

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

(19) Weltorganisation für geistiges

Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum

23. Juni 2016 (23.06.2016)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2016/097040 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61L 24/00 (2006.01) C09J 171/02 (2006.01)

A61L 24/04 (2006.01) C09J 189/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2015/080077

(22) Internationales Anmeldedatum:

16. Dezember 2015 (16.12.2015)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2014 226 098.1

16. Dezember 2014 (16.12.2014)

DE

(71) Anmelder: FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR
FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG
E.V. [DE/DE]; Hansastraße 27 c, 80686 München (DE).

(72) Erfinder: RISCHKA, Klaus; Albert-Schweitzer-Weg 6,
21255 Tostedt (DE).

(74) Anwalt: EISENFÜHR SPEISER; Postfach 10 60 78,
28060 Bremen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

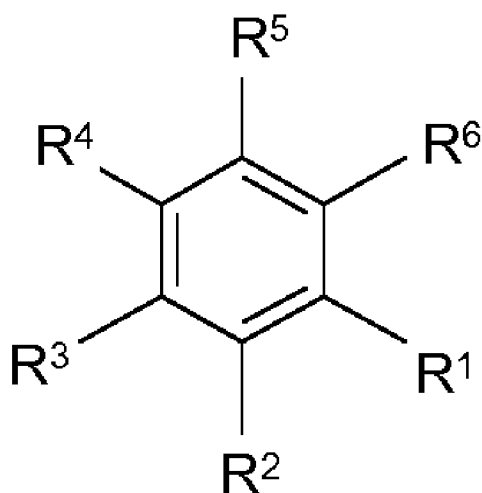
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG,
KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH,
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,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

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: MULTI-COMPONENT ADHESIVE FOR PRODUCING AN ADHESIVE HYDROGEL

(54) Bezeichnung : MEHRKOMPONENTENKLEBSTOFF ZUR HERSTELLUNG EINES ADHÄSIVHYDROGELS



(I)

(57) Abstract: The present invention primarily relates to a multi-component adhesive for producing an adhesive hydrogel, comprising the following defined compound of formula (I) and one, two, three, four or more further components. The invention also relates to the use of said multi-component adhesive and corresponding methods for glueing together two surfaces. The present invention further relates to a method for producing a corresponding adhesive hydrogel. In addition, the invention relates to a kit comprising a corresponding multi-component adhesive and one or more further components. Furthermore, the invention relates to articles comprising a multi-component adhesive according to the invention or an adhesive hydrogel produced therefrom.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft primär einen Mehrkomponentenklebstoff zur Herstellung eines Adhäsivhydrogels, umfassend die nachfolgend definierte Verbindung der Formel (I) sowie eine, zwei, drei, vier oder mehr weitere Bestandteile. Die Erfindung betrifft zudem die Verwendung des besagten Mehrkomponentenklebstoffes und

entsprechende Verfahren zum Zusammenkleben von zwei Oberflächen. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 2016/097040 A1



zur Herstellung eines entsprechenden Adhäsivhydrogels. Die Erfindung betrifft auch ein Kit umfassend einen entsprechenden Mehrkomponentenklebstoff sowie einen oder mehrere weitere Bestandteile. Ebenfalls betrifft die Erfindung Artikel, die einen erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoff bzw. ein daraus hergestelltes Adhäsivhydrogel umfassen.

Mehrkomponentenklebstoff zur Herstellung eines Adhäsivhydrogels

Die vorliegende Erfindung betrifft primär einen Mehrkomponentenklebstoff zur Herstellung eines Adhäsivhydrogels, umfassend die nachfolgend definierte Verbindung der Formel (I) sowie einen, zwei, drei, vier oder mehr weitere(n) Bestandteil(e). Die Erfindung betrifft zudem die Verwendung des besagten Mehrkomponentenklebstoffes und entsprechende Verfahren zum Zusammenkleben von zwei Oberflächen. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines entsprechenden Adhäsivhydrogels. Die Erfindung betrifft auch ein Kit umfassend einen entsprechenden Mehrkomponentenklebstoff sowie einen oder mehrere weitere(n) Bestandteil(e). Ebenfalls betrifft die Erfindung Artikel, die einen erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoff bzw. ein daraus hergestelltes Adhäsivhydrogel umfassen.

Weitere Aspekte der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung sowie insbesondere aus den beigefügten Patentansprüchen.

In der modernen Chirurgie besteht ein steter Bedarf an neuen biokompatiblen Klebstoffen zum Verkleben von Gewebe. Ein wichtiges Anwendungsgebiet für solche biokompatiblen Klebstoffe liegt im Bereich der dentalen Implantologie. Beim Einsatz von Implantaten besteht trotz sorgfältiger Vorgehensweise seitens des (Zahn-)Arztes stets die Gefahr, dass Bakterien in die Grenzfläche zwischen Implantat und das das Implantat umgebende Gewebe (z. B. periimplantäre Schleimhaut) eindringen und zu Infektionen führen. Dabei sind Infektionen der periimplantären Schleimhaut (Mukosa) ohne Beteiligung des Kno-

chens reversibel und werden als Mukositis bezeichnet. Bei fortschreitender Entzündung mit progressivem, irreversiblen Knochenverlust spricht man von einer Periimplantitis. Aufgrund des Knochenverlustes bei der Periimplantitis, führt diese zu einer Implantatlockerung und kann letztendlich auch zum Implantatverlust führen. Sowohl die
5 Mukositis wie auch die Periimplantitis können derzeit nur durch regelmäßige Kontrollen und entsprechende therapeutische Maßnahmen nach der Diagnose erster Anzeichen für eine Mukositis vermieden werden. Dies ist mit einem hohen Behandlungsaufwand für den behandelnden (Zahn-)Arzt und Patienten und mit hohen Kosten verbunden.

Eine Stabilisierung bzw. Abdichtung der Schleimhaut und Gewebeschichten am
10 Implantatkörper, die durch die Verwendung von biokompatiblen Klebstoffen erreicht wird, führt nicht nur zu einer stark verringerten Gefahr der Mukositis bzw. Periimplantitis, sondern verringert auch die Einheilzeit der Implantate an dem das Implantat umgebenden Gewebe (z. B. periimplantäres Stützgewebe). Eine wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche Implantation ist, dass das Implantat nach dem Einbringen in den Knochen
15 eine ausreichende Primärstabilität besitzt. Das heißt, dass es direkt nach dem Einbringen nicht locker sitzen darf, sondern absolut, d. h. im maximal möglichen Ausmaß, fest im Knochen verankert ist. Einwirkende Kaukräfte auf die Implantat-Knochenstruktur, die sich nach dem Einsetzen des Implantats im Aufbau und Umbau befindet, wirken aufgrund der Stabilisierung nicht in entscheidendem Maße auf neu entstandenes Gewebe, sodass
20 dieses nicht wieder zerstört wird. Durch eine Stabilisierung bzw. Abdichtung der Implantate an dem das Implantat umgebenden Gewebe hat die orale Rekonstruktion auf lange Sicht eine sehr gute Ausgangssituation für eine vollkommene Rehabilitation. In der Folge kann der bislang übliche Behandlungsaufwand eines periimplantären Stützgewebeeinbruchs und die damit verbundenen Kosten reduziert bzw. völlig vermieden werden.
25 Verglichen mit den Implantationslebenszeiten von bisherigen Behandlungsverfahren ohne biokompatiblen Klebstoffen, führt die Verwendung von biokompatiblen Klebstoffen auch zu deutlich längeren Implantationsüberlebenszeiten.

