれる。IPECA は上記の化学式 (II) によって示されるが、ここで R_1 はエチレンであって R_2 はイソプロピルである。MBCA は上記の化学式 (II) によって示されるが、ここで R_1 は n -ブチレンであって R_2 はメチルである。

40

【0034】

アルキルエステル及びアルキルエーテルシアノアクリレートは医学的な用途に特に有用であり、なぜならそれらは生体組織および関連した体液により吸収される性質を有するからである。本発明によると、該粘着剤を生体組織に適用した後、約 2 カ月から 24 カ月などの 2 年間未満の期間内に、重合化して適用されたシアノアクリラートの 100% が吸収される。代わりに例えば 3 カ月から 18 カ月の吸収速度を与えるように調整することも可能であり、3 カ月から 6 カ月、6 カ月から 12 カ月又は 12 カ月から 18 カ月も含まれる。もちろん、関連する特定の使用及び組織に依って望みの吸収時間を変えることが可能であるために、本発明は何らかの吸収時間に特に限定されるものではない。そこで、例えば、

50

該粘着剤組成物を骨のような固い組織に適用した場合にはより長い吸収時間が望まれるであろうが、この粘着剤組成物をもっと柔らかい組織に適用したならばもっと速い吸収時間が望まれるであろう。

【0035】

モノマーの選択は、得られるポリマーの吸収速度のみならず、モノマーの重合化速度に影響するであろう。異なった吸収及び／又は重合化速度を有する二つ又はそれ以上の異なったモノマーを組み合わせて使用して、得られるポリマーの吸収速度のみならず、モノマーの重合化速度もより良く制御することができる。そこで、本発明の態様の重要な観点は、モノマー及び開始剤を選択し、重合化速度と吸収速度の両者を、比較的狭くて予想可能な範囲内に制御することにある。

10

【0036】

本発明の態様によれば、該粘着剤組成物はモノマー種の混合物からなり、ここで一つのモノマー種は吸収性であって且つ他のモノマー種は非吸収性であるか、又は両者のモノマーは吸収性であるが一つのモノマー種は他のモノマー種と比較してより速い吸収又は分解速度を有する。異なった吸収速度を有する2つのモノマー種を用いるときには、吸収速度が十分に異なり、該2つのモノマーの混合物は、それら2つのモノマーにおける個々の吸収速度と事実上異なる第三の吸収速度を与えることが好ましい。そこで、例えば、吸収が速いモノマー種の吸収速度は吸収が遅いモノマー種の吸収速度と比較して、少なくとも10%速いことが好適である。吸収が速いモノマー種の吸収速度は、吸収が遅いモノマー種の吸収速度と比較して、少なくとも25%又は50%、更には75%又は100%速いことはより好ましい。好ましくは、本発明の実施態様によれば、吸収性又は吸収／分解がより速いモノマー種は、アルキルエステルシアノアクリラート又はアルキルエーテルシアノアクリラートであって、一方、非吸収性又は吸収／分解がより遅いモノマー種は、アルキルエステルシアノアクリラート又はアルキルエーテルシアノアクリラートではない。非吸収性又は吸収／分解がより遅いモノマー種は、例えば、1, 1-二置換エチレンモノマーのような任意の適切であって且つ生体適合性のモノマー種であり、それに限定されるものではないが、アルファシアノアクリラートのようなシアノアクリラート類が含まれる。

20

【0037】

より特異的には、非吸収性又は吸収／分解がより遅いモノマー種は、容易に重合できる重合可能なモノマーであり、例えば陰イオンの重合可能な又はフリーラジカル的に重合可能であるか、又は両性イオン又はイオン対によって重合可能であってポリマーを形成する。その様なモノマーは、例えば、Leungらの米国特許番号5, 328, 687及び5, 928, 611、1999年10月29日に出願された米国特許出願番号09/430, 177及び1999年12月23日に出願された米国特許出願番号09/471, 392に開示されており、ここでその文献の開示の全体は参照文献としてこの中に挿入されるものである。好適なモノマーには、 α -シアノアクリラート類の様な1, 1-二置換エチレンモノマーが含まれ、それには約1個から20個又はそれ以上の炭素原子、好ましくは約2個から12個又はそれ以上、より好ましくは約3個から8個の炭素原子のアルキル鎖長を有しているアルキル α -シアノアクリラート類が含まれるが、それらに限定されるものではない。そこで、その様な適切なモノマーの例には、それらに限定されるものではないが、オクチル（例えば2-オクチル）、ヘキシル、及びブチル α -シアノアクリラートの様なアルキル α -シアノアクリラート類が含まれる。

30

40

【0038】

実施態様において、それぞれのモノマー種を任意の比率で混合し、最終ポリマー材料を望みの分解速度とすることができる。そこで、例えば、非吸収性又は吸収が遅いモノマーに対する吸収が速いモノマーの重量部として、適切な混合比を約1:99から又は約10:90から、約90:1まで又は約99:1まで、いかようにも変えることができる。好ましい比率は、約15:85から約85:15まで、又は約25:75から約75:25までである。例えば、吸収が速いモノマー種と非吸収性又は吸収が遅いモノマー種を、約50:50の重量比で混合することにより、望ましい分解速度を得ることができる。実施態

50

様において、吸収が速いモノマー種と非吸収性又は吸収が遅いモノマー種を、約40：60から約60：40の重量比で混合することにより、適切な組成物を得ることができる。これらの比率は、アルキルエステルシアノアクリラートの比較的速い分解速度と、アルキル α -シアノアクリレート類の様な他のモノマー種の比較的遅い分解速度の間に、望ましいバランスを達成するのに特に有用である。しかし、これらの比率と本発明はいかなる意味においてもその様な組み合わせに限定されるものではない。

【0039】

例えば、本発明における適切な組成物は、適切な量の2-オクチルアルファーシアノアクリラートを、ブチラクトイルシアノアクリレート（BLCA）、ブチルグリコロイルシアノアクリレート（BGCA）、イソプロピルグリコロイルシアノアクリレート（IPGCA）、エチラクトイルシアノアクリレート（ELCA）、及びエチルグリコロイルシアノアクリレート（EGCA）の中の一つと混合することにより調製される。好ましくは、その様な混合物は、重量で約60：40から約40：60など、重量で約75：25から約25：75の比の間で変動する。

10

【0040】

また、上記の議論は2つの異なったモノマー種のみを含んでいる組成物に関するものであるが、本発明はその様な実施態様に限定されるものではない。むしろ、望まれるように、該モノマー組成物は2つ又はそれ以上の異なったモノマー種を有し、得られるポリマーの吸収／分解速度及び他の特性を更に制御することがある。そこで、例えば、該組成物は2つ、3つ、4つ、5つ又は更にそれ以上の異なったモノマー種を含むことがある。更に2つ以上のモノマー種が用いられるときには、種々のモノマー種の全てが異なった吸収／分解速度を有する必要はないが、しかし、個々のモノマー種が少なくとも2つの異なった吸収／分解速度を与えることが好ましい。

20

【0041】

いくつかのアルキルエステルシアノアクリレートモノマーは、嵩高いアルキル基のためにゆっくりと反応するかもしれず、明らかにそれらを外科的な粘着剤として適用するにあたっての制限となっている。それら自身では、アルキルエステルシアノアクリレートは数時間内に硬化するか、又はいくつかの場合においては全く十分には硬化しない。モノマーの重合化が遅いことに関連した問題を解決するために、アルキルエステルシアノアクリレートモノマーの重合化を開始又は促進する適合する薬剤を、該モノマー組成物と共に使用することができる。アルキルエステルシアノアクリレートと共に使用するのに特に適している開始剤と促進剤は、粘着剤の吸収性を保持しながら速い硬化速度を与える。適切な開始剤又は促進剤によって硬化が促進されたアルキルエステルシアノアクリレートは、数秒から数分もの短い時間における硬化するように作られるかもしれない。硬化速度はシアノアクリレートに添加する、ある量又は濃度の開始剤を選択することにより厳密に制御され、かつ、硬化速度は本開示に鑑みて当業者によって容易に制御されるであろう。適切な開始剤により、モノマーの重合化は定常的に完全に制御可能となり、そのために、特定の用途のために望ましい時間でモノマーの重合化が起こるようになる。その理由のために、四級アミン開始剤又は促進剤は、アルキルエステルシアノアクリレートモノマーと共に用いるのに特に望ましい。

30

40

【0042】

開始剤又は促進剤は、粉末又は固形膜のような固体、又は粘性状又はペースト様などの液体の形態に作製することができる。開始剤又は促進剤は、界面活性剤又は乳化剤などの種々の添加剤もまた含むことができる。好ましくは、該開始剤又は促進剤はモノマー組成物中で可溶性であり、及び／又は少なくとも一つの界面活性剤を含むか又は伴い、実施態様において界面活性剤は促進剤又は開始剤がモノマー組成物と共に溶出することを補助する。実施態様において、界面活性剤は、モノマー組成物中に開始剤又は促進剤が分散することを助けることがある。

【0043】

開始剤又は促進剤は、モノマー組成物の前に組織に適用されることがあり、又は一度モノ

50

マー組成物が組織に適用されたら該モノマー組成物に直接的に適用されることもある。実施態様において、組成物を組織に適用するちょうど前に、開始剤又は促進剤をモノマー組成物と組み合わせることもある。

【0044】

加えて、開始剤又は促進剤の選択は、重合化したモノマーが生体組織に吸収される速度に影響するかもしれない。そこで、最も適切な開始剤又は促進剤は、医学的な用途のために適切な速度でモノマーを重合化し、一方では2年未満に実質的に吸収されるポリマーを与える、というものである。本発明の目的において「医学的な用途に適する」という用語は、開始剤又は促進剤がモノマーを、5分未満又は3分未満、好ましくは2.5分未満、より好ましくは1分未満、かつ多くの場合は45秒未満で重合化することを意味する。もちろん、組成物及び／又は使用が異なると、望ましい重合時間を変えることができる。好ましくは、粘着剤を生体組織に適用してから3カ月から18カ月間又は6カ月から12カ月間など、2カ月から24カ月間に生体に実質的に吸収されるポリマーを提供するのに、適切な開始剤又は促進剤及び適切なモノマーが選択される。

10

【0045】

本発明は生体組織を治療する方法を提供するものであり、本方法においては、組織を治療するためにアルキルエステルシアノアクリレートモノマーを選択すること；望ましい吸収速度を基にしてモノマーのために適切な重合化開始剤又は促進剤を選択すること；によって選択されたポリマーの吸収速度が提供され、かつ生体組織に該重合開始剤又は促進剤と前記モノマーを適用して吸収性の粘着剤ポリマーを形成する。適切な量の適切な開始剤又は促進剤を本開示に鑑みて選択し、モノマーを組み合わせ、望みの吸収速度を有するポリマーを作製することができる。通常の実験を利用したスクリーニング過程を用いて、望みの反応動力学を有するモノマーと開始剤又は促進剤の組み合わせを同定し、望みの期間の間にインビボで吸収されるポリマーを作製することができる。モノマーのみならず、特に有利な開始剤又は促進剤が本発明の開示によって同定される。そこで、例えばブチルラクトイルシアノアクリレートモノマーを、例えば臭化ドミフェンと重合化し、重合化速度を試験することができる。もし望みの重合化速度が達成できないならば、開始剤又は促進剤の量又は型若しくはモノマーを調整することができる。更に、インビボで動物（ヒトを含む）組織に適用し、吸収速度を測定することによって、ポリマーを試験することができる。

20

30

【0046】

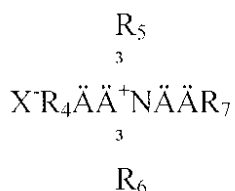
例えば創傷を治癒させるのに必要な時間により、対応する一定の吸収速度が望まれるであろう。器官と組織によって治癒時間が変わるために、該粘着剤組成物が吸収速度を制御できることは、創傷が治癒するのに十分な時間のあいだ持続するが、好ましくはこの粘着剤を生体組織に適用してから2年以内という適度な時間の間に吸収されることを保証するのに有利である。そこで本発明によれば、いくつかの方法の中の一つから、粘着材料の吸収速度を選択することができる。最初に望まれる特定のモノマーと開始剤の種を決定することにより、吸収速度を選択することができる。そこで、例えば、モノマーとしてアルキルエステルシアノアクリレートが用いるならば、四級アミンの重合化開始剤又は促進剤のような望みの開始剤又は促進剤を適切に選択することにより、吸収速度を選択することができる。他の実施態様においては、例えば吸収が速いアルキルエステルシアノアクリレートと非吸収性又は吸収が遅いシアノアクリレートが用いられたときなど、モノマー種の混合物が用いられるときには、望みのモノマー材料、及びそれらの相対的な混合比を適切に選択することにより、かつ必要に応じて更に望みの開始剤又は促進剤を適切に選択することにより、吸収速度を選択することができる。