Neben der Anwendung von biokompatiblen Klebstoffen in der Implantologie sind auch weitere chirurgische, therapeutische und sonstige Anwendungen möglich. So lassen sich
30 beispielsweise Schnittwunden durch das Auftragen entsprechender Klebstoffe verkleben. Auch das Kleben von Knochen-, Knorpel- und/oder Weichgewebe ist möglich.

Somit kann z. B. eine Fixierung von Knochenfrakturen erreicht werden, bei der die anschließenden Heilungsvorgänge deutlich schneller ablaufen können. Dabei nimmt die Eigenbelastbarkeit des Knochengewebes allmählich zu und der biokompatible Klebstoff

wird allmählich abgebaut, bis nur noch reines Zellgewebe, bzw. Knochenmaterial vorhanden ist.

In der Literatur sind zahlreiche Klebstoffe und Abdichtmaterialien offenbart, die zur medizinischen Verwendung geeignet sind.

- 5 EP 1 609 431 B1 offenbart eine zellokklusive Membran, die durch Reaktion von zumindest zwei Vorläufermolekülen erhalten wird. Bei der beschriebenen zellokklusiven Membran handelt es sich nicht um einen Klebstoff, jedoch kann die Membran auch bei der Knochenregeneration oder in der Geweberegeneration verwendet werden.

- 10 In Brubaker *et al.*, *Biomaterials* **31** (2010) 420 wird ein medizinischer Klebstoff offenbart. Der beschriebene Klebstoff kann durch Oxidation mit Natriumperiodat in ein Hydrogel überführt werden. Das Verkleben von Langerhans-Zellen an Fettgewebe und Lebergewebe bei Mäusen wird ebenfalls beschrieben.

- 15 Bruce Lee *et al.*, *Macromolecules* **39** (2006) 1740 offenbart einen Klebstoff, der durch Lichthärtung in ein Gel überführt werden kann. Der Klebstoff und das daraus resultierende Gel weisen einen hohen Gehalt an 3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) auf. Als mögliches Anwendungsbeispiel der offenbarten Klebstoffe bzw. der daraus gebildeten Gele wird die Verwendung als Bioklebstoff beschrieben.

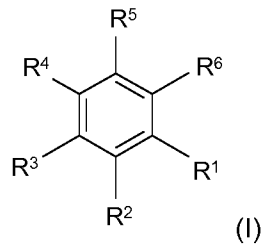
- 20 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, einen Klebstoff zur Verfügung zu stellen, der nach dem Aushärten (Abbinden) zumindest eine, vorzugsweise jedoch mehrere, der nachfolgenden Eigenschaften aufweist:

- gute Biokompatibilität
- keine bzw. geringe Toxizität
- biologische Abbaubarkeit
- Fähigkeit zur Aufnahme und/oder zum Einbetten von Wirkstoffen sowie gegebenenfalls Fähigkeit zur zeitversetzten (Wieder-)Freigabe von aufgenommenen bzw. eingebetteten Wirkstoffen
- 25 - keine Immunreaktion im tierischen und/oder menschlichen Körper
- gute Adhäsion an biologischem Gewebe allogenen, heterogenen oder synthetischen Ursprungs und/oder an medizinischen Implantaten

- gute Barrierewirkung gegen Bakterien.

Gelöst wird diese Aufgabe durch einen Mehrkomponentenklebstoff zur Herstellung eines Adhäsivhydrogels, umfassend

- a) eine Verbindung der Formel (I)



5

wobei

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander H, OH oder L–X sind, wobei

10

X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus SH, NH_2 und alpha,beta-ungesättigten Carbonylgruppen und

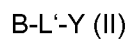
L ein Linker ist, der die Phenyl-Einheit der Formel (I) mit X verknüpft,

mit der Maßgabe, dass zwei oder drei von R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils L–X und zwei oder drei von R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils OH sind,

und

- 15 b) eine, zwei, drei, vier oder mehr Verbindungen,

jeweils enthaltend eine, zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehr Struktureinheiten (II)



20

wobei in jeder der Struktureinheiten (II) unabhängig von der Bedeutung in anderen Struktureinheiten (II)

B ein Verknüpfungspunkt ist,

L' ein Linker ist und

25

Y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus SH, NH_2 und alpha,beta-ungesättigten Carbonylgruppen und umsetzbar ist mit der Gruppe X unter Ausbildung zumindest einer kovalenten Bindung,

wobei

- 5 (i) eine, zwei, drei, vier oder mehr der Verbindungen, die jeweils eine, zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehrere Struktureinheiten (II) enthalten, zusätzlich jeweils einen Rest Z umfassen, der unabhängig von jedem anderen Rest Z einer anderen Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus SH, NH₂ und alpha,beta-ungesättigten Carbonylgruppen und umsetzbar ist mit einer Gruppe Y unter Ausbildung zumindest einer kovalenten Bindung
- und/oder
- 10 (ii) der Mehrkomponentenklebstoff zusätzlich eine, zwei, drei, vier oder mehr Verbindungen umfasst, die unabhängig voneinander jeweils zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehr Struktureinheiten (III)
- B'-L''-Z' (III)
- umfassen, wobei in jeder der Struktureinheiten (III) unabhängig von der Bedeutung in anderen Struktureinheiten (III)
- 15 B' ein Verknüpfungspunkt ist,
- L'' ein Linker ist und
- Z' ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus SH, NH₂ und alpha,beta-ungesättigten Carbonylgruppen und umsetzbar ist mit einer Gruppe Y unter
- 20 Ausbildung zumindest einer kovalenten Bindung.

Unter einem Klebstoff wird im Rahmen dieses Textes eine Stoffmischung verstanden, die durch chemische Reaktion ihrer Bestandteile und/oder durch Einwirkung äußerer Stoffe abbindet und damit Werkstoffe und/oder Gewebe durch Oberflächenhaftung (Adhäsion) so verbinden kann, dass die Verbindung eine ausreichende innere Festigkeit (Kohäsion)

25 besitzt.

Unter einem „Mehrkomponentenklebstoff“ wird generell ein Klebstoff verstanden, der aus zwei oder mehr voneinander räumlich getrennten, reaktionsfähigen Komponenten besteht, die zur Umsetzung gemischt und erforderlichenfalls noch weiter behandelt werden. Die Bestandteile (z. B. eine Verbindung der Formel (I)) des erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffes sind somit auf zwei, drei oder mehr getrennte Komponenten

30 aufgeteilt, wobei vorzugsweise Bestandteile, bei denen es sich bei X, Y, Z oder Z' um SH und/oder NH₂ handelt, von Bestandteilen separiert sind, bei denen es sich bei X, Y, Z

oder Z' um eine alpha,beta-ungesättigte Carbonylgruppe handelt. In bestimmten Ausführungsformen erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoffe, z. B. wenn eine Separation von zur Umsetzung miteinander vorgesehenen Bestandteilen, bei denen es sich bei X, Y, Z oder Z' um SH und/oder NH₂ handelt, von Bestandteilen, bei denen es sich bei X, Y, Z oder Z' um eine alpha,beta-ungesättigte Carbonylgruppe handelt, nicht möglich oder zweckdienlich ist, werden die weiteren Bestandteile des Mehrkomponentenklebstoffes so aufgeteilt, dass trotzdem eine Ausbildung des Adhäsivhydrogels (durch Abbinden) nicht vor dem Vermischen der Komponenten erfolgt. Dies kann beispielsweise dadurch geschehen, dass der pH-Wert einzelner oder aller Komponenten des Mehrkomponentenklebstoffs so eingestellt wird, dass eine Ausbildung des Adhäsivhydrogels erst nach dem Mischen der Komponenten oder nach dem Applizieren des Mehrkomponentenklebstoffes in ein entsprechendes Milieu erfolgt, das einen entsprechenden pH-Wert aufweist (z. B. Mundraum).