40

【0047】

好適な態様において、本発明は四級アミンの重合化開始剤又は促進剤の使用を提供するものであり、例えばその四級アミンは下記の化学式を有し、

【化11】



ここで、 R_4 、 R_5 、 R_6 と R_7 は各々独立した水素又は置換された又は置換されていない直鎖の、分枝した又は環状のアルキル基；置換された又は置換されていない芳香族環；置換された又は置換されていないアラキル (a r a l k y l) 基；又は酸素、硫黄、窒素等のようなヘテロ原子の官能特性 (f u n c t i o n a l i t i e s) を一つ又はそれ以上有する事がある置換された又は置換されていないアルキル基又は芳香族基であり；かつ X^- が例えば塩素、臭素、又はフッ素等のハロゲン化合物、又は水酸化等の陰イオンである。好適な態様においては、 R_4 、 R_5 、 R_6 と R_7 の少なくとも一つは、芳香族基及び／又はヘテロ原子の官能特性 (f u n c t i o n a l i t i e s) を有し、その例としては、エーテル又はエステル結合、若しくはそのヘテロ原子が硫黄又は窒素である対応する結合等がある。好適な4級アミン開始剤は、臭化ドミフェン、塩化ブチルコリン、臭化ベンザルコニウム及び塩化アセチルコリンから成る群から選択される。

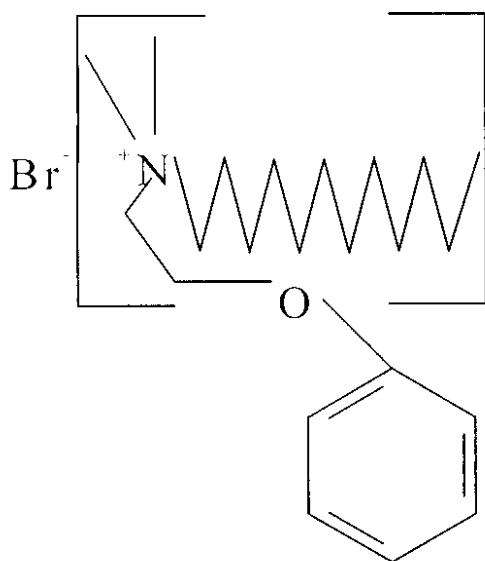
【0048】

塩化ベンザルコニウムの様なベンザルコニウムハロゲン化物は、本実施態様において特に好適である。使用される時に、そのベンザルコニウムハロゲン化物は、鎖長が異なった化合物の混合物からなる不純な状態のベンザルコニウムハロゲン化物であることがあり、又は約12個から約18個の炭素原子の鎖長を有するものを含む任意の適切な純化された化合物であることもあり、その化合物には、炭素数12、炭素数13、炭素数14、炭素数15、炭素数16、炭素数17及び炭素数18の化合物が含まれるが、それらに限定されるものではない。

【0049】

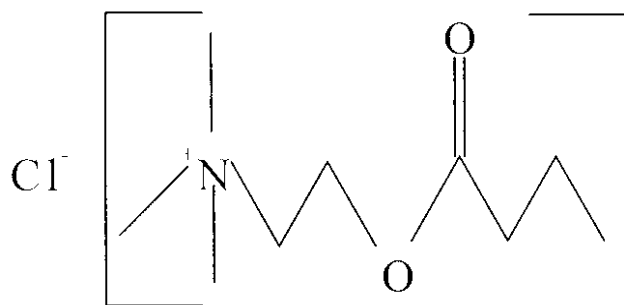
臭化ドミフェンは他の実施態様において好適である。臭化ドミフェンは下記の化学式によって現される。

【化12】



塩化ブチルコリンは下記の化学式によって現される。

【化13】



10

【0050】

上記の4級アミンの様な開始剤又は促進剤は本発明において使用するのに好適であるが、他の開始剤又は促進剤も、過度の実験を行うことなく当業者によって選択されるであろう。その様な適切な開始剤又は促進剤には、それらに限定されるものではないが、以下のものが含まれることがある。それらには、洗浄剤組成物；ポリソルベート20（例えばICIアメリカズのツイーン20（登録商標））、ポリソルベート80（例えばICIアメリカズのツイーン80（登録商標））とポロキサマー（poloxamers）の様な非イオン性界面活性剤、臭化テトラブチルアンモニウムの様な陽イオン性界面活性剤、テトラデシル硫酸ナトリウムの様な陰イオン性界面活性剤、及びドデシルジメチル（3-スルフォプロピル）アンモニウム水酸化物の様な両性又は両性イオン性界面活性剤、内部塩（inner salt）、の様な界面活性剤；イミダゾール、トリプタミン、尿素、アルギニン及びポビディン（povidine）の様なアミン、イミン及びアミド；トリフェニルホスフィン及びトリエチルホスファイトの様なホスフィン、ホスファイト及びホスフォニウム塩；エチレングリコール、没食子酸メチル（methyl gallate）、アスコルビン酸、タンニン及びタンニン酸の様なアルコール類；亜硫酸水素ナトリウム、水酸化マグネシウム、硫酸カルシウム及び珪酸ナトリウムの様な無機塩基類及び塩類；チオ尿素及びポリスルフィドの様な硫黄化合物；モネンシン、ノナクチン、クラウンエーテル、カリキサレン（calixarenes）及び重合化したエポキシドの様な重合化した環状エーテル類；ジエチルカルボネートの様な環式及び非環式炭酸塩；アリクアット336（Aliquat 336）の様な相転移触媒、コバルトナフテネート及びマンガンアセチルアセトネート（manganese acetylacetonate）の様な有機金属類；及びジ-tert-ブチルパーオキシド及びアゾビスイソブチロニトリルの様なラジカル開始剤又は促進剤及びラジカル、がある。

20

30

40

【0051】

実施態様において、3つ、4つ又はそれ以上など、2つ又はそれ以上の開始剤又は促進剤の混合物を使用することができる。多数の開始剤又は促進剤を組み合わせることは、例えば重合可能なモノマー種の開始剤を調整するのに有利である。例えば、モノマーの混合物を用いた時に、単独の開始剤と比較して、開始剤の混合物は優れた結果を与えるかもしれない。例えば、開始剤と促進剤の混合物は、1つのモノマーを優先的に重合を開始する1つの開始剤と他のモノマーを優先的に重合を開始する第二の開始剤を与えることができ、又は両者のモノマー種が等価に又は望まれる場合には非等価に重合を開始することを保証する助けとなる開始速度を与えることができる。この様にして、開始剤の混合物は、必要な開始剤の量を最小化することの助けとなる。更に、開始剤の混合物は、重合化の反応動力学を促進するかもしれない。

【0052】

本発明の特異的な組成物は、アルキルエステルシアノアクリラートと、増粘剤、可塑剤、着色剤、保存剤、熱放散剤（heat dissipating agent）、安定化剤等と種々の組み合わせを有することがあり、それについては下記においてより詳細に述べる。好ましくは、本発明の実施態様によると本発明の組成物は、アルキルエステルシアノアクリラート又はシアノアクリラート類の混合物の様なモノマーを65から99.9重量

50

%有し、0.005から10重量%の開始剤又は促進剤によって重合化が促進される。より好ましくは、本発明の組成物はアルキルエステルシアノアクリラートを80から99.9重量%有し、0.02から5重量%の開始剤又は促進剤により重合化が促進される。更により好ましくは、本発明の組成物は、アルキルエステルシアノアクリラートの様なモノマーを85から99.9重量%有し、該アルキルエステルシアノアクリラートは、例えばブチルラクトイルシアノアクリラート又はシアノアクリラート類の混合物であり、0.05から3重量%の開始剤又は促進剤、例えば臭化ドミフェンによって重合化が促進される。

【0053】

本発明の組成物は、下記の物質の中の少なくとも一つを、該組成物の全重量に基づいて0から25、より好ましくは0から10、例えば0から5重量%含むことがある。その物質には増粘剤、可塑剤、着色剤、保存剤、熱放散剤、安定化剤、及びその様なものがある。もちろん、他の比率／及び又は成分に基づいた他の組成物を、本開示に基づいて本発明の実施態様により容易に調製することができる。

10

【0054】

本発明の組成物は、他の封止手段と併せて利用することができる。例えば、外科的な縫合糸、テープ、又は止め金 (s t a p l e) を用いて閉じられた創傷に粘着剤を適用することができる。本発明の粘着剤は他の封止手段と併せて使用することもでき、他の封止手段としては、米国特許番号6,014,714において同定されている様な手段があり、その中における開示の全体は参照文献としてこの中に挿入されるものである。

20

【0055】

本発明の組成物を、単一的な又は複合的な適用において適用することができる。該粘着剤を第一層中に適用し、その第一層が完全に又は部分的に重合化した後に続く層を加えることができる。創傷の大きさや各適用において適用された粘着剤の量によってその様な過程を何回も行うことができる。

【0056】

モノマー組成物を、それらに限定されるものでないが、ガラス、プラスチック、金属パッケージ、フィルムにより形成されたパッケージを含む材料から組み立てられた任意の型の適切な容器中に詰めることができる。好ましくは、適切な容器には、容器又はモノマー組成物に受け入れがたい損失又は分解が起こることなく、該組成物が分散され且つ滅菌されるものが含まれる。フッ素化の様なハロゲン化後、該容器の少なくとも一つのモノマー接触表面上の重合した障壁層は、モノマー組成物について優れた保管期限を提供し、それは1999年10月29日に出願された米国特許出願番号09/430,289に開示され、その中における開示の全体は参照文献としてこの中に挿入されるものである。乾燥加熱によって滅菌を達成する時にはガラスは特に好適であり、なぜならば、乾燥加熱のために使用される温度において、多くのプラスチックは安定でないからである。容器の型の例には、これらに限定されるものではないが、アンプル、バイアル、シリンジ、ピペット及びその様なものが含まれる。

30

【0057】

本発明は、吸収性のシアノアクリラート粘着剤、又は各々が異なった吸収速度を有する2つの異なったモノマーを有している、シアノアクリラート粘着剤の混合物を、組織に対して運搬するための販売可能なキットもまた提供するものである。一つの実施態様において、該キットは、少なくとも一つのアルキルエステルシアノアクリラートモノマーを含む第一の容器と、重合開始剤又は促進剤から成る販売可能なパッケージから成り、ここでその重合開始剤又は促進剤は四級アミンである。該キットは、この中で述べられている四級アミンを含んでいる容器を備えることもある。又は、希望する使用を行う前に重合開始剤又は促進剤がモノマーと接触しない限り、第一の容器は重合開始剤又は促進剤を有することもある。

40

【0058】

他の実施態様において、本発明は、各々が異なった吸収速度を有する2つの異なったモノ

50

マーを有している、シアノアクリレート粘着剤の混合物を組織に運搬するための、販売可能なキットもまた提供する。該キットは、非吸収性のモノマー種と収性のモノマー種の混合物、又は吸収／分解速度が遅いモノマー種と吸収／分解速度が速いモノマー種の混合物、からなるモノマー組成物を含んでいる第一の容器を備える販売可能なパッケージからなる。望む場合又は必要である場合には、該キットは重合化開始剤又は促進剤も含むことがあり、ここで重合化開始剤又は促進剤は少なくとも一つのモノマー種のための重合化開始剤又は促進剤であって、例えば四級アミンである。該キットは、一つ又はそれ以上の他の添加剤を含むことがあり、その様な添加剤には下記において詳細に述べるようなものも含まれる。添加剤が存在するときには、各々の添加剤は独立して、他の添加剤又はモノマー組成物から離して若しくはそれと組み合わせるのいずれかにおいて包装されうる。望むように、異なったモノマー種を分離して又は一緒に適切な容器中に包装することができる。離して包装した場合には、モノマー種の混合比を適切に選択することにより、該キットは使用者に、吸収又は分解速度を調整する選択枝を提供するものである。該キットは、適切な開始剤又は架橋剤を含んでいる第二の容器を備えることもあり、開始剤又は架橋剤にはこの中に述べられている四級アミン等がある。又は、求める使用の前に、開始剤又は促進剤がモノマーと接触しない限り、第一の容器は、容器の中に又はその上に必要に応じて開始剤又は促進剤を有することができる。

【0059】

開始剤又は促進剤は、共に包装された重合性モノマー組成物と関連して機能するように選択され、少なくとも一つの、好ましくは少なくとも全部のモノマー種の重合を開始するか、又はモノマーの重合速度を改変し（例えば促進する）、重合した粘着剤を形成する。開始剤又は促進剤と重合性モノマーの適切な組み合わせは、本発明の開示に鑑みて、当業者は過度の実験をすることなく決定することができる。

【0060】

上記の実施態様の各々において、該キットは、ブラシ、布（s w a b）、スポンジ等の適切なアプリケーションターも含むことがあり、該組成物を生体組織へ適用する助けとなる。もし望むならば、四級アミン又は他の開始剤及び／又は他の添加剤は、アプリケーションターの中又はその上に位置することがある。

【0061】

該キットは好ましくは滅菌されるが、しかしながら、その容器と成分は別々に又は一緒に滅菌されることがある。好ましくは、本発明のキットとキット成分（組成物を含む）は、 10^{-3} から 10^{-6} の滅菌性保証レベル（Sterility Assurance Level : SAL）の範囲内の滅菌レベルを有し、外科的な目的において無菌である。その様なキットの種々のデザインが、例えば、1999年8月30日に出願された米国特許出願番号09/385,030の中に開示され、その中における開示の全体は参考文献としてこの中に挿入されるものである。滅菌は当業者に既知の技術によって行われ、これらに限定されるものではないが、好ましくは、この方法には化学的、物理的及び放射線照射の方法が含まれる。物理的な方法には、これらに限定されるものではないが、無菌充填（sterile fill）、濾過、熱による滅菌（乾式又は湿式）及びレトルト缶詰（retort canning）が含まれる。放射線照射法の例には、これらに限定されるものではないが、ガンマ照射、電子ビーム照射、及びマイクロ波照射が含まれる。好適な方法は乾式及び湿式の熱滅菌、及び電子ビーム照射である。組成物が医学的な用途に使用されるべき実施態様においては、その使用可能な期間の間を通じて、滅菌された組成物は生体組織に対して低い毒性を示すべきである。

【0062】

本発明の実施態様において、本発明の組成物をサブストレートに適用するために、任意の適切なアプリケーションターを使用することができる。例えば、そのアプリケーションターにはアプリケーションターボディーが含まれることがあり、該アプリケーションターボディーは通常は閉じた末端、開口した末端、中空の内側ルーメンを有する形状のチューブであり、壊すことができるか又は壊れやすいアンプルを保持する。そのアプリケーションターとそれに関連したパッケージ

は、使い捨て又は複数回使用のアプリケーションターとして設計されうる。適切な複数回使用のアプリケーションターは、例えば、1999年8月30日に出願された米国特許出願番号09/385,030の中に開示され、その中における開示の全体は参照文献としてこの中に挿入されるものである。

【0063】

本発明の実施態様において、アプリケーションターは、アプリケーションターボディーとアンプル以外の要素を含むことがある。例えば、アプリケーションターの開口末端上にアプリケーションターチップが提供されることがある。アプリケーションターチップ材料は、アンプル内の組成物の適用を促進しかつ容易にするために、本質的に、多孔性、吸収性又は吸着性でありうる。本発明において使用することができるアプリケーションターとアプリケーションターチップの適切なデザインは、例えば、Leungの米国特許番号5,928,611、1998年4月30日に出願された米国特許出願09/069,979、1998年4月30日に出願された米国特許出願番号09/069,875、2000年1月7日に出願された米国特許出願番号09/479,059、2000年1月7日に出願された米国特許出願番号09/479,060の中に開示され、その中における開示の全体は参照文献としてこの中に挿入されるものである。

10

【0064】

本発明の実施態様においてアプリケーションターは、該アプリケーションター又はアプリケーションターチップの、該チップの内側と外側を含む、一部表面上に、若しくはアプリケーションターの全表面上に開始剤又は促進剤を含むことがある。アプリケーションターチップ中に又はアプリケーションターチップ上に開始剤又は促進剤を含むとき、該開始剤又は促進剤はアプリケーションターチップの表面に適用されるか、若しくはマトリックス中に又はアプリケーションターチップの内部部分に染み込ませるか又は挿入されうる。加えて、該開始剤又は促進剤は、例えば、チップの組み立ての間にアプリケーションターチップ中に挿入されうる。

20

【0065】

他の実施態様において、開始剤又は促進剤は、アプリケーションターボディーの内部表面上に、及び／又は、アプリケーションターボディー中に配置したアンプル若しくは他の容器の外部表面上に被覆されることがあり、第二の壊れやすいバイアル又はアンプルの形でアプリケーションターボディー中に置かれることがあり、及び／又は、さもなければ、重合性モノマー組成物と開始剤又は促進剤の関係が非接触性に保たれる限り、粘着剤として使用されるまでアプリケーションターボディーの中に納められてもよい。

30

【0066】

アプリケーションターの種々のデザインと、アプリケーションター中に開始剤又は促進剤を挿入する方法は、Leungの米国特許番号5,928,611と、1998年4月30日に出願された米国特許出願09/069,979、1998年4月30日に出願された米国特許出願番号09/069,875、1998年9月1日に出願された米国特許出願番号09/145,200と、両者とも2000年1月7日に出願された米国特許出願番号09/479,059と09/479,060の中に開示され、その中における開示の全体は参照文献としてこの中に挿入されるものである。

【0067】

実施態様において、本発明の重合性組成物は、一つ又はそれ以上の適切な又は望ましい添加剤を更に含むことがある。該組成物の中に入れられたり又は該組成物と共に使用されるとき、該一つ又は複数の添加剤も吸収可能であることは、必要ではないにしても好ましい。好ましくは、該添加剤は得られるポリマー材料におよそ匹敵する吸収速度を有するが、しかしながら、もし望むならばより遅い又はより速い吸収速度も使用することができる。

40

【0068】

本発明における有用な重合性組成物は、該組成物の貯蔵期間を延ばすために、一つ又はそれ以上の保存剤も更に含むことができる。適切な保存剤、及びそれらを選択してそれらを粘着剤組成物の中に入れる方法は米国特許出願番号09/430,180の中に開示され、その中における開示の全体は参照文献としてこの中に挿入されるものである。

50

【0069】

本発明のモノマー組成物は、熱放散剤 (heat dissipating agent) も含むことがある。熱放散剤には、モノマー中で可溶性又は不溶性である液体又は固体を含みえる。該液体は揮発性であってかつ重合化の間に蒸発することがあり、それによって該組成物から熱を放出する。適切な熱放散剤は、Leungらの米国特許番号6,010,714の中に見出され、その中における開示の全体は参照文献としてこの中に挿入されるものである。

【0070】

本発明の組成物又は溶液は、モノマーから形成されるポリマーに柔軟性を与える可塑剤を必要に応じて少なくとも一つ含むことがある。該可塑剤は、好ましくは水分をほとんど含まないか又は全く含まず、かつ、モノマーの安定性又は重合化に大きく影響するべきではない。適切な可塑剤の例には、これらに限定されるものではないが、トリブチルシトレート、アセチルトリー-n-シトレート (ATBC)、ポリジメチルシロキサン、ヘキサジメチルシラザン (hexadimethylsilazane)、及び1999年12月23日に出願された米国特許出願番号09/471,392の中に列挙された他のものが含まれ、その中における開示の全体は参照文献としてこの中に挿入されるものである。

10

【0071】

本発明の組成物又は溶液は、必要に応じて増粘剤も含むことがある。適切な増粘剤には、1999年12月23日に出願された米国特許出願番号09/472,392の中に列挙されたものが含まれ、その中における開示の全体は参照文献としてこの中に挿入されるものである。

20

【0072】

本発明の組成物又は溶液は、必要に応じて、少なくとも一つのチキソトロップ剤も含むことがある。適切なチキソトロップ剤と増粘剤の例は、例えば、米国特許番号4,720,513と、1999年8月12日に出願された米国特許出願番号09/374,207の中において開示され、その中における開示の全体は参照文献としてこの中に挿入されるものである。

【0073】

本発明の組成物又は溶液は、必要に応じて一つ又はそれ以上の安定化剤も含むことがあり、好ましくは、少なくとも一つの陰イオン性気相安定化剤と、少なくとも一つの陰イオン性液相安定化剤の両者を含む。これらの安定化剤は早すぎる重合化を防ぐことがある。適切な安定化剤には、1999年12月23日に出願された米国特許出願番号09/471,392の中に列挙されたものが含まれ、その中における開示の全体は参照文献としてこの中に挿入されるものである。フリーラジカル安定化剤の様な他の安定化剤も、望まれるように含まれることがある。

30

【0074】

本発明の組成物又は溶液は、活性ホルムアルデヒドの濃度レベルを下げるのに有効である少なくとも一つの生体適合性剤も含むことがあり、該活性ホルムアルデヒドはインビボにおけるポリマーの生物分解の間に作製される（この中では「ホルムアルデヒド濃度低下剤」ともいう）。好ましくは、この成分はホルムアルデヒド捕捉剤化合物である。本発明において有用なホルムアルデヒド捕捉剤化合物の例には、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、亜硫酸塩と重亜硫酸塩の混合物等が含まれる。本発明において有用なホルムアルデヒド捕捉剤化合物の別の例と、それらを実施する方法は、全てLeungらの米国特許番号5,328,687, 5,514,371, 5,514,372, 5,575,997, 5,582,834及び5,624,669の中に見出され、その中における開示の全体は参照文献としてこの中に挿入されるものである。

40

【0075】

本発明の組成物は、1996年9月18日に出願された米国特許出願番号08/714,288において開示されているように、得られるポリマーの分解速度を制御するpH修飾剤も含むことがあり、その中における開示の全体は参照文献としてこの中に挿入されるも

50

のである。

【0076】

本発明の組成物又は溶液の粘着強度を改善するために、本発明のモノマー組成物に二官能性単量体の架橋試薬を添加することができる。その様な架橋試薬は既知である。Overhultsの米国特許番号3,940,362は模範的な架橋試薬を開示するものであり、その中における開示の全体は参照文献としてこの中に挿入されるものである。

【0077】

本発明の組成物又は溶液は、繊維状強化剤と色素、顔料、顔料色素の様な着色剤を更に含むことがある。適切な繊維状強化剤の例には、PGA微小繊維、コラーゲン微小繊維と、1999年12月23日に出願された米国特許出願番号09/471,392の中で述べられた様な他のものが含まれ、その中における開示の全体は参照文献としてこの中に挿入されるものである。

【0078】

本発明の組成物に対する他の改変は、米国特許番号5,624,669; 5,582,834; 5,575,997; 5,514,371; 5,514,372及び5,259,835;及び米国特許出願番号08/714,288により例示され、その中における開示の全体は参照文献としてこの中に挿入されるものである。

【0079】

何らかの特定の組成に限定されるものではないが、本発明において使用するのに適した特定の組成物は、ブチラクトイルシアノアクリラート(BLCA)とオクチルシアノアクリラート(OCA)の混合物からなる。適切な混合物は、好ましくは、約25:75から約40:60(BLCA:OCAの重量比)の範囲の間である。該組成物は適切な安定剤システムを含み、例えば、特定の量の硫酸(例えば約25から約100ppm、好ましくは約20ppmの硫酸)、二酸化硫黄(例えば約1から約50ppm、好ましくは約10から約12ppm)、ヒドロキノン(例えば約100から約2000ppm、好ましくは約960から約1200ppm)、p-メトキシフェノール(例えば約10から約200ppm、好ましくは約96から約120ppm)、及びブチル化ヒドロキシアニソール(例えば約100から約10,000ppm、好ましくは約500から約800ppm)等である。該組成物は、例えばD&Cバイオレット#2(例えば20から約2000ppm、好ましくは約35から100ppm)等のような着色剤など、他の材料を含むことができる。適切な開始剤は、例えば臭化ドミフェン又は塩化ベンザルコニウムを、約100から約15,000ppmの範囲の量で含むことができる。

【0080】

(実施例)

本発明は下記の実施例を参照して更に理解されるが、下記の実施例は本発明を限定するものではない。

【0081】

(実施例1)

70 μ lのブチラクトイルシアノアクリラートと2.5 μ モルの臭化ドミフェンを、該モノマーを多孔性アプリケーションチップの中を通じながら混合した。得られた混合物はおよそ40秒で硬化した。これらの実施例において「硬化時間」は、該材料がその最大発熱(maximum exotherm)に達する時の時間として測定した。

【0082】

(実施例2)

36 μ lのブチラクトイルシアノアクリラートと0.625 μ モルの塩化ブチルコリンを、該モノマーを多孔性アプリケーションチップの中を通じながら混合した。得られた混合物はおよそ60秒で硬化した。

【0083】

(実施例3)

ブチラクトイルシアノアクリラートモノマーを、臭化ドミフェンにより、ポリプロピレ

ンメッシュ上においてインジツで重合を開始し、それによってポリマーを形成し、かつ39℃で燐酸緩衝液中に置いた。サンプルを洗浄し、乾燥し、かつ秤量し、該ポリマーの分解結果を下記の表に示した。ここでMnはサンプルの数平均分子量である。

【0084】

【表1】

時間(日)	0	28	56	84	112	140
損質量(%)	0	8	18	31	45	60
Mn×1,000	84	12	6.2	3.1	1.9	1.3

【0085】

ブチラクトイルシアノアクリラートモノマーを、アゾビスイソブチロニトリルにより、ポリプロピレンメッシュ上においてインジツで重合を開始し、それによってポリマーを形成し、39℃で燐酸緩衝液中に置いた。サンプルを洗浄し、乾燥し、かつ秤量し、該ポリマーの分解結果を下記の表に示した。ここでMnはサンプルの数平均分子量である。

【0086】

【表2】

時間(日)	0	28	56	98	112	140
損質量(%)	0	3	6	9	10	12
Mn×1,000	28	23	23	21	—	20

【0087】

(実施例4)

吸収性の粘着剤ポリマーを下記の組み合わせで処方した。

ブチラクトイルシアノアクリラートモノマー 98.2600% (重量において) ;

臭化ドミフェン 1.7300% (重量において) ;

H₂SO₄ 0.0025% (重量において) ;

及び

ブチル化ヒドロキシアニソール 0.0075% (重量において)

【0088】

(実施例5)

種々の単量体粘着剤組成物を、種々の量のブチラクトイルシアノアクリラート (BLCA) と2-オクチル アルファーシアノアクリラート (2OCA) を用いて処方した。処方されたその組成物は約20ppmの硫酸、0から20ppmの二酸化硫黄、0から2000ppmのヒドロキノン、0から180ppmのp-メトキシフェノールと、0から2000ppmのブチル化ヒドロキシアニソールも含む。モノマーの混合比を下記の表に示す。臭化ドミフェンによりその組成物の重合開始を行って表面に適用し、該組成物の硬化時間を測定した。硬化時間の結果も下記の表に示す。