Unter „Hydrogelen“ werden im Rahmen dieses Textes Gele auf Basis hydrophiler, aber wasserunlöslicher Polymere verstanden, die als dreidimensionale Netzwerke vorliegen. Durch den hydrophilen Charakter der dreidimensionalen Netzwerke sind Hydrogele in der Lage, Wasser aufzunehmen. Vorzugsweise enthalten die Hydrogele Wasser. Im Rahmen dieses Textes werden jedoch auch getrocknete Hydrogele, die kein oder nur Spuren von Wasser enthalten, als Hydrogel verstanden, sofern sie in der Lage sind, (zusätzliches) Wasser aufzunehmen.

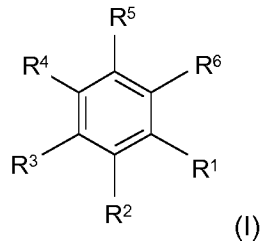
Unter einem „Adhäsivhydrogel“ wird ein Hydrogel verstanden, das sowohl die Eigenschaften eines Hydrogels aufweist als auch Werkstoffe und/oder Gewebe durch Oberflächenhaftung (Adhäsion) so verbinden kann, dass die Verbindung eine ausreichende innere Festigkeit (Kohäsion) besitzt. Nach dem Vermischen der Komponenten eines erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffes entsteht durch chemische Reaktion der Bestandteile der einzelnen Komponenten ein Adhäsivhydrogel.

In einigen Fällen kann es bevorzugt sein, dass für den Fall, dass X = NH₂ ist, die Kette des Linkers L, die X mit der Phenyleinheit der Formel (I) verbindet, nicht ausschließlich aus Kohlenstoffatomen besteht. In diesem Zusammenhang ist es unerheblich, ob die verbindende Kette substituiert ist oder nicht.

Weiterhin kann es alternativ oder zusätzlich für den Fall, dass X eine alpha,beta-ungesättigte Carbonyl-Gruppe ist, dass dieses X nicht Teil einer Acryloyl-, Methacryloyl-, Acrylamid- oder Methacrylamid-Gruppe ist.

Gemäß einer ersten bevorzugten Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung umfasst ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff zur Herstellung eines Adhäsivhydrogels

a) eine Verbindung der Formel (I)



5 wobei

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander H, OH oder L–X sind, wobei

X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus SH, NH_2 und alpha,beta-ungesättigten Carbonylgruppen und

10 L ein Linker ist, der die 1,2-Dihydroxyphenyl-Einheit mit X verknüpft,

mit der Maßgabe, dass zwei oder drei von R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils L–X und zwei oder drei von R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils OH sind,

und

b) eine, zwei, drei, vier oder mehr Verbindungen,

15 jeweils enthaltend eine, zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehr Struktureinheiten (II)

B–L'–Y (II)

wobei in jeder der Struktureinheiten (II) unabhängig von der Bedeutung in anderen Struktureinheiten (II)

20 B ein Verknüpfungspunkt ist,

L' ein Linker ist und

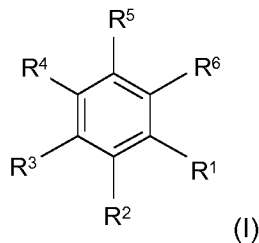
Y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus SH, NH_2 und alpha,beta-ungesättigten Carbonylgruppen und umsetzbar ist mit der Gruppe X unter Ausbildung zumindest einer kovalenten Bindung,

25 wobei

- (i) eine, zwei, drei, vier oder mehr der Verbindungen, die jeweils eine, zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehrere Struktureinheiten (II) enthalten, zusätzlich jeweils einen Rest Z umfassen, der unabhängig von jedem anderen Rest Z einer anderen Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus SH, NH₂ und alpha,beta-ungesättigten Carbonylgruppen und umsetzbar ist mit einer Gruppe Y unter Ausbildung zumindest einer kovalenten Bindung.

Gemäß einer zweiten, gleichermaßen bevorzugten Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung umfasst ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff zur Herstellung eines Adhäsivhydrogels

- a) eine Verbindung der Formel (I)



wobei

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig voneinander H, OH oder L–X sind, wobei

- X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus SH, NH₂ und alpha,beta-ungesättigten Carbonylgruppen und

L ein Linker ist, der die 1,2-Dihydroxyphenyl-Einheit mit X verknüpft,

mit der Maßgabe, dass zwei oder drei von R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils L–X und zwei oder drei von R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils OH sind,

- und

- b) eine, zwei, drei, vier oder mehr Verbindungen, jeweils enthaltend eine, zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehr Struktureinheiten (II)

B–L'–Y (II)

- wobei in jeder der Struktureinheiten (II) unabhängig von der Bedeutung in anderen Struktureinheiten (II)

B ein Verknüpfungspunkt ist,

L' ein Linker ist und

Y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus SH, NH₂ und alpha,beta-
ungesättigten Carbonylgruppen und umsetzbar ist mit der Gruppe X unter Ausbil-
5 dung zumindest einer kovalenten Bindung,

und

(ii) zusätzlich eine, zwei, drei, vier oder mehr Verbindungen, die unabhängig vonei-
nander jeweils zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehr Struktureinhei-
ten (III)

10 B'-L''-Z' (III)

umfassen, wobei in jeder der Struktureinheiten (III) unabhängig von der Bedeutung
in anderen Struktureinheiten (III)

B' ein Verknüpfungspunkt ist,

L'' ein Linker ist und

15 Z' ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus SH, NH₂ und alpha,beta-
ungesättigten Carbonylgruppen und umsetzbar ist mit einer Gruppe Y unter Aus-
bildung zumindest einer kovalenten Bindung.

Es hat sich herausgestellt, dass erfindungsgemäße Mehrkomponentenklebstoffe beson-
ders gute Eigenschaften aufweisen, wenn zumindest eine Komponente des Mehrkompo-
20 nentenklebstoffes einen spezifischen pH-Wert aufweist. Nach Vermischen der Kompo-
nenten zum Zwecke der Ausbildung eines Adhäsivhydrogels können insbesondere bei
der bevorzugten Anwesenheit von SH-Gruppen (Y, X und/oder Z' bedeuten dann SH in
der jeweils entsprechenden Verbindung bzw. Struktureinheit der Formel (I), (II) oder (III))
bei einem pH-Wert von > 8 Nebenreaktionen auftreten, die die Herstellung des
25 Adhäsivhydrogels negativ beeinflussen können. Bei einem pH-Wert von < 6 wird die
Reaktionsgeschwindigkeit des durch Vermischen der Komponenten erhaltenen Reakti-
onsgemisches bei der Ausbildung des Adhäsivhydrogels häufig abgesenkt, so dass die
Ausbildung des Adhäsivhydrogels verlangsamt wird. Bevorzugt ist daher ein erfindungs-
gemäßer Mehrkomponentenklebstoff, bei dem eine, zwei, drei oder sämtliche Kompen-
30 ten einen pH-Wert im Bereich von 6 bis 8 aufweisen, bevorzugt im Bereich von 7 bis 8,
besonders bevorzugt im Bereich von 7,5 bis 7,8.