【0089】

【表3】

サンプル	BLCA重量%	2OCA重量%	硬化時間(秒)
A	0	100	92
B	25	75	60
C	50	50	49
D	100	25	45
E	100	0	42

【0090】

(実施例6)

実施例5で使用されたのと同じ組成物の吸収／分解速度を、インビトロで試験した。実施

10

20

30

40

50

例 5 と同様に、種々の量のブチルラクトイルシアノアクリレート（B L C A）と 2 - オク
チル アルファーシアノアクリレート（2 O C A）を用いて組成物を処方した。モノマー
の混合比を下記の表に示す。

【0091】

インビトロ分解試験のサンプルを、各々のモノマー組成物を大量に重合開始し、かつ、そ
れを予め秤量した約 0.19 mm の厚さを有するポリプロピレンメッシュ上に送ることによ
って調製し、そして約 10 mm x 35 mm の面積に切断した。メッシュを、超高分子
量ポリエチレンの 2 つの表面の間に挟み、0.203 mm の厚さのステンレス鋼シムによ
ってそれを分離した。硬化した後にサンプルを鋳型より除去し、過剰量の重合化した材料
を切り取った。切り取った材料の一部を用いて、各サンプルの出発分子量を測定するのに
使用した。 10

【0092】

サンプルを滅菌した抽出シンプル（t h i m b l e s）の中に置いて、ポリマー材料との
接触を最小化した。そしてそのサンプルを滅菌ガラスバイアル中に置き、抗生物質／抗カ
ビ剤を加えた 21 ml のダルベッコの燐酸緩衝生理食塩水で満たした。バイアルを 39℃
の水浴中に置いた。P B S 溶液は毎週交換した。

【0093】

重合化の後に 7 日と 13 日の間隔で形成したポリマーを試験し、ポリマーの吸収／分解を
測定した。形成したポリマーの重量％における変化を定量することにより、吸収／分解を
測定した。緩衝溶液からサンプルを移し、それらを滅菌水で 3 回洗浄することにより試験
を行った。再秤量する前に真空中でサンプルを 24 時間乾燥した。その測定も下記の表に示
す。 20

【0094】

【表 4】

サンプル	BLCA重量%	20CA重量%	変化重量%	
			7日	13日
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

【0095】

本発明を好適な実施態様を参照として述べたが、本発明は与えられた特定の実施例に限定
されるものではなく、本発明の精神と範囲から離れることなく、当業者は他の実施態様及
び改変を行うことができる。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 February 2002 (07.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/09785 A1(51) International Patent Classification: **A61L 24/04**,
C09J 400

(21) International Application Number: PCT/US01/24128

(22) International Filing Date: 2 August 2001 (02.08.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 09/630,437 2 August 2000 (02.08.2000) US

(71) Applicant: **CLOSURE MEDICAL CORPORATION**
[US/US], 5250 Greens Dairy Road, Raleigh, NC 27616
(US).(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).**Published:**

- with international search report
- before the expiration of the time limits for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance
Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning
of each regular issue of the PCT Gazette.

(72) Inventors: **JONN, Jerry, Y.**; 2308 Wakefield Plantation
Drive, Raleigh, NC 27614 (US); **BOBO, John**; 1533 Sun-
bow Falls Lane, Raleigh, NC 27609 (US); **QUINTERO,
Julian**; 7222 Brookbank Lane, Raleigh, NC 27615 (US);
MOSELEY, Jon, P.; 12729 Scenic Drive, Raleigh, NC
27614 (US); **BURNS, Dennis, D.**; 7521 Rainwater Road,
Raleigh, NC 27615 (US).(74) Agents: **OLIFF, James, A.** et al.; Oliff & Berridge, PLC,
P.O. Box 19928, Alexandria, VA 22320 (US).

WO 02/09785 A1

(54) Title: **ABSORBABLE ADHESIVE COMPOSITIONS**

(57) Abstract: A method of treating living tissue includes applying to living tissue a biocompatible adhesive composition, where the adhesive composition contains at least one alkyl ester cyanoacrylate monomer and a polymerization initiator or accelerator, wherein the polymerization initiator or accelerator is a quaternary amine, or where the adhesive composition contains a mixture of two monomer species having different absorption rates.

WO 02/09785

PCT/US01/24128

ABSORBABLE ADHESIVE COMPOSITIONS

BACKGROUND OF THE INVENTION1. Field of the Invention

The invention relates to monomer and polymer adhesive and sealant
5 compositions, and to their production and use for industrial and medical applications.

2. State of the Art

Monomer and polymer adhesives are used in both industrial (including
household) and medical applications. Included among these adhesives are
the 1,1-disubstituted ethylene monomers and polymers, such as the α -cyanoacrylates.
10 Since the discovery of the adhesive properties of such monomers and polymers, they
have found wide use due to the speed with which they cure, the strength of the
resulting bond formed, and their relative ease of use. These characteristics have made
 α -cyanoacrylate adhesives the primary choice for numerous applications such as
bonding plastics, rubbers, glass, metals, wood, and, more recently, biological tissues.

15 Medical applications of 1,1-disubstituted ethylene adhesive compositions
include use as an alternate or an adjunct to surgical sutures and staples in wound closure
as well as for covering and protecting surface wounds such as lacerations, abrasions,
burns, stomatitis, sores, and other surface wounds. When an adhesive of this type is
applied, it is usually applied in its monomeric form, and the resultant polymerization
20 gives rise to the desired adhesive bond.

For example, polymerizable 1,1-disubstituted ethylene monomers, and
adhesive compositions comprising such monomers, are disclosed in U.S. Patent
No. 5,328,687 to Leung et al. Suitable methods for applying such compositions to
substrates, and particularly in medical applications, are described in, for example, U.S.
25 Patents Nos. 5,928,611; 5,582,834; 5,575,997; and 5,624,669, all to Leung et al.

Some monomeric α -cyanoacrylates are extremely reactive, polymerizing rapidly
in the presence of even minute amounts of an initiator, including moisture present in the
air or on moist surfaces such as animal tissue. Monomers of α -cyanoacrylates are
anionically polymerizable or free radical polymerizable, or polymerizable by zwitterions
30 or ion pairs to form polymers. Once polymerization has been initiated, the cure rate can
be very rapid to very slow, depending on the choice of monomer.

WO 02/09785

PCT/US01/24128

2

However, not all cyanoacrylates polymerize at the same rate; and therefore, various initiators have been added to cyanoacrylates to induce polymerization. For example, each of U.S. Patents Nos. 5,928,611 to Leung; 5,902,443 to Kanakubo et al.; 4,460,759 to Robins; 4,378,213 to Severy; 5,066,743 and 4,979,993 to Okamoto et al.; 5,262,200 to Puder et al.; 4,012,402 and 3,903,055 to Buck; and 3,940,362 to Overhults discloses cyanoacrylate monomers polymerized by the addition of various initiators. The compositions are however directed to catalyzing reactions which only require minor stimulation or initiation to occur. U.S. Patent No. 5,079,098 to Liu also addresses the addition of initiators to cyanoacrylates, but only for the purpose of promoting increased bonding.

U.S. Patent No. 5,928,611 to Leung broadly discloses 1,1-disubstituted ethylene monomers having a large number of possible substituent groups. The disclosure focuses on alpha cyanoacrylates, with alternative representation of ester cyanoacrylates having an organic radical substituent. However, the disclosure does not specify particular properties, such as absorbability, possessed by particular cyanoacrylates. The disclosure does not indicate which initiators work well with which cyanoacrylates. Not all cyanoacrylates work well with all initiators. The disclosure also does not disclose absorption rates, or the effect of the selection of initiators on the properties possessed by cyanoacrylates or polymerization products thereof.

U.S. Patent No. 3,995,641 to Kronenthal et al. discloses absorbable carbalkoxyalkyl 2-cyanoacrylates. The disclosure does not discuss the use of initiators, but rather indicates that blood and other body fluids polymerize the monomers. The disclosure also does not address the effect of the selection of initiators on the properties possessed by cyanoacrylates or polymerization products thereof.

Absorbable adhesives have additional benefits over non-absorbable adhesives under some circumstances, particularly for some medical applications. However, some absorbable cyanoacrylate adhesive compositions have particularly slow reaction kinetics which reduce their practical value as surgical adhesives. Therefore, there is still a need for an adhesive composition that combines absorbability and a rapid cure rate sufficient for medical applications.

In addition, of the various monomer compositions that can be used for medical and surgical purposes, degradation of the resultant formed polymer film is often a concern. Previously, it has been difficult to adjust the degradation rates and other chemical properties of the polymer film. Therefore, there is still a need for an adhesive

WO 02/09785

PCT/US01/24128

3

composition that allows for the tailoring of the degradation rate and other properties, to fit a particular desired use.

Some effort has been made in the field to produce absorbable cyanoacrylate polymer materials. For example, U.S. Patent No. 6,224,622 discloses bioabsorbable cyanoacrylate-based tissue adhesives containing bioabsorbable copolymers. The copolymers are preferably derived from ϵ -caprolactone, lactide and glycolide monomers or from butyl 2-cyanoacrylate, glycolide, lactide, ϵ -caprolactone monomers. The adhesives are described to have increased biodegradability, increased viscosity and increased flexibility. The adhesives are useful for wound and incision closure, and for medical devices, including implants. The adhesive can include a cyanoacrylate monomer or a blend of cyanoacrylate monomers, where the cyanoacrylate monomer or monomers are selected from the group consisting of alkyl 2-cyanoacrylate, alkenyl 2-cyanoacrylate, alkoxyalkyl 2-cyanoacrylate, and carbalkoxyalkyl 2-cyanoacrylate, and wherein the alkyl group of said cyanoacrylate monomers has 1 to 16 carbon atoms.

WO 00/72761 also discloses blends of absorbable materials including glycolide, lactide, caprolactone, dioxanone, trimethylene carbonate, alkylene glycols, and esteramides with cyanoacrylate. The blend of materials is described as being absorbable and providing flexibility and adhesive properties, while maintaining acceptable viscosity and curing time.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention in embodiments thereof is based on a subclass of cyanoacrylates, alkyl ester cyanoacrylates, that possess exceptional adhesive characteristics and additionally are minimally toxic to non-toxic as well as absorbable by living organisms. Benefits of biocompatible adhesives of the invention include ease and rapidity of application, which may be accompanied by inhibition of microbial growth, and lower cost than sutures or staples. The present invention provides a method of treating living tissue, comprising applying to living tissue a biocompatible adhesive composition comprising at least one alkyl ester cyanoacrylate monomer and a polymerization initiator or accelerator, wherein the polymerization initiator or accelerator is a quaternary amine. The combination of an alkyl ester cyanoacrylate and a quaternary amine provides desirable reaction kinetics coupled with absorbability.

WO 02/09785

PCT/US01/24128

4

In another embodiment, the present invention provides a biocompatible adhesive composition, comprising a mixture of at least two different monomer species, where one monomer species produces a polymer that is more absorbable than a polymer produced by the other monomer species when used alone. The composition
5 can be used in a method of treating living tissue, comprising applying to living tissue the biocompatible adhesive composition, and allowing the composition to polymerize. The combination of a faster absorbing monomer species and non-absorbable (or less absorbable or slower absorbing) monomer species allows for adjustment and tailoring of the degradation rate of the resultant formed polymer.

10 For the purposes of this invention, the terms "absorbable" or "absorbable adhesive" or variations thereof mean the ability of a tissue-compatible material to degrade or biodegrade at some time after implantation into products that are eliminated from the body or metabolized therein. Thus, as used herein, absorbability means that the polymerized adhesive is capable of being absorbed, either fully or partially, by tissue
15 after application of the adhesive. Likewise, the terms "non-absorbable" or "non-absorbable adhesive" or variations thereof mean completely or substantially incapable of being absorbed, either fully or partially, by tissue after application of the adhesive. Furthermore, relative terms such as "faster absorbing" and "slower absorbing" are used relative to two monomer species to indicate that a polymer produced from one monomer
20 species is absorbed faster (or slower) than a polymer formed from the other monomer species.

For the purposes of this invention, the term "substantially absorbed" means at least 90% absorbed within about three years. Likewise, the term "substantially non-absorbed" means at most 20% absorbed within about three years.

25 For the purposes of this invention, the term "biocompatible" refers to a material being suited for and meeting the requirements of a medical device, used for either long or short term implants or for non-implantable applications, such that when implanted or applied in an intended location, the material serves the intended function for the required amount of time without causing an unacceptable response. Long term implants are
30 defined as items implanted for more than 30 days.

The present invention also provides a kit, comprising a saleable package comprising a first container that contains at least one alkyl ester cyanoacrylate monomer; and a polymerization initiator or accelerator, wherein the polymerization initiator or accelerator can be, for example, a quaternary amine. In an alternative

WO 02/09785

PCT/US01/24128

5

embodiment, the kit can comprise a saleable package comprising a first container that contains a first monomer species, and a second container that contains a second monomer species having a polymer absorption rate different from a polymer absorption rate of the first monomer species. Alternatively, the first and second monomer species can be contained in the same container. The kit can also comprise, if desired, a third container containing a polymerization initiator or accelerator.

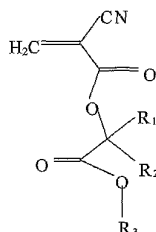
The present invention also provides a method of treating living tissue, comprising applying to living tissue a biocompatible adhesive composition. As described above, the biocompatible adhesive composition can be a composition comprising a polymerization initiator or accelerator and at least one alkyl ester cyanoacrylate such as butyl lactoyl cyanoacrylate monomer or butyl glycoloyl cyanoacrylate monomer. Alternatively, the biocompatible adhesive composition can be a composition comprising a mixture of at least two different monomer species, where one monomer species produces a polymer that is faster absorbing than a polymer produced by the other monomer species.

DETAILED DESCRIPTION OF PREFERRED EMBODIMENTS

Absorbable cyanoacrylates have broad application for closure and hemostatic sealing of wounds and the like in various living tissue, including but not limited to internal organs and blood vessels. These absorbable formulations can be applied on the interior or exterior of various organs and tissues.

Adhesives of the present invention are biocompatible and may be applied internally or externally in or on living tissue.

In embodiments, the present invention provides at least one alkyl ester cyanoacrylate monomer having the formula



25

WO 02/09785

PCT/US01/24128

6

wherein R_1 and R_2 are independently H, a straight, branched or cyclic alkyl group, or are combined together in a cyclic alkyl group, and R_3 is a straight, branched or cyclic alkyl group.

The present invention also provides for the use with the monomers of quaternary amine polymerization initiators or accelerators such as quaternary amines having the formula



wherein R_4 , R_5 , R_6 and R_7 are each independently H or a substituted or unsubstituted straight, branched or cyclic alkyl group; a substituted or unsubstituted aromatic ring; a substituted or unsubstituted aralkyl group; or a substituted or unsubstituted alkyl or aromatic group which may include one or more hetero atom functionalities such as oxygen, sulfur, nitrogen, etc.; and X^- is an anion such as a halide, for example chloride, bromide, or fluoride, or hydroxyl; suitable quaternary amine initiators include but are not limited to domiphen bromide, butyrylcholine chloride, benzalkonium bromide and acetyl choline chloride.

The present invention provides a method of treating living tissue, comprising applying to living tissue a biocompatible adhesive composition comprising at least one alkyl ester cyanoacrylate monomer and a polymerization initiator or accelerator, wherein the polymerization initiator or accelerator is a quaternary amine. The present invention also provides a method of treating living tissue, comprising applying to living tissue a biocompatible adhesive composition comprising at least two different monomer species, where the different monomer species have different absorption or degradation rates, the composition optionally being applied with, or prior or subsequent to application of, a suitable polymerization initiator or accelerator. Preferably, in embodiments, one of the monomer species is an alkyl ester cyanoacrylate monomer, and the other monomer species is a cyanoacrylate monomer other than an alkyl ester cyanoacrylate or an alkyl ether cyanoacrylate, such as an alpha-cyanoacrylate monomer.

Preferred monomer compositions of the present invention, and polymers formed therefrom, are useful as tissue adhesives, sealants for preventing bleeding or for covering open wounds, and in other biomedical applications. They find uses in, for

example, preventing body fluid leakage, tissue approximation, apposing surgically incised or traumatically lacerated tissues; retarding blood flow from wounds; drug delivery; dressing burns; dressing skin or other superficial or deep tissue surface wounds (such as abrasions, chaffed or raw skin, and/or stomatitis); and aiding repair and
5 regrowth of living tissue. Monomer compositions of the present invention, and polymers formed therefrom, have broad application for sealing wounds in various living tissue and internal organs, and can be applied, for example, on the interior or exterior of various organs or tissues. Monomer compositions of the present invention, and polymers formed therefrom, are also useful in industrial and home applications, for
10 example in bonding rubbers, plastics, wood, composites, fabrics, and other natural and synthetic materials.

Monomers that may be used in this invention are readily polymerizable, e.g. anionically polymerizable or free radical polymerizable, or polymerizable by zwitterions or ion pairs to form polymers. Some such monomers are disclosed in, for example, U.S.
15 Patent No. 5,328,687 to Leung, et al., which is hereby incorporated in its entirety by reference herein.

Alkyl ester cyanoacrylates can be prepared according to the procedure described in U.S. Patent No. 3,995,641 to Kronenthal et al., which is hereby incorporated by reference herein. In the Kronenthal et al. method, such cyanoacrylate monomers are
20 prepared by reacting an alkyl ester of an alpha-cyanoacrylic acid with a cyclic 1,3-diene to form a Diels-Alder adduct which is then subjected to alkaline hydrolysis followed by acidification to form the corresponding alpha-cyanoacrylic acid adduct. The alpha-cyanoacrylic acid adduct is preferably esterified by an alkyl bromoacetate to yield the corresponding carbalkoxymethyl alpha-cyanoacrylate adduct. Alternatively, the alpha-
25 cyanoacrylic acid adduct may be converted to the alpha-cyanoacrylyl halide adduct by reaction with thionyl chloride. The alpha-cyanoacrylyl halide adduct is then reacted with an alkyl hydroxyacetate or a methyl substituted alkyl hydroxyacetate to yield the corresponding carbalkoxymethyl alpha-cyanoacrylate adduct or carbalkoxy alkyl alpha-cyanoacrylate adduct, respectively. The cyclic 1,3-diene blocking group is finally
30 removed and the carbalkoxy methyl alpha-cyanoacrylate adduct or the carbalkoxy alkyl alpha-cyanoacrylate adduct is converted into the corresponding carbalkoxy alkyl alpha-cyanoacrylate by heating the adduct in the presence of a slight deficit of maleic anhydride.

WO 02/09785

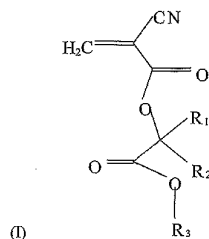
PCT/US01/24128

8

Alkyl ester cyanoacrylates can also be prepared through the Knoevenagel reaction of an alkyl cyanoacetate, or an alkyl ester cyanoacetate, with paraformaldehyde. This leads to a cyanoacrylate oligomer. Subsequent thermal cracking of the oligomer results in the formation of a cyanoacrylate monomer. After further distillation, a cyanoacrylate monomer with high purity (greater than 95.0%, preferably greater than 99.0%, and more preferably greater than 99.8%), may be obtained.

Monomers prepared with low moisture content and essentially free of impurities (e.g., surgical grade) are preferred for biomedical use. Monomers utilized for industrial purposes need not be as pure.

Preferred alkyl ester cyanoacrylate monomers have the formula



wherein R_1 and R_2 are, independently H, a straight, branched or cyclic alkyl, or are combined together in a cyclic alkyl group, and R_3 is a straight, branched or cyclic alkyl group. Preferably, R_1 is H or a C_1 , C_2 or C_3 alkyl group, such as methyl or ethyl; R_2 is H or a C_1 , C_2 or C_3 alkyl group, such as methyl or ethyl; and R_3 is a C_1 - C_{16} alkyl group, more preferably a C_1 - C_{10} alkyl group, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl or decyl, and even more preferably a C_2 , C_3 or C_4 alkyl group.

Examples of preferred alkyl ester cyanoacrylates include, but are not limited to, butyl lactoyl cyanoacrylate (BLCA), butyl glycoloyl cyanoacrylate (BGCA), isopropyl glycoloyl cyanoacrylate (IPGCA), ethyl lactoyl cyanoacrylate (ELCA), and ethyl glycoloyl cyanoacrylate (EGCA). BLCA may be represented by formula (I) above, wherein R_1 is H, R_2 is methyl and R_3 is butyl. BGCA may be represented by formula (I) above, wherein R_1 is H, R_2 is H and R_3 is butyl. IPGCA may be represented by formula (I) above, wherein R_1 is H, R_2 is H and R_3 is isopropyl. ELCA may be represented by formula (I) above, wherein R_1 is H, R_2 is methyl and R_3 is ethyl. EGCA may be

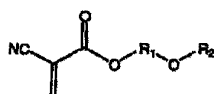
WO 02/09785

PCT/US01/24128

9

represented by formula (I) above, wherein R_1 is H, R_2 is H and R_3 is ethyl. Other cyanoacrylates useful in the present invention are disclosed in U.S. Patent No. 3,995,641 to Kronenthal et al., the entire disclosure of which is hereby incorporated by reference.

Alternatively, or in addition, the present invention provides for the use of alkyl ether cyanoacrylate monomers. Alkyl ether cyanoacrylates have the general formula:



(II)

where R_1 is a straight, branched or cyclic alkyl, and R_2 is a straight, branched or cyclic alkyl group. Preferably, R_1 is a C_1 , C_2 or C_3 alkyl group, such as methyl or ethyl; and R_2 is a C_1 - C_{16} alkyl group, more preferably a C_1 - C_{10} alkyl group, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl or decyl, and even more preferably a C_2 , C_3 or C_4 alkyl group.

Examples of preferred alkyl ether cyanoacrylates include, but are not limited to, isopropoxy ethyl cyanoacrylate (IPECA) and methoxy butyl cyanoacrylate (MBCA). IPECA may be represented by formula (II) above, wherein R_1 is ethylene and R_2 is isopropyl. MBCA may be represented by formula (II) above, wherein R_1 is n-butylene and R_2 is methyl.

Alkyl ester and alkyl ether cyanoacrylates are particularly useful for medical applications because of their absorbability by living tissue and associated fluids. According to the present invention, 100% of the polymerized and applied cyanoacrylate may be absorbed in a period of less than 2 years, such as approximately 2-24 months after application of the adhesive to living tissue. Alternatively, the absorption rate can be tailored to provide absorption rates of, for example, 3-18 months, including 3-6 months, 6-12 months, or 12-18 months. Of course, the present invention is not particularly limited to any absorption time, as the desired absorption time can vary depending on the particular uses and tissues involved. Thus, for example, longer absorption time may be desired where the adhesive composition is applied to hard tissues, such as bone, but a faster absorption time may be desired where the adhesive composition is applied to softer tissues.

The selection of monomer will affect the absorption rate of the resultant polymer, as well as the polymerization rate of the monomer. Two or more different

WO 02/09785

PCT/US01/24128

10

monomers that have varied absorption and/or polymerization rates may be used in combination to give a greater degree of control over the absorption rate of the resultant polymer, as well as the polymerization rate of the monomer. Thus, an important aspect of embodiments of the invention lies in the selection of the monomer and initiator to control within relatively narrow and predictable ranges both the polymerization and absorption rates.

According to embodiments of the present invention, the adhesive composition comprises a mixture of monomer species, where one monomer species is absorbable and the other monomer species is non-absorbable, or where both monomers are absorbable but one monomer species has a faster absorption or degradation rate than the other monomer species. Where two monomer species having different absorption rates are used, it is preferred that the absorption rates be sufficiently different that a mixture of the two monomers can yield a third absorption rate that is effectively different from the absorption rates of the two monomers individually. Thus, for example, it is preferred that the absorption rate of the faster absorbing monomer species be at least 10% faster than the absorption rate of the slower absorbing monomer species. More preferably, the absorption rate of the faster absorbing monomer species be at least 25% or 50% faster, or even 75% or 100% faster, than the absorption rate of the slower absorbing monomer species. Preferably, according to embodiments, the absorbable or faster absorbing/degrading monomer species is an alkyl ester cyanoacrylate or alkyl ether cyanoacrylate, while the non-absorbable or slower absorbing/degrading monomer species is not an alkyl ester cyanoacrylate or alkyl ether cyanoacrylate. The non-absorbable or slower absorbing/degrading monomer species can be, for example, any suitable and biocompatible monomer species, such as a 1,1-disubstituted ethylene monomer including but not limited to cyanoacrylates such as alkyl alpha-cyanoacrylates.

More particularly, the non-absorbable or slower absorbing/degrading monomer species is a polymerizable monomer that is readily polymerizable, e.g. anionically polymerizable or free radical polymerizable, or polymerizable by zwitterions or ion pairs to form a polymer. Such monomers are disclosed in, for example, U.S. Patents Nos. 5,328,687 and 5,928,611 to Leung et al., U.S. Patent Application Serial No. 09/430,177, filed on October 29, 1999, and U.S. Patent Application Serial No. 09/471,392 filed December 23, 1999, which are hereby incorporated in their entirety by reference herein. Preferred monomers include 1,1-disubstituted ethylene monomers,

such as α -cyanoacrylates including, but not limited to, alkyl α -cyanoacrylates having an alkyl chain length of from about 1 to about 20 carbon atoms or more, preferably from about 2 to about 12 or more, and more preferably from about 3 to 8 carbon atoms. Examples of such suitable monomers thus include, but are not limited to, alkyl

5 α -cyanoacrylates such as octyl (such as 2-octyl), hexyl, and butyl α -cyanoacrylates.

In embodiments, the respective monomer species can be mixed in any suitable ratio to provide the desired degradation rate of the final polymer material. Thus, for example, suitable mixing ratios can range anywhere from about 1:99 or from about 10:90 to about 90:10 or about 99:1 in terms of parts by weight faster absorbing monomer to parts by weight non-absorbable or slower absorbing monomer. Preferred ratios are from about 15:85 to about 85:15 or from about 25:75 to about 75:25. For example, a desired degradation rate can be obtained by mixing faster absorbing monomer species and non-absorbable or slower absorbing monomer species in a weight ratio of about 50:50. In embodiments, a suitable composition can be obtained by mixing 15 faster absorbing monomer species and non-absorbable or slower absorbing monomer species in a weight ratio of from about 40:60 to about 60:40. These ratios are particularly beneficial for achieving a desired balance between the relatively fast degradation rates of alkyl ester cyanoacrylates and the relatively slow degradation rates of other monomer species such as alkyl alpha-cyanoacrylates. However, these ratios and 20 the present invention are in no way limited to such combinations.