Gemäß einer ersten bevorzugten Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung sind die Komponenten des erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffes so ausgestaltet, dass nach dem Zusammenmischen sämtlicher Komponenten in der resultierenden Reaktionsmischung ein pH-Wert im Bereich von 6 bis 8 vorliegt, bevorzugt im Bereich von 7 bis 8, besonders bevorzugt im Bereich von 7,5 bis 7,8.

Gemäß einer zweiten, gleichermaßen bevorzugten Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung sind die Komponenten des erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffes so ausgestaltet, dass nach dem Zusammenmischen sämtlicher Komponenten in der resultierenden Reaktionsmischung ein pH-Wert im Bereich von 6,5 bis 7,2 vorliegt, bevorzugt im Bereich von 6,9 bis 7,0.

Dies gilt insbesondere bei der bevorzugten Anwesenheit von SH-Gruppen (Y, X und/oder Z' bedeuten dann SH in der jeweils entsprechenden Verbindung bzw. Struktureinheit der Formel (I), (II) oder (III)).

Die oben genannten pH-Wert-Bereiche sind physiologisch sehr gut verträglich und liegen beispielsweise üblicherweise im Mundraum vor. Deshalb weisen die bevorzugten erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffe eine besonders gute Biokompatibilität auf. Zudem verläuft die Ausbildung eines Adhäsivhydrogels in diesen pH-Wert-Bereichen besonders gut, insbesondere bei der bevorzugten Anwesenheit von SH-Gruppen.

In einigen Ausführungsformen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den pH-Bereich, bzw. -Wert des aus einem erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoff resultierenden Reaktionsgemisches durch Zugabe eines Puffersystems zu stabilisieren. Bevorzugt ist daher ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff umfassend c) einen Puffer bestehend aus einer Puffersäure und einer korrespondierenden Pufferbase, wobei der pK_B der Pufferbase nicht kleiner ist als 2, vorzugsweise nicht kleiner ist als 4.

Die Verwendung eines Puffersystems führt zu einer Stabilisierung des pH-Bereiches bzw. -Wertes im Reaktionsgemisch eines erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffes. Dadurch können beispielsweise mögliche Nebenreaktionen vermieden werden, die ansonsten während der Ausbildung eines Adhäsivhydrogels bei pH-Werten von > 8 auftreten können. Dies gilt insbesondere bei der bevorzugten Anwesenheit von SH-Gruppen (Y, X und/oder Z' bedeuten dann SH in der jeweils entsprechenden Verbindung bzw. Struktureinheit der Formel (I), (II) oder (III)). Zudem lassen sich durch Einsatz eines

Puffersystems die pH-Werte der Komponenten und der pH-Wert der durch Vermischen aller Komponenten resultierenden Mischung sehr genau einstellen.

Bevorzugt ist insbesondere ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff, bei dem das molare Verhältnis von Puffersäure zu Pufferbase im Bereich von 1:10 bis 10:1 liegt, 5 bevorzugt im Bereich von 1:8 bis 8:1, besonders bevorzugt im Bereich von 1:5 bis 5:1. In diesem Bereich des molaren Verhältnisses von Puffersäure zur Pufferbase weist der Puffer regelmäßig eine ausreichende Pufferkapazität auf.

Dem Fachmann sind zahlreiche Puffersysteme bekannt, die auf einen gewünschten pH-Wert im Bereich zwischen 6 und 8 eingestellt werden können.

10 In eigenen Untersuchungen hat es sich gezeigt, dass Puffersysteme, die primäre Amin-Gruppen und/oder Puffersysteme, die 3-(*N*-Morpholino)propansulfonsäure (MOPS) enthalten, die Ausbildung eines erfindungsgemäßen Adhäsivhydrogels aus dem erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoff in manchen Fällen in relevantem Maße behindern; die Anwesenheit von Sulfonsäure-Gruppen erscheint insgesamt nicht bevor- 15 zugt. Wahrscheinlich finden Nebenreaktionen zwischen den Amin-Gruppen und/oder Sulfonsäure-Gruppen des Puffers und den zur Reaktion miteinander vorgesehenen weiteren Bestandteilen des Mehrkomponentenklebstoffes statt. Entsprechend ist ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff besonders bevorzugt, bei dem die Puffersäure und/oder Pufferbase keine die Ausbildung eines Adhäsivhydrogels störenden 20 chemischen Reaktionen mit den Bestandteilen des Mehrkomponentenklebstoffes eingehen. Insbesondere ist ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff besonders bevorzugt, bei dem die Puffersäure und/oder Pufferbase keine Amin-Gruppen und/oder Sulfonsäure-Gruppen enthält.

Bei eigenen Untersuchungen konnten zahlreiche Puffersysteme identifiziert werden, 25 deren pH-Wert im Bereich zwischen 6 und 8 eingestellt werden kann und die keine unerwünschten Wechselwirkungen (z. B. chemische Reaktionen) mit den Bestandteilen des erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffs eingehen. Bevorzugt ist daher ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff, umfassend einen oder mehrere Puffer (Puffersysteme) ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Maleat-Puffer, Citrat-Puffer, 30 Bis(2-hydroxyethyl)amino-tris(hydroxymethyl)methan-Puffer (Bis-Tris Puffer), Phosphat-Puffer, *N*-(2-Acetamido)-iminodiessigsäure (ADA), Carbonat-Puffer, Imidazol-Puffer, 1,3-Bis-[tris-(hydroxymethyl)-methylamino]propan-Puffer (Bis-Tris-Propan Puffer), Triethanolamin-Puffer, Tricin-Puffer und Bicin-Puffer.

Die Ausbildung eines erfindungsgemäßen Adhäsivhydrogels erfolgt durch chemische Reaktion der Bestandteile des erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffs. Dabei reagieren vorzugsweise die SH- und/oder NH₂-Gruppen mit den alpha,beta-ungesättigten Carbonylgruppen im Rahmen einer Michael-Addition. Die SH- und/oder NH₂-Gruppen
5 agieren dabei als Michael-Donatoren und die alpha,beta-ungesättigten Carbonylgruppen als Michael-Akzeptoren. Diese Michael-Addition verläuft bei Anwesenheit einer starken Base besonders gut. Bevorzugt ist daher ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff, der als Bestandteil d) eine oder mehrere Basen mit einem $pK_B < 1$ umfasst.

Besonders bevorzugt ist ein solcher erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff, bei
10 dem es sich bei der einen oder den Basen mit einem $pK_B < 1$ um Ammoniak, Ammoniumhydroxid und/oder Hydroxide der Alkalimetalle oder Erdalkalimetalle handelt, vorzugsweise um Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid. Die resultierenden erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffe weisen eine sehr gute Biokompatibilität auf.