For example, suitable compositions according to the present invention can be prepared by mixing suitable quantities of 2-octyl alpha-cyanoacrylate with one of butyl lactoyl cyanoacrylate (BLCA), butyl glycoloyl cyanoacrylate (BGCA), isopropyl glycoloyl cyanoacrylate (IPGCA), ethyl lactoyl cyanoacrylate (ELCA), and ethyl 25 glycoloyl cyanoacrylate (EGCA). Preferably, such mixtures range from ratios of about 75:25 to about 25:75 by weight such as from about 60:40 to about 40:60 by weight.

In addition, although the above discussion is with respect to a composition containing only two different monomer species, the present invention is not limited to such an embodiment. Rather, as desired, the monomer composition can have two or 30 more different monomer species, to provide further control over the absorption/degradation rate and other characteristics of the resultant polymer. Thus, for example, the composition can include two, three, four, five or even more different monomer species. Furthermore, where more than two monomer species are used, the

various monomer species need not all have different absorption/degradation rates, although it is preferred that the monomer species individually provide at least two different absorption/degradation rates.

Some alkyl ester cyanoacrylate monomers may react slowly due to bulky alkyl groups, apparently limiting their applicability as surgical adhesives. By themselves, alkyl ester cyanoacrylates cure in several hours, or in some cases do not fully cure at all. To overcome problems associated with slow polymerization of the monomers, a compatible agent which initiates or accelerates polymerization of the alkyl ester cyanoacrylate monomer, may be used with the monomer composition. Initiators and accelerators particularly suitable for use with alkyl ester cyanoacrylates provide a fast cure rate while retaining the absorbable properties of the adhesive. Alkyl ester cyanoacrylates stimulated to cure by a suitable initiator or accelerator may be made to cure in as short as a few seconds to a few minutes. The cure rate may be closely controlled by selection of an amount or concentration of initiator or accelerator added to the cyanoacrylate and may thus be readily controlled by one skilled in the art in light of the present disclosure. A suitable initiator provides a consistent controllable complete polymerization of the monomer so that the polymerization of the monomer can be made to occur in the time desired for the particular application. Quaternary amine initiators or accelerators are particularly desirable with alkyl ester cyanoacrylate monomers for such reasons.

The initiator or accelerator may be in the form of a solid, such as a powder or a solid film, or in the form of a liquid, such as a viscous or paste-like material. The initiator or accelerator may also include a variety of additives, such as surfactants or emulsifiers. Preferably, the initiator or accelerator is soluble in the monomer composition, and/or comprises or is accompanied by at least one surfactant which, in embodiments, helps the initiator or accelerator co-elute with the monomer composition. In embodiments, the surfactant may help disperse the initiator or accelerator in the monomer composition.

The initiator or accelerator may be applied to tissue before the monomer composition, or may be applied directly to the monomer composition once the monomer composition is applied to tissue. In embodiments, the initiator or accelerator may be combined with the monomer composition just prior to applying the composition to tissue.

The selection of an initiator or accelerator may additionally affect the rate at which the polymerized monomer is absorbed by living tissue. Therefore, the most suitable initiators or accelerators are those that polymerize the monomer at a rate suitable for medical applications while providing a polymer that is substantially absorbed in less than two years. For the purposes of this invention, the phrase "suitable for medical application(s)" means that the initiator or accelerator polymerizes the monomer in less than 5 minutes or less than 3 minutes, preferably in less than 2.5 minutes, more preferably in less than 1 minute, and often in less than 45 seconds. Of course, the desired polymerization time can vary for different compositions and/or uses. Preferably, a suitable initiator or accelerator and a suitable monomer are selected to provide a polymer that is substantially absorbed by a living organism in 2-24 months, such as 3-18 months or 6-12 months after application of the adhesive to living tissue.

The present invention provides a method of treating living tissue, where a selected absorption rate of the polymer can be provided by selecting an alkyl ester cyanoacrylate monomer for treatment of the tissue; selecting a suitable polymerization initiator or accelerator for the monomer on the basis of the desired absorption rate; and applying to living tissue the polymerization initiator or accelerator and said monomer to form an absorbable adhesive polymer. A suitable initiator or accelerator in a suitable quantity can be selected in light of the present disclosure, in combination with the selection of monomer, to produce a polymer with a desired absorption rate. A screening process utilizing routine experimentation may be used to identify combinations of monomers and initiators or accelerators that possess the desired reaction kinetics and produce a polymer that is absorbed *in vivo* in the desired period of time. Particularly beneficial initiators or accelerators, as well as monomers, are identified by the present disclosure. Therefore, for example, a butyl lactoyl cyanoacrylate monomer may be polymerized with, for example, domiphen bromide to test the polymerization rate. The quantity, or type, of initiator or accelerator or monomer may be adjusted if the desired polymerization rate is not achieved. Further, the polymer may be tested by *in vivo* application on animal (including human) tissue to determine absorption rates.

Depending, for example, on the necessary healing time for a wound, a corresponding absorption rate may be desired. Since healing times vary in different organisms and different tissues, the ability to control the absorption rate of the adhesive is beneficial to ensure that the adhesive polymer lasts long enough to provide time for the wound to heal, but absorbs within a reasonable time, preferably within 2 years from

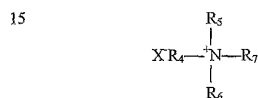
WO 02/09785

PCT/US01/24128

14

application of the adhesive to living tissue. Thus, according to the present invention, the absorption rate of the adhesive material can be selected in one of several ways. First, the absorption rate can be selected by determining desired specific monomer and initiator species. Thus, for example, where an alkyl ester cyanoacrylate is used as the monomer, the absorption rate can be selected by proper selection of a desired initiator or accelerator, such as a quaternary amine polymerization initiator or accelerator. In other embodiments, for example where a mixture of monomer species is used, such as where a faster absorbing alkyl ester cyanoacrylate and a non-absorbable or slower absorbing cyanoacrylate are used, the absorption rate can be selected by proper selection of the desired monomer materials, and their relative mixing proportions, and optionally further by proper selection of a desired initiator or accelerator.

In preferred embodiments, the present invention provides for the use of quaternary amine polymerization initiators or accelerators such as quaternary amines having the formula



wherein R_4 , R_5 , R_6 and R_7 are each independently H or a substituted or unsubstituted straight, branched or cyclic alkyl group; a substituted or unsubstituted aromatic ring; a substituted or unsubstituted aralkyl group; or a substituted or unsubstituted alkyl or aromatic group which may include one or more hetero atom functionalities such as oxygen, sulfur, nitrogen, etc.; and X^- is an anion such as a halide, for example chloride, bromide, or fluoride, or hydroxyl. In preferred embodiments, at least one of R_4 , R_5 , R_6 and R_7 includes an aromatic group and/or a hetero atom functionality such as an ether or ester linkage or corresponding linkages where the hetero atom is sulfur or nitrogen.

Preferred quaternary amine initiators are selected from the group consisting of domiphen bromide, butyrylcholine chloride, benzalkonium bromide and acetyl choline chloride.

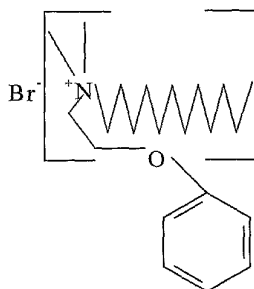
Benzalkonium halides, such as benzalkonium chloride, are particularly preferred in embodiments. When used, the benzalkonium halide can be benzalkonium halide in its unpurified state, which comprises a mixture of varying chain-length compounds, or it can be any suitable purified compound including those having a chain length of from about 12 to about 18 carbon atoms, including but not limited to C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , and C_{18} compounds.

WO 02/09785

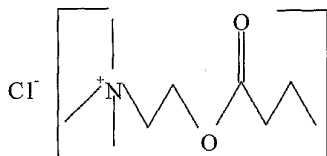
15

PCT/US01/24128

Domiphen bromide is preferred in other embodiments. Domiphen bromide may be represented by the following formula:



Butrylcholine chloride may be represented by the following formula:



5

Initiators or accelerators, such as quaternary amines mentioned above, are preferably used in the present invention, but other initiators or accelerators may also be selected by one of ordinary skill in the art without undue experimentation. Such suitable initiators or accelerators may include, but are not limited to, detergent compositions;

- 10 surfactants: e.g., nonionic surfactants such as polysorbate 20 (e.g., Tween 20TM from ICI Americas), polysorbate 80 (e.g., Tween 80TM from ICI Americas) and poloxamers, cationic surfactants such as tetrabutylammonium bromide, anionic surfactants such as sodium tetradecyl sulfate, and amphoteric or zwitterionic surfactants such as

WO 02/09785

16

PCT/US01/24128

dodecyltrimethyl(3-sulfopropyl)ammonium hydroxide, inner salt; amines, imines and amides, such as imidazole, tryptamine, urea, arginine and povidine; phosphines, phosphites and phosphonium salts, such as triphenylphosphine and triethyl phosphite; alcohols such as ethylene glycol, methyl gallate, ascorbic acid, tannins and tannic acid;

5 inorganic bases and salts, such as sodium bisulfite, magnesium hydroxide, calcium sulfate and sodium silicate; sulfur compounds such as thiourea and polysulfides; polymeric cyclic ethers such as monensin, nonactin, crown ethers, calixarenes and polymeric epoxides; cyclic and acyclic carbonates, such as diethyl carbonate; phase transfer catalysts such as Aliquat 336; organometallics such as cobalt naphthenate and

10 manganese acetylacetonate; and radical initiators or accelerators and radicals, such as di-t-butyl peroxide and azobisisobutyronitrile.

In embodiments, mixtures of two or more, such as three, four, or more, initiators or accelerators can be used. A combination of multiple initiators or accelerators may be beneficial, for example, to tailor the initiator of the polymerizable monomer species.

15 For example, where a blend of monomers is used, a blend of initiators may provide superior results to a single initiator. For example, the blend of initiators or accelerators can provide one initiator that preferentially initiates one monomer, and a second initiator that preferentially initiates the other monomer, or can provide initiation rates to help ensure that both monomer species are initiated at equivalent, or desired non-equivalent,

20 rates. In this manner, a blend of initiators can help minimize the amount of initiator necessary. Furthermore, a blend of initiators may enhance the polymerization reaction kinetics.

Specific compositions of the invention may have various combinations of alkyl ester cyanoacrylates and thickeners, plasticizers, colorants, preservatives, heat

25 dissipating agents, stabilizing agents and the like, which will be described in more detail below. Preferably, according to one embodiment of the present invention, a composition of this invention has from 65 to 99.9 weight % of monomer such as an alkyl ester cyanoacrylate or blend of cyanoacrylates and is promoted to polymerize by 0.005 to 10 weight % of an initiator or accelerator. More preferably, a composition of

30 this invention has from 80 to 99.9 weight % of an alkyl ester cyanoacrylate and is promoted to polymerize by 0.02 to 5 weight % of an initiator or accelerator. Even more preferably, a composition of this invention has 85 to 99.9 weight % of monomer such as an alkyl ester cyanoacrylate, such as butyl lactoyl cyanoacrylate or a blend of

WO 02/09785

PCT/US01/24128

17

cyanoacrylates, and is promoted to polymerize by 0.05 to 3 weight % of an initiator or accelerator, such as domiphen bromide.

Compositions of this invention may also include 0 to 25, more preferably 0 to 10, for example 0 to 5 weight % based on a total weight of the composition of at least one of the following: thickeners, plasticizers, colorants, preservatives, heat dissipating agents, stabilizing agents and the like. Of course, other compositions based on other proportions and/or components can readily be prepared according to embodiments of the present invention in light of the present disclosure.

Compositions of the present invention may be utilized in conjunction with other sealing means. For example, an adhesive may be applied to a wound that has been closed using surgical suture, tape, or staples. Adhesives of the present invention may also be used in conjunction with other sealing means, such as means identified in U.S. Patent No. 6,014,714, the entire disclosure of which is incorporated herein by reference.

Compositions of the present invention may be applied in single or multiple applications. The adhesives may be applied in a first layer, and after the first layer is allowed to fully or partially polymerize, a subsequent layer may be added. Such a process may be conducted numerous times, depending on the size of the wound and the amount of adhesive applied in each application.

The monomeric composition may be packaged in any type of suitable container fabricated from materials including, but not limited to, glass, plastic, metal packages, and film-formed packages. Suitable containers preferably include those into which the compositions may be dispensed and sterilized without unacceptable damage to, or degradation of, the container or the components of the monomer composition. Post-halogenated, such as fluorinated, polymeric barrier layers on at least the monomer-contacting surfaces of the container provide a superior shelf-life for monomer compositions as disclosed in U.S. Patent Application No. 09/430,289, filed October _____

WO 02/09785

PCT/US01/24128

18

comprises a saleable package comprising a first container that contains at least one alkyl ester cyanoacrylate monomer; and a polymerization initiator or accelerator, wherein the polymerization initiator or accelerator is a quaternary amine. The kit may comprise a second container containing the quaternary amine as described herein. Or, 5 the first container could have the initiator or accelerator in or on it as long as the initiator or accelerator is not in contact with the monomer prior to the desired use.