Bestandteil a), Verbindung der Formel (I):

15 Die Verbindung der Formel (I) in einem erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoff ist für eine hervorragende Adhäsion des aus dem erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoff resultierenden Adhäsivhydrogels mitverantwortlich. Die 1,2-Dihydroxyphenyl-Einheit der Verbindung der Formel (I) ist in der Lage, starke Adhäsionskräfte zu anderen Oberflächen (z. B. biologischen Geweben oder Titanoberflächen) auszubilden. In eigenen
20 Untersuchungen hat es sich gezeigt, dass der Linker L in der Verbindung der Formel (I) einen Einfluss auf die Eigenschaften des Mehrkomponentenklebstoffs bzw. des daraus resultierenden Adhäsivhydrogels besitzt (z. B. Biokompatibilität, biologische Abbaubarkeit, gute Adhäsion an biologischem Gewebe allogenen, heterogenen oder synthetischen Ursprungs und/oder an medizinischen Implantaten).

25 Gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffs ist der Linker L der Verbindung der Formel (I) eine organische Moleküleinheit, deren Kettenglieder aus (a) ausschließlich Kohlenstoffatomen oder (b) Kohlenstoffatomen und Heteroatomen bestehen. Dadurch weist der erfindungsgemäße Mehrkomponentenklebstoff bzw. das daraus resultierende erfindungsgemäße Adhäsivhydrogel eine gute
30 Biokompatibilität, biologische Abbaubarkeit und/oder keine bzw. eine geringe Toxizität auf.

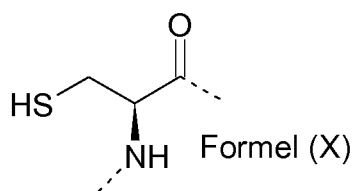
In bestimmten Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffes hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den Linker L in einer bestimmten Länge vorzusehen. Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff, wobei die Anzahl der Kettenglieder des Linkers L im Bereich von 5 bis 65, vorzugsweise 6 bis 60, bevorzugt 24 bis 36 liegt. Es hat sich in eigenen Untersuchungen gezeigt, dass die aus solchen erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffen resultierenden Adhäsivhydrogele eine gute Adhäsion an biologischem Gewebe allogenen, heterogenen oder synthetischen Ursprungs und/oder an medizinischen Implantaten aufweisen.

Unter einem Kettenglied des Linkers L wird im Rahmen des vorliegenden Textes ein einzelnes Atom (Kettenatom oder Kettenglied) verstanden, das in Kombination mit weiteren durch kovalente Bindungen aneinandergereihten Atomen (weitere Kettenatome oder Kettenglieder) die 1,2-Dihydroxyphenyl-Einheit der Verbindung der Formel (I) auf kürzestem Weg mit der funktionellen Gruppe X verknüpft. Es werden nur die Atome als Kettenglieder gezählt, die auf dem kürzesten Weg zwischen der 1,2-Dihydroxyphenyl-Einheit der Verbindung der Formel (I) und X liegen; Atome in Seitenketten werden nicht berücksichtigt. Für den Fall, dass eine Verbindung der Formel (I) sowohl eine oder mehrere SH-Gruppen als auch eine oder mehrere NH₂-Gruppen umfasst, wird (werden) nur die SH-Gruppe(n) berücksichtigt. Für den Fall, dass eine Verbindung der Formel (I) zwei oder mehr SH-Gruppen oder (bei Abwesenheit von SH-Gruppen) NH₂-Gruppen umfasst, wird die Gruppe SH bzw. NH₂ als X betrachtet, die auf kürzestem Weg mit der 1,2-Dihydroxyphenyl-Einheit und der SH oder NH₂-Gruppe verknüpft ist.

Der Linker L kann dabei auf vielfache Art und Weise ausgestaltet sein. Besonders bevorzugt ist jedoch ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff bei dem der Linker L ein Kohlenwasserstoff, ein Polyether oder ein Peptid ist oder eine solche Gruppe umfasst. Die aus solchen erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffen resultierenden Adhäsivhydrogele weisen eine sehr gute Biokompatibilität auf.

Um die Haftung (Adhäsion) des aus dem erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoff hergestellten Adhäsivhydrogels zu verbessern, hat es sich als vorteilhaft erwiesen, wenn in der Verbindung der Formel (I) neben der 1,2-Dihydroxyphenyl-Einheit auch Alkylamine vorhanden sind. Dementsprechend ist ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff bevorzugt, wobei der Linker L ein, zwei, drei, vier oder mehr Alkylamine als Seitenkette enthält.

- Ebenfalls bevorzugt ist ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff, wobei der Linker L ein Peptid ist oder umfasst, wobei das Peptid zumindest 2 N-Atome in der X mit der 1,2-Dihydroxyphenyl-Einheit verbindenden Kette umfasst, bevorzugt 2 bis 20, weiter bevorzugt 5 bis 15, besonders bevorzugt 8 bis 12 N-Atome in der X mit der 1,2-Dihydroxyphenyl-Einheit verbindenden Kette umfasst. Dabei werden nur N-Atome gezählt, bei denen es sich um Kettenglieder handelt. Bei Verwendung von Peptiden in oder als Linker L weisen erfindungsgemäße Mehrkomponentenklebstoffe bzw. das daraus resultierende erfindungsgemäße Adhäsivhydrogel eine besonders gute Biokompatibilität und/oder biologische Abbaubarkeit auf.
- Bei einigen Anwendungen hat sich ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff als besonders geeignet herausgestellt, in dem die Verbindung der Formel (I) spezifische Aminosäureeinheiten bzw. Kombinationen von spezifischen Aminosäureeinheiten enthält. Besonders bevorzugt ist dabei ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff, wobei die Verbindung der Formel (I) zumindest eine Cystein-Einheit, vorzugsweise eine L-Cystein-Einheit (Formel X) enthält.



- Zumindest eine der gestrichelten Linien in Formel (X) stellt eine kovalente Bindung zu weiteren Struktureinheiten da. Für den Fall, dass die Cystein-Einheit terminal in der Verbindung der Formel (I) vorliegt, entspricht eine der gestrichelten Linien Wasserstoff oder -OH, abhängig davon ob die Cystein-Einheit über die Carbonsäurefunktion oder über die Amin-Funktion mit weiteren Struktureinheiten kovalent verbunden ist.
- Erfindungsgemäße Mehrkomponentenklebstoffe, in denen die Verbindung der Formel (I) spezifische Aminosäureeinheiten bzw. Kombinationen von bestimmten Aminosäureeinheiten enthält, zeichnen sich durch eine besonders gute Biokompatibilität aus und/oder sind biologisch abbaubar.

Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff, wobei der Linker L in der Verbindung der Formel (I) ein, zwei oder mehr Struktureinheiten enthält, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Methionin, Phe-

nylalanin, Tryptophan, Prolin, Hydroxyprolin, Serin, Phosphoserin, Threonin, Cystein, Tyrosin, Asparagin, Glutamin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Lysin, Arginin, Histidin, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cystein, Alanin, Lysin, Prolin, Hydroxyprolin, Serin, Phosphoserin, Tyrosin und Threonin.

- 5 Besonders bevorzugt ist ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff, bei dem der Linker L in der Verbindung der Formel (I) ein, zwei oder mehr Struktureinheiten enthält, ausgewählt aus der Gruppe von Aminosäuresequenzen bestehend aus Alanin-Lysin, Lysin-Prolin, Prolin-Serin, Serin-Tyrosin, Tyrosin-Prolin, Prolin-Prolin, Prolin-Threonin, Alanin-Lysin-Prolin, Lysin-Prolin-Serin, Prolin-Serin-Tyrosin, Serin-Tyrosin-Prolin, Tyro-
- 10 sin-Prolin-Prolin, Prolin-Prolin-Threonin, Alanin-Lysin-Prolin-Serin (SEQ ID NO: 1), Lysin-Prolin-Serin-Tyrosin (SEQ ID NO: 2), Prolin-Serin-Tyrosin-Prolin (SEQ ID NO: 3), Serin-Tyrosin-Prolin-Prolin (SEQ ID NO: 4), Tyrosin-Prolin-Prolin-Threonin (SEQ ID NO: 5), Alanin-Lysin-Prolin-Serin-Tyrosin (SEQ ID NO: 6), Lysin-Prolin-Serin-Tyrosin-Prolin (SEQ ID NO: 7), Prolin-Serin-Tyrosin-Prolin-Prolin (SEQ ID NO: 8), Serin-Tyrosin-Prolin-Prolin-
- 15 Threonin (SEQ ID NO: 9), Alanin-Lysin-Prolin-Serin-Tyrosin-Prolin (SEQ ID NO: 10), Lysin-Prolin-Serin-Tyrosin-Prolin-Prolin (SEQ ID NO: 11), Prolin-Serin-Tyrosin-Prolin-Prolin-Threonin (SEQ ID NO: 12), Alanin-Lysin-Prolin-Serin-Tyrosin-Prolin-Prolin (SEQ ID NO: 13), Lysin-Prolin-Serin-Tyrosin-Prolin-Prolin-Threonin (SEQ ID NO: 14) und Alanin-Lysin-Prolin-Serin-Tyrosin-Prolin-Prolin-Threonin (SEQ ID NO: 15).
- 20 In den zuvor genannten Aminosäuresequenzen können die Struktureinheiten Serin unabhängig voneinander durch Phosphoserin ersetzt sein. Ebenso können in den zuvor genannten Aminosäuresequenzen die Struktureinheiten Prolin unabhängig voneinander durch Hydroxyprolin ersetzt sein.

- Die „SEQ ID NO“ beziehen sich auf das beigefügte Sequenzprotokoll, das Bestandteil der
- 25 vorliegenden Beschreibung ist.

- Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff, bei dem, sofern X in der Verbindung der Formel (I) eine alpha,beta-ungesättigte Carbonylgruppe bedeutet, X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus alpha,beta-ungesättigten Aldehyden, alpha,beta-ungesättigten Ketonen, alpha,beta-ungesättigten Estern, vorzugsweise Acrylsäureester und Methacrylsäureester, alpha,beta-ungesättigten Carbonsäuren, vorzugs-
- 30 weise Acrylsäure und Methacrylsäure, und alpha,beta-ungesättigten Carbonsäureamiden, vorzugsweise Maleinimid.

Bestandteil b), Verbindung enthaltend die Struktureinheit B-L'-Y (II):

In eigenen Untersuchungen hat es sich auch gezeigt, dass der Linker L' in der Struktureinheit B-L'-Y (II) einen Einfluss auf die Eigenschaften (z. B. Biokompatibilität, biologische Abbaubarkeit, gute Adhäsion an biologischem Gewebe allogenen, heterogenen oder synthetischen Ursprungs und/oder an medizinischen Implantaten) des Mehrkomponentenklebstoffs bzw. des daraus resultierenden Adhäsivhydrogels besitzt. Ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff ist bevorzugt, in dem der Linker L' in der Struktureinheit B-L'-Y (II) eine organische Moleküleinheit ist, deren Kettenglieder aus (a) ausschließlich Kohlenstoffatomen oder (b) Kohlenstoffatomen und Heteroatomen bestehen.

Ein solcher erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff bzw. das daraus resultierende erfindungsgemäße Adhäsivhydrogel weist eine gute Biokompatibilität, biologische Abbaubarkeit und/oder keine bzw. eine geringe Toxizität auf.

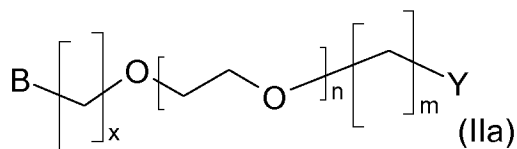
Unter einem Kettenglied des Linkers L' wird im Rahmen des vorliegenden Textes ein einzelnes Atom (Kettenatom oder Kettenglied) verstanden, das in Kombination mit weiteren durch kovalente Bindungen aneinandergereihten Atomen (weitere Kettenatome oder Kettenglieder) B auf kürzestem Weg mit der funktionellen Gruppe Y verknüpft. Es werden nur die Atome als Kettenglieder gezählt, die auf dem kürzesten Weg zwischen B und X liegen; Atome in Seitenketten werden nicht berücksichtigt. Beispielsweise beträgt die Anzahl der Kettenglieder eines Linkers L' in der nachfolgenden Verbindung der Formel (V) 7, wenn n 1 und m 2 entspricht (dies ist die Anzahl der Atome zwischen der Gruppe Y und der dem Verknüpfungspunkt B).

Bei B handelt es sich um einen Verknüpfungspunkt, der einzelne Gruppen L'-Y miteinander verbindet. Üblicherweise handelt es sich bei B um ein Kohlenstoffatom, ein Stickstoffatom oder um ein Sauerstoffatom. Beispielsweise entspricht B in der nachfolgenden Verbindung der Formel (V) dem quartären Kohlenstoffatom, an dem vier Gruppen L'-Y gebunden sind.

Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff, bei dem, sofern Y in der Struktureinheit B-L'-Y (II) eine alpha,beta-ungesättigte Carbonylgruppe bedeutet, Y ausgewählt ist aus der Gruppe aus alpha,beta-ungesättigten Aldehyden, alpha,beta-ungesättigten Ketonen, alpha,beta-ungesättigten Estern, vorzugsweise Acrylsäureester, und alpha,beta-ungesättigten Carbonsäureamiden, vorzugsweise Maleinimid.

Ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff ist besonders bevorzugt, wenn der Linker L' in der Struktureinheit B-L'-Y (II) ein Kohlenwasserstoff, ein Polyether oder ein Peptid ist oder umfasst. Die aus solchen erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffen resultierenden Adhäsivhydrogele weisen regelmäßig eine sehr gute Biokompatibilität auf.