In other embodiments, the present invention also provides a saleable kit for delivering a combination cyanoacrylate adhesive having two different monomers each having different absorption rates, to tissue. The kit comprises a saleable package 10 comprising a first container that contains a monomer composition comprising a mixture of a non-absorbable monomer species and an absorbable monomer species, or a mixture of a monomer species with a slow absorption/degradation rate and a monomer species with a fast absorption/degradation rate. If desired or necessary, the kit can also include a polymerization initiator or accelerator, wherein the 15 polymerization initiator or accelerator is an initiator or accelerator for at least one of the monomer species and can be, for example, a quaternary amine. The kit can also include one or more other additives, including such additives as are described in detail below. When present, each of the additives can independently be either packaged separately from or in combination with the other additives or the monomer 20 composition. As desired, the different monomer species can be packaged separately or together in suitable containers. If packaged separately, the kit provides the user the option of tailoring the absorption or degradation rate by suitably selecting a mixing ratio for the monomer species. The kit may comprise a second container containing a suitable initiator or cross-linking agent, such as a quaternary amine as described herein. 25 Or, the first container could have the optional initiator or accelerator in or on it as long as the initiator or accelerator is not in contact with the monomer prior to the desired use.

The initiator or accelerator is selected so that it functions in conjunction with the co-packaged polymerizable monomer composition to initiate polymerization of at least one of, and preferably at least all of, the monomer species or to modify (e.g., accelerate) 30 the rate of polymerization for the monomers to form a polymeric adhesive. The proper combination of initiator or accelerator and polymerizable monomer can be determined by one of ordinary skill in the art without undue experimentation in light of the present disclosure.

In each of the above embodiments, the kit may also include a suitable applicator, such as a brush, swab, sponge or the like, to assist in applying the composition to living tissue. If desired, the quaternary amine or other initiator and/or other additives can be located in or on the applicator.

5 The kit is also preferably sterilized; however, the containers and components may be sterilized separately or together. Preferably, kits and the kit components (including compositions) of the present invention have a sterility level in the range of 10^{-3} to 10^{-6} Sterility Assurance Level (SAL) and are sterile for surgical purposes. Various designs of such kits are disclosed, for example, in U.S. Patent Application No. 10 09/385,030, filed August 30, 1999, the entire disclosure of which is herein incorporated by reference. The sterilization may be accomplished by techniques known to the skilled artisan, and is preferably accomplished by methods including, but not limited to, chemical, physical, and irradiation methods. Examples of physical methods include, but are not limited to, sterile fill, filtration, sterilization by heat (dry or moist) and retort 15 canning. Examples of irradiation methods include, but are not limited to, gamma irradiation, electron beam irradiation, and microwave irradiation. Preferred methods are dry and moist heat sterilization and electron beam irradiation. In embodiments where a composition is to be used for medical applications, the sterilized composition should show low levels of toxicity to living tissue during its useable life.

20 In embodiments of the present invention, any suitable applicator may be used to apply the adhesive composition to a substrate. For example, the applicator may include an applicator body, which is formed generally in the shape of a tube having a closed end, an open end, and a hollow interior lumen, which holds a crushable or frangible ampoule. The applicator and its related packaging may be designed as a 25 single-use applicator or as a multi-use applicator. Suitable multi-use applicators are disclosed, for example, in U.S. Patent Application No. 09/385,030, filed August 30, 1999, the entire disclosure of which is incorporated herein by reference.

 In embodiments of the invention, the applicator may comprise elements other than an applicator body and an ampoule. For example, an applicator tip may be 30 provided on the open end of the applicator. The applicator tip material may be porous, absorbent, or adsorbent in nature to enhance and facilitate application of the composition within the ampoule. Suitable designs for applicators and applicator tips that may be used according to the present invention are disclosed in, for example, U.S. Patent No. 5,928,611 to Leung and U.S. Patent Applications Nos. 09/069,979, filed

WO 02/09785

PCT/US01/24128

20

April 30, 1998, 09/069,875, filed April 30, 1998, 09/479,059, filed January 7, 2000, and 09/479,060, filed January 7, 2000, the entire disclosures of which are incorporated herein by reference.

In embodiments of the present invention, an applicator may contain the initiator
5 or accelerator on a surface portion of the applicator or applicator tip, or on the entire
surface of the applicator tip, including the interior and the exterior of the tip. When the
initiator or accelerator is contained in or on an applicator tip, the initiator or accelerator
may be applied to the surface of the applicator tip or may be impregnated or
incorporated into the matrix or internal portions of the applicator tip. Additionally, the
10 initiator or accelerator may be incorporated into the applicator tip, for example, during
the fabrication of the tip.

In other embodiments, the initiator or accelerator may be coated on an interior
surface of the applicator body and/or on an exterior surface of an ampoule or other
container disposed within the applicator body, may be placed in the applicator body in
15 the form of a second frangible vial or ampoule and/or may be otherwise contained
within the applicator body, so long as a non-contacting relationship between the
polymerizable monomer composition and the initiator or accelerator is maintained until
use of the adhesive.

Various designs of applicators and methods for incorporating the initiator or
20 accelerator into the applicator are disclosed in U.S. Patent No. 5,928,611 to Leung and
U.S. Patent Applications Nos. 09/069,979, filed April 30, 1998, 09/069,875, filed
April 30, 1998, 09/145,200, filed September 1, 1998, and 09/479,059 and 09/479,060,
both filed January 7, 2000, the entire disclosures of which are incorporated herein by
reference.

In embodiments, the polymerizable compositions according to the present
25 invention can further comprise one or more suitable or desirable additives. When
incorporated into the composition or used with the composition, it is preferred
although not required that the additive or additives also be absorbable. Preferably, the
additives have an absorption rate that is about comparable to the absorption rate of the
30 resultant polymer material, although slower or faster absorption rates can be used, as
desired.

The polymerizable compositions useful in the present invention may also
further contain one or more preservatives, for prolonging the storage life of the
composition. Suitable preservatives, and methods for selecting them and incorporating

them into adhesive compositions, are disclosed in U.S. Patent Application No. 09/430,180, the entire disclosure of which is incorporated herein by reference.

Monomer compositions of the invention may also include a heat dissipating agent. Heat dissipating agents include liquids or solids that may be soluble or insoluble in the monomer. The liquids may be volatile and may evaporate during polymerization, thereby releasing heat from the composition. Suitable heat dissipating agents may be found in U.S. Patent No. 6,010,714 to Leung et al., the entire disclosure of which is incorporated herein.

The composition or solution of the present invention may optionally include at least one plasticizing agent that assists in imparting flexibility to the polymer formed from the monomer. The plasticizing agent preferably contains little or no moisture and should not significantly affect the stability or polymerization of the monomer. Examples of suitable plasticizers include but are not limited to tributyl citrate, acetyl tri-n-butyl citrate (ATBC), polydimethylsiloxane, hexadimethylsilazane and others as listed in U.S. Patent Application Serial No. 09/471,392 filed December 23, 1999, the disclosure of which is incorporated in its entirety by reference herein.

The composition or solution of the present invention may optionally also include thickeners. Suitable thickeners include those listed in U.S. Patent Application Serial No. 09/472,392 filed December 23, 1999, the disclosure of which is incorporated by reference herein in its entirety.

The composition or solution of the present invention may also optionally include at least one thixotropic agent. Examples of suitable thixotropic agents and thickeners are disclosed in, for example, U.S. Patent No. 4,720,513, and U.S. Patent Application Serial No. 09/374,207 filed August 12, 1999, the disclosures of which are hereby incorporated in their entireties by reference herein.

The composition or solution of the present invention may optionally also include one or more stabilizers, preferably both at least one anionic vapor phase stabilizer and at least one anionic liquid phase stabilizer. These stabilizing agents may inhibit premature polymerization. Suitable stabilizers may include those listed in U.S. Patent Application Serial No. 09/471,392 filed on December 23, 1999, the disclosure of which is incorporated by reference herein in its entirety. Other stabilizing agents, such as free radical stabilizing agents, can also be included as desired.

Compositions or solutions of the present invention may also include at least one biocompatible agent effective to reduce active formaldehyde concentration levels

WO 02/09785

PCT/US01/24128

22

produced during *in vivo* biodegradation of the polymer (also referred to herein as "formaldehyde concentration reducing agents"). Preferably, this component is a formaldehyde scavenger compound. Examples of formaldehyde scavenger compounds useful in this invention include sulfites; bisulfites; mixtures of sulfites and bisulfites, etc.

5 Additional examples of formaldehyde scavenger compounds useful in this invention and methods for their implementation can be found in U.S. Patents Nos. 5,328,687, 5,514,371, 5,514,372, 5,575,997, 5,582,834 and 5,624,669, all to Leung et al., which are hereby incorporated herein by reference in their entireties.

The compositions of the present invention may also include pH modifiers to
10 control the rate of degradation of the resulting polymer, as disclosed in U.S. Patent Application No. 08/714,288, filed September 18, 1996, the entire disclosure of which is hereby incorporated by reference herein in its entirety.

To improve the cohesive strength of the compositions or solutions of this invention, difunctional monomeric cross-linking agents may be added to monomer
15 compositions of this invention. Such crosslinking agents are known. U.S. Patent No. 3,940,362 to Overhults, which is hereby incorporated herein in its entirety by reference, discloses exemplary cross-linking agents.

The compositions or solutions of this invention may further contain fibrous reinforcement and colorants such as dyes, pigments, and pigment dyes. Examples of
20 suitable fibrous reinforcement include PGA microfibrils, collagen microfibrils, and others as described in U.S. Patent Application Serial No. 09/471,392 filed on December 23, 1999, the disclosure of which is incorporated by reference herein in its entirety.

Other modifications to compositions of the present invention are exemplified by U.S. Patents Nos. 5,624,669; 5,582,834; 5,575,997; 5,514,371; 5,514,372; and
25 5,259,835; and U.S. Patent Application No. 08/714,288, the disclosures of all of which are hereby incorporated in their entirety by reference.

Although not limited to any particular formulation, a particular composition suitable for use in the present invention comprises a blend of butyl lactoyl cyanoacrylate (BLCA) and octyl cyanoacrylate (OCA). Suitable blends preferably range from about
30 25:75 to about 40:60 (weight ratio BLCA:OCA). The composition also preferably includes a suitable stabilizer system, such as one comprising specified amounts of sulfuric acid (such as about 25 to about 100 ppm of sulfuric acid, preferably about 20 ppm), sulfur dioxide (such as about 1 to about 50 ppm, preferably about 10 to about 12 ppm), hydroquinone (such as about 100 to about 2000 ppm, preferably about 960 to

WO 02/09785

PCT/US01/24128

23

about 1200 ppm), p-methoxyphenol (such as about 10 to about 200 ppm, preferably about 96 to about 120 ppm), and butylated hydroxyanisole (such as about 100 to about 10,000 ppm, preferably about 500 to about 800 ppm). The composition can include additional materials, such as a colorant such as D & C violet #2 (such as 20 to about 2000 ppm, preferably about 35 to 100 ppm) and the like. Suitable initiators can include, for example, domiphen bromide or benzalkonium chloride, in amounts ranging from about 100 to about 15,000 ppm.

EXAMPLES

The present invention will be further understood by reference to the following non-limiting examples.

Example 1:

70 μ l of butyl lactoyl cyanoacrylate are mixed with 2.5 μ moles of domiphen bromide as the monomer is passed through a porous applicator tip. The resulting mixture sets in approximately 40 seconds. In these Examples, "setting time" is measured as the time when the material reaches its maximum exotherm.

Example 2:

36 μ l of butyl lactoyl cyanoacrylate are mixed with 0.625 μ moles of butyrylcholine chloride as the monomer is passed through a porous applicator tip. The resulting mixture sets in approximately 60 seconds.

Example 3:

A polymer is formed from the initiation of butyl lactoyl cyanoacrylate monomer with domiphen bromide in situ on a polypropylene mesh and placed in a phosphate buffer at 39°C. Samples are rinsed, dried and weighed, and the degradation results of the polymer are shown in the table below, wherein Mn is the number average molecular weight of the sample.

Time (days)	0	28	56	84	112	140
Mass loss (%)	0	8	18	31	45	60
Mn x 1,000	84	12	6.2	3.1	1.9	1.3

A polymer is formed from the initiation of butyl lactoyl cyanoacrylate monomer with azobisisobutyronitrile in situ on a polypropylene mesh and placed in a phosphate buffer at 39°C. Samples are rinsed, dried and weighed, and the degradation

results of the polymer are shown in the table below, wherein Mn is the number average molecular weight of the sample.