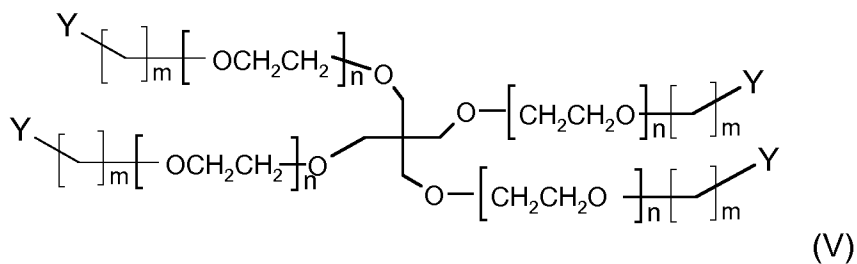
Ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff ist ebenfalls besonders bevorzugt, wenn die Struktureinheit (II) die nachfolgende Struktur (IIa) besitzt:



wobei n eine ganze Zahl größer oder gleich 1 ist, x 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, oder 8 ist und m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, oder 8 ist. Die aus solchen erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffen resultierenden Adhäsivhydrogele, weisen eine sehr gutes Wasseraufnahmevermögen und eine sehr gute Biokompatibilität auf.

Bei der Struktureinheit (IIa) handelt es sich um ein bevorzugtes Beispiel einer der Struktureinheit B-L'-Y (II).

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Mehrkomponentenklebstoffe, umfassend in oder als Bestandteil (b) eine, zwei, drei, vier oder mehr Verbindungen ausgewählt aus Verbindungen der Formel (V)



wobei

n in jeder der vier Seitenketten unabhängig von der Bedeutung von n in den jeweils anderen Seitenketten eine ganze Zahl größer oder gleich 1 ist und

m in jeder der vier Seitenketten unabhängig von der Bedeutung von m in den jeweils anderen Seitenketten 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, oder 8 ist

und

- 5 Y in jeder der vier Seitenketten unabhängig von der Bedeutung von Y in den jeweils anderen Seitenketten ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus SH, NH₂ und alpha,beta-ungesättigten Carbonylgruppen und umsetzbar ist mit der Gruppe X unter Ausbildung zumindest einer kovalenten Bindung.

- 10 Bei der Verbindung der Formel (V) handelt es sich um ein bevorzugtes Beispiel einer Verbindung enthaltend die Struktureinheit B-L'-Y (II) bzw. einer Verbindung enthaltend die Struktureinheit (IIa).

Ganz besonders bevorzugt ist ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff wie soeben definiert, wobei in der Verbindung der Formel (V)

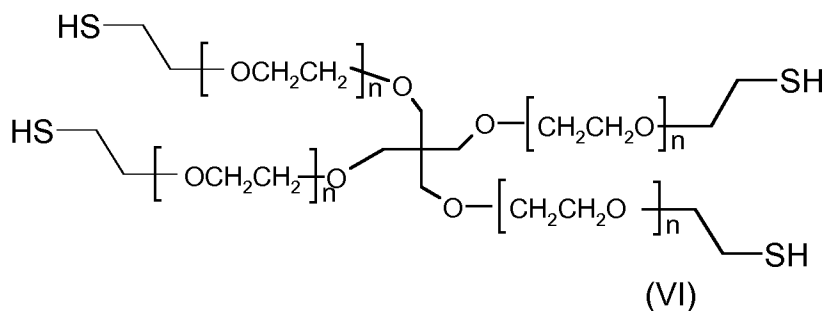
m in jeder der vier Seitenketten identisch ist

und/oder

- 15 Y in jeder der vier Seitenketten identisch ist.

- Da die Verbindung der Formel (V) in den besonders bevorzugten Ausgestaltungen eine hohe Symmetrie aufweist und alle Seitenarme (als Beispiel für Struktureinheiten (II)) identisch sind, lässt sich diese Verbindung besonders einfach herstellen. Dadurch lassen sich beispielsweise die Kosten der Verbindung mit der Formel (V) und somit auch die
20 Kosten eines erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffes reduzieren. Durch den einfachen synthetischen Zugang zu Verbindungen der Formel (V) in wenigen Reaktionsschritten lässt sich die Verbindung der Formel (V) auch in hoher Reinheit erhalten. Verunreinigungen und Nebenprodukte, die bei Reaktionen mit vielen Syntheseschritten zwangsläufig entstehen würden und nicht abgetrennt werden können, werden vermieden. Da-
25 durch kann ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff in sehr guter Reinheit und Qualität erhalten werden.

Insbesondere bevorzugt ist ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff wie soeben definiert, umfassend in oder als Bestandteil (b) eine Verbindung der Formel (VI)



wobei

n in jeder der vier Seitenketten unabhängig von der Bedeutung von n in den jeweils anderen Seitenketten eine ganze Zahl größer oder gleich 1 ist.

- 5 Bei der Verbindung der Formel (VI) handelt es sich um ein besonders bevorzugtes Beispiel einer Verbindung der Formel (V) und eine besonders bevorzugte Ausgestaltung einer Verbindung enthaltend die Struktureinheit B-L'-Y (II) bzw. die Struktureinheit (IIa).

Die SH-Gruppen der Verbindung der Formel (VI) (und ähnlicher Verbindungen) reagieren sehr selektiv, mit hohen Ausbeuten und unter milden Bedingungen mit alpha,beta-
 10 ungesättigten Carbonylgruppen. Somit weisen die entsprechenden erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffe und die daraus entstehenden erfindungsgemäßen Adhäsivhydrogele eine sehr hohe Qualität auf.

Besonders bevorzugt ist ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff, wobei eine, zwei, drei, vier oder sämtliche Verbindungen, die unabhängig voneinander jeweils zwei,
 15 drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehr Struktureinheiten (II) umfassen, (a) ein Gewichtsmittel der Molmasse (M_w) im Bereich von 500 bis 40000 g/mol aufweisen, bevorzugt im Bereich von 500 bis 25000 g/mol, besonders bevorzugt im Bereich von 1000 bis 15000 g/mol, insbesondere bevorzugt im Bereich von 2000 bis 8000 g/mol und/oder
 (b) eine Polydispersität von kleiner als 4 aufweisen, bevorzugt kleiner als 3, besonders
 20 bevorzugt kleiner als 2, insbesondere bevorzugt kleiner als 1,5.

Bestandteil (ii), Verbindung enthaltend die Struktureinheit B'-L''-Z' (III):

In eigenen Untersuchungen hat es sich auch gezeigt, dass der Linker L'' in Struktureinheit B'-L''-Z' (III) einen Einfluss auf die Eigenschaften (z. B. Biokompatibilität, biologische Abbaubarkeit, gute Adhäsion an biologischem Gewebe allogenen,

heterogenen oder synthetischen Ursprungs und/oder an medizinischen Implantaten) des Mehrkomponentenklebstoffs bzw. des daraus resultierenden Adhäsivhydrogels besitzt. Ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff ist bevorzugt, wenn der Linker L'' in der Struktureinheit B'-L''-Z' (III) eine organische Moleküleinheit ist, deren Kettenglieder aus (a) ausschließlich Kohlenstoffatomen oder (b) Kohlenstoffatomen und Heteroatomen bestehen. Dadurch weist der erfindungsgemäße Mehrkomponentenklebstoff bzw. das daraus resultierende erfindungsgemäße Adhäsivhydrogel eine gute Biokompatibilität, biologische Abbaubarkeit und/oder keine bzw. eine geringe Toxizität auf.