Time (days)	0	28	56	98	112	140
Mass loss (%)	0	3	6	9	10	12
Mn x 1,000	28	23	23	21	—	20

Example 4:

- 5 An absorbable adhesive polymer is formulated by the combination of:
- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| Butyl lactoyl cyanoacrylate monomer | 98.2600% (by weight); |
| Domiphen bromide | 1.7300% (by weight); |
| H ₂ SO ₄ | 0.0025% (by weight); and |
| Butylated hydroxyanisole | 0.0075% (by weight). |

10 Example 5:

- Various monomeric adhesive compositions are formulated using varying amounts of butyl lactoyl cyanoacrylate (BLCA) and 2-octyl alpha-cyanoacrylate (2OCA). The compositions as formulated also include about 20 ppm sulfuric acid, 0 to 20 ppm sulfur dioxide, 0 to 2000 ppm hydroquinone, 0 to 180 ppm p-methoxyphenol, and 0 to 2000 ppm butylated hydroxyanisole. The mixing ratios of the monomers are set forth in the following Table. The compositions are initiated with domiphen bromide and applied to a surface, and the setting time of the compositions are measured. The setting time results are also set forth in the following Table.

Sample	wt% BLCA	wt% 2OCA	Setting Time (s)
A	0	100	92
B	25	75	60
C	50	50	49
D	75	25	45
E	100	0	42

20

Example 6:

- The same compositions as used in Example 5 are tested *in vitro* for their absorption/degradation rates. As in Example 5, the compositions are formulated using varying amounts of butyl lactoyl cyanoacrylate (BLCA) and 2-octyl alpha-cyanoacrylate (2OCA). The mixing ratios of the monomers are set forth in the following Table.

25

WO 02/09785

PCT/US01/24128

25

Samples for *in vitro* degradation testing are prepared by initiating a quantity of the respective monomer composition and expressing it onto a pre-weighed polypropylene mesh having a thickness of approximately 0.19 mm and cut to dimensions of approximately 10 mm x 35 mm. The mesh is sandwiched between two surfaces of ultra high molecular weight polyethylene, which are separated by 0.203 mm thick stainless steel shims. After curing, the samples are removed from the mold and excess polymerized material is trimmed away. A portion of the trimmed away material is used for determining the starting molecular weight of each sample.

The samples are placed into sterilized extraction thimbles to minimize contact with the polymer material. The samples are then placed in sterile glass vials and filled with 21 ml of Dulbecco's phosphate buffered saline (PBS) with antibiotic/antimycotin added. The vials are placed in a water bath at 39°C. The PBS solution is exchanged weekly.

At intervals of 7 and 13 days post-polymerization, the formed polymer is tested to determine the absorption/degradation of the polymer. The absorption/degradation is measured by determining the change in mass% of the formed polymer. The testing is conducted by removing the sample from the buffer solution and rinsing them three times with sterile water. The samples are dried for 24 hours in vacuo before re-weighing. The measurements are also set forth in the following Table.

Sample	wt% BLCA	wt% ZOCA	Mass% Change	
			7 days	13 days
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

While the invention has been described with reference to preferred embodiments, the invention is not limited to the specific examples given, and other embodiments and modifications can be made by those skilled in the art without departing from the spirit and scope of the invention.

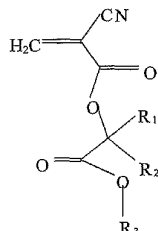
WO 02/09785

26

PCT/US01/24128

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A biocompatible adhesive composition, comprising:
a first monomer species; and
a second monomer species different from said first monomer species,
5 wherein at least said first monomer species is absorbable, and
an absorption rate of said first monomer species is different from an
absorption rate of said second monomer species.
2. The biocompatible adhesive composition of claim 1, wherein said first
monomer species comprises an alkyl ester cyanoacrylate.
- 10 3. The biocompatible adhesive composition of claim 2, wherein said alkyl
ester cyanoacrylate has the formula

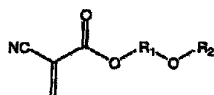


- wherein R_1 and R_2 are independently H, a straight, branched or cyclic alkyl
group, or are combined together in a cyclic alkyl group, and R_3 is a straight, branched or
15 cyclic alkyl group.
4. The biocompatible adhesive composition of claim 2, wherein said alkyl
ester cyanoacrylate is selected from the group consisting of butyl lactoyl cyanoacrylate,
butyl glycoloyl cyanoacrylate, isopropyl glycoloyl cyanoacrylate, ethyl lactoyl
cyanoacrylate, and ethyl glycoloyl cyanoacrylate.
 - 20 5. The biocompatible adhesive composition of claim 1, wherein said first
monomer species comprises an alkyl ether cyanoacrylate.
 6. The biocompatible adhesive composition of claim 5, wherein said alkyl
ether cyanoacrylate has the formula

WO 02/09785

27

PCT/US01/24128



where R₁ is a straight, branched or cyclic alkyl, and R₂ is a straight, branched or cyclic alkyl group.

7. The biocompatible adhesive composition of claim 6, wherein said alkyl ether cyanoacrylate is selected from the group consisting of isopropoxy ethyl cyanoacrylate and methoxy butyl cyanoacrylate.
8. The biocompatible adhesive composition of claim 1, wherein said second monomer species comprises a cyanoacrylate other than an alkyl ester cyanoacrylate and an alkyl ether cyanoacrylate.
9. The biocompatible adhesive composition of claim 8, wherein said second monomer species is an alkyl α -cyanoacrylate, having an alkyl group of from about 2 to about 12 carbon atoms.
10. The biocompatible adhesive composition of claim 1, wherein a weight ratio of said first monomer species to said second monomer species is from about 25:75 to about 75:25.
11. The biocompatible adhesive composition of claim 1, wherein said composition further comprises at least one additive selected from the group consisting of anionic stabilizing agents, free radical stabilizing agents, colorants, and plasticizers.
12. The biocompatible adhesive composition of claim 1, wherein said composition comprises:
 - a monomer blend comprising from about 25 to about 40 parts by weight butyl lactoyl cyanoacrylate and from about 60 to about 75 parts by weight octyl cyanoacrylate (OCA);
 - at least one anionic stabilizer; and
 - at least one radical stabilizer.
13. The biocompatible adhesive composition of claim 12, wherein said at least one anionic stabilizer comprises about 25 to about 100 ppm of sulfuric acid and from about 1 to about 50 ppm sulfur dioxide, and said at least one radical stabilizer comprises from about 100 to about 2000 ppm hydroquinone, from about 10 to about 200

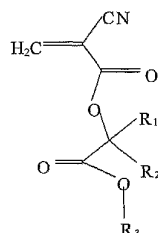
WO 02/09785

28

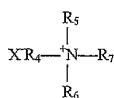
PCT/US01/24128

ppm p-methoxyphenol, and from about 100 to about 10,000 ppm butylated hydroxyanisole.

14. A method of treating living tissue, comprising:
 applying to living tissue of a living organism a biocompatible adhesive
 5 composition comprising at least one alkyl ester cyanoacrylate monomer and a
 polymerization initiator or accelerator, wherein said polymerization initiator or
 accelerator is a quaternary amine.
15. The method of claim 14, wherein the living tissue is internal tissue.
16. The method of claim 14, wherein two or more polymerization initiators
 10 or accelerators are applied to said living tissue.
17. The method of claim 14, wherein said at least one alkyl ester
 cyanoacrylate monomer has the formula



- wherein R_1 and R_2 are independently H, a straight, branched or cyclic alkyl
 15 group, or are combined together in a cyclic alkyl group, and R_3 is a straight, branched or
 cyclic alkyl group.
18. The method of claim 14, wherein the polymerization initiator or
 accelerator is combined with the at least one monomer prior to applying the composition
 to living tissue.
- 20 19. The method of claim 17, wherein said polymerization initiator or
 accelerator has the following formula



25

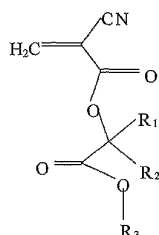
WO 02/09785

29

PCT/US01/24128

wherein R_4 , R_5 , R_6 and R_7 are each independently H or a substituted or unsubstituted straight, branched or cyclic alkyl group; a substituted or unsubstituted aromatic group; a substituted or unsubstituted aralkyl group; or a substituted or unsubstituted alkyl or aromatic group containing one or more hetero atoms; and X^- is an anion.

- 5 20. The method of claim 19, wherein at least one of R_4 , R_5 , R_6 and R_7 comprises at least one member selected from the group consisting of an aromatic ring and a hetero atom-containing linkage.
21. The method of claim 19, wherein X^- is a halogen radical.
22. The method of claim 14, wherein said polymerization initiator or
- 10 accelerator is at least one member selected from the group consisting of domiphen bromide, butyrylcholine chloride, benzalkonium bromide, benzalkonium chloride, and acetyl choline chloride.
23. The method of claim 14, wherein the method is used to close or seal a wound.
- 15 24. A kit comprising a saleable package comprising:
- a first container that contains a biocompatible adhesive composition comprising at least one alkyl ester cyanoacrylate monomer; and
- a polymerization initiator or accelerator, wherein said polymerization initiator or accelerator is a quaternary amine.
- 20 25. The kit of claim 24, wherein said at least one monomer has the formula



wherein R_1 and R_2 are independently H, a straight, branched or cyclic alkyl group, or are combined together in a cyclic alkyl group, and R_3 is a straight, branched or cyclic alkyl group.

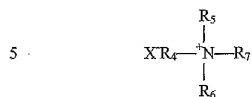
- 25 26. The kit of claim 24, wherein said polymerization initiator or accelerator is contained in a separate container not in contact with said monomer.

WO 02/09785

PCT/US01/24128

30

27. The kit of claim 25, wherein said polymerization initiator or accelerator has the following formula



wherein R₄, R₅, R₆ and R₇ are each independently H or a substituted or unsubstituted straight, branched or cyclic alkyl group; a substituted or unsubstituted aromatic group; a substituted or unsubstituted aralkyl group; or a substituted or unsubstituted alkyl or aromatic group containing one or more hetero atoms; and X⁻ is an anion.

28. The kit of claim 27, wherein at least one of R₄, R₅, R₆ and R₇ comprises at least one member selected from the group consisting of an aromatic ring and a hetero atom-containing linkage.

29. The kit of claim 27, wherein X⁻ is a halogen radical.

30. The kit of claim 24, wherein said polymerization initiator or accelerator is at least one member selected from the group consisting of domiphen bromide, butyrylcholine chloride, benzalkonium bromide, and acetyl choline chloride.

31. A polymerized film formed from the polymerization of a first monomer species and a second monomer species different from said first monomer species, wherein at least said first monomer species is absorbable and an absorption rate of said first monomer species is different from an absorption rate of said second monomer species.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		national Application No PCT/US 01/24128
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L24/04 C09J4/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61L C09J		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, COMPENDEX, CHEM ABS Data, INSPEC, IBM-TDB		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 965 623 A (CLOSURE MEDICAL CORP) 22 December 1999 (1999-12-22) paragraph '0065! - paragraph '0074! paragraph '0036! - paragraph '0038! claims	1-31
X	EP 0 374 252 A (VNII ISPYTATEL MED TECH) 27 June 1990 (1990-06-27) examples claim	1,2,5,6, 8-11,31
X	WO 97 31598 A (CLOSURE MEDICAL CORP) 4 September 1997 (1997-09-04) page 6, line 19 -page 8, line 2 page 10, last paragraph claims 1,9,10	1-13,31
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 January 2002		Date of mailing of the international search report 23/01/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Palatinen 2 18 - 2220 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Thornton, S

Form PCT/ISA/210 (patent/phen) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/24128
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JAFFE H ET AL: "Synthesis and bioevaluation of alkyl 2-cyanoacryloyl glycolates as potential soft tissue adhesives" JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH, vol. 20, no. 2, 1986, pages 205-212, XP001058226 introduction abstract page 210 -page 211	1-31
P, X	WO 01 32319 A (CLOSURE MEDICAL CORP) 10 May 2001 (2001-05-10) cited in the application page 13, line 1 - line 29 page 15, last line -page 16, line 2 page 26, line 19 -page 30, line 22 claims	1-31

Form PCT/ISA/210 (continuation of record sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 01/24128

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0965623	A	22-12-1999	BR	9804972 A	21-03-2000
			EP	0965623 A1	22-12-1999
			JP	2000007999 A	11-01-2000
EP 0374252	A	27-06-1990	WO	8911268 A1	30-11-1989
			EP	0374252 A1	27-06-1990
			JP	3501124 T	14-03-1991
WO 9731598	A	04-09-1997	US	5981621 A	09-11-1999
			AU	724710 B2	28-09-2000
			AU	1981497 A	16-09-1997
			BR	9707794 A	27-07-1999
			CA	2247906 A1	04-09-1997
			CN	1213285 A	07-04-1999
			EP	0886507 A1	30-12-1998
			JP	2000503574 T	28-03-2000
			WO	9731598 A1	04-09-1997
WO 0132319	A	10-05-2001	AU	3638001 A	14-05-2001
			WO	0132319 A2	10-05-2001

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ジョン ボボ

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27614 ローリー サンボウ フォールズ レーン
1533

(72)発明者 ジュリアン キンテロ

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27614 ローリー ブルックバンク レーン 722
2

(72)発明者 ジョン ピー モズリー

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27614 ローリー セニック ドライヴ 12729

(72)発明者 デニス ディー バーンズ

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27614 ローリー レインウォーター ロード 75
21

Fターム(参考) 4C081 AA03 AA12 AA14 AC02 BA16 CA111 CE11 DA02 DA15

4J040 FA121 GA10 HB04 HC00 HC01 KA11 KA17 KA31 KA35 LA06

NA02