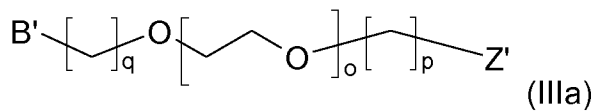
Unter einem Kettenglied des Linkers L'' wird im Rahmen des vorliegenden Textes ein einzelnes Atom (Kettenatom oder Kettenglied) verstanden, das in Kombination mit weiteren durch kovalente Bindungen aneinandergereihten Atomen (weitere Kettenatome oder Kettenglieder) B auf kürzestem Weg mit der funktionellen Gruppe Z' verknüpft. Es werden nur die Atome als Kettenglieder gezählt, die auf dem kürzesten Weg zwischen der B' und Z' liegen; Atome in Seitenketten werden nicht berücksichtigt. Beispielsweise beträgt die Anzahl der Kettenglieder eines Linkers L'' in der nachfolgenden Verbindung der Formel (VII) 5, wenn o 1 entspricht.

Bei B' handelt es sich um einen Verknüpfungspunkt, der einzelne Gruppen L''-Z' miteinander verbindet. Üblicherweise handelt es sich bei B um ein Kohlenstoffatom, ein Stickstoffatom oder um ein Sauerstoffatom. Beispielsweise entspricht B' in der nachfolgenden Verbindung der Formel (VII) dem Sauerstoff, an dem zwei Struktureinheiten (III) gebunden sind.

Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff, bei dem, sofern es sich bei Z' in Struktureinheit B'-L''-Z' (III) um eine alpha,beta-ungesättigte Carbonylgruppe handelt, Z' ausgewählt ist aus der Gruppe aus alpha,beta-ungesättigten Aldehyden, alpha,beta-ungesättigten Ketonen, alpha,beta-ungesättigten Estern, vorzugsweise Acrylsäureester, und alpha,beta-ungesättigten Carbonsäureamiden, vorzugsweise Maleinimid.

Ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff ist besonders bevorzugt, wenn der Linker L'' in der Struktureinheit B'-L''-Z' (III) ein Kohlenwasserstoff, ein Polyether oder ein Peptid ist oder umfasst. Die aus diesen erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffen resultierenden Adhäsivhydrogele weisen eine sehr gute Biokompatibilität auf.

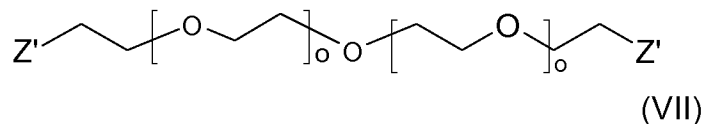
Ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff ist ebenfalls besonders bevorzugt, wenn die Struktureinheit (III) die nachfolgende Struktur (IIIa) besitzt:



- wobei o eine ganze Zahl größer oder gleich 1 ist, q 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, oder 8 ist und p 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, oder 8 ist. Die aus diesen erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffen resultierenden Adhäsivhydrogele, weisen eine sehr gutes Wasseraufnahmevermögen und eine sehr gute Biokompatibilität auf.

Bei der Struktureinheit (IIIa) handelt es sich um ein bevorzugtes Beispiel einer der Struktureinheit B'-L''-Z' (III).

- Besonders bevorzugt ist ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff, umfassend in oder als Verbindung umfassend die Struktureinheit (III) eine, zwei, drei, vier oder mehr Verbindungen ausgewählt aus Verbindungen gemäß Formel (VII)



- wobei o in jeder der zwei Seitenketten unabhängig von der Bedeutung von o in den jeweils anderen Seitenketten eine ganze Zahl größer oder gleich 1 ist und

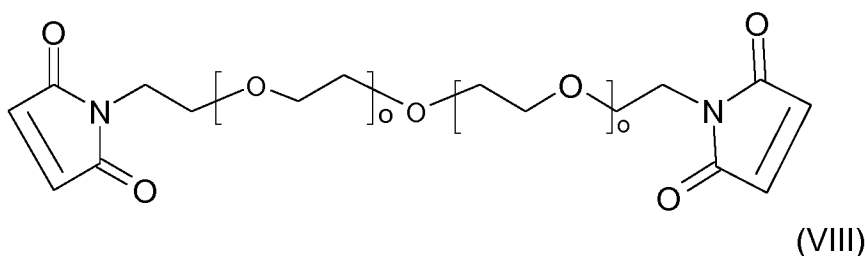
Z' jeder der zwei Seitenketten unabhängig von der Bedeutung von Z' in den jeweils anderen Seitenketten ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus SH, NH₂ und alpha,beta-ungesättigten Carbonylgruppen und umsetzbar ist mit einer Gruppe Y unter Ausbildung zumindest einer kovalenten Bindung.

- Bei der Verbindung der Formel (VII) handelt es sich um ein bevorzugtes Beispiel einer Verbindung enthaltend die Struktureinheit B'-L''-Z' (III) bzw. einer Verbindung enthaltend die Struktureinheit (IIIa).

- Da die Verbindung der Formel (VII) eine hohe Symmetrie aufweist und beide Seitenarme (Struktureinheiten (III)) identisch sind, lässt sich diese Verbindung besonders einfach herstellen. Dadurch lassen sich beispielsweise die Kosten der Verbindung mit der Formel

(VII) und somit auch die Kosten eines erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffes reduzieren. Durch den einfachen synthetischen Zugang zu Verbindungen der Formel (VII) in wenigen Reaktionsschritten, lässt sich die Verbindung der Formel (VII) auch in hoher Reinheit erhalten. Verunreinigungen und Nebenprodukte, die bei Reaktionen mit vielen
 5 Syntheseschritten zwangsläufig entstehen würden und nicht abgetrennt werden können, werden vermieden. Dadurch kann ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff in sehr guter Reinheit und Qualität erhalten werden.

Ganz besonders bevorzugt ist ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff, umfassend in oder als Bestandteil (ii) eine Verbindung der Formel (VIII)



10

wobei o eine ganze Zahl größer oder gleich 1 ist.

Bei der Verbindung der Formel (VIII) handelt es sich um ein besonders bevorzugtes Beispiel einer Verbindung der Formel (VII) und eine besonders bevorzugte Ausgestaltung einer Verbindung enthaltend die Struktureinheit B'-L'-Z' (III) bzw. die Struktureinheit
 15 (IIIa).

Die alpha,beta-ungesättigten Carbonylgruppen der Verbindung mit der Formel (VIII) sind Maleinimidgruppen. Diese Maleinimidgruppen reagieren sehr selektiv, mit hohen Ausbeuten und unter milden Bedingungen mit Michael-Donatoren wie SH und NH₂, insbesondere mit SH. Entsprechend weisen die resultierenden erfindungsgemäßen Mehrkomponenten-
 20 klebstoffe und die daraus entstehenden erfindungsgemäßen Adhäsivhydrogele eine sehr hohe Qualität auf.

Besonders bevorzugt ist ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff, wobei eine, zwei, drei, vier oder sämtliche Verbindungen, die unabhängig voneinander jeweils zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehr Struktureinheiten (III) umfassen, (a) ein Gewichtsmittel der Molmasse (M_w) im Bereich von 500 bis 40000 g/mol aufweisen, be-
 25 vorzugt im Bereich von 500 bis 25000 g/mol, besonders bevorzugt im Bereich von 1000

bis 15000 g/mol, insbesondere bevorzugt im Bereich von 2000 bis 8000 g/mol und/oder (b) eine Polydispersität von kleiner als 4 aufweisen, bevorzugt kleiner als 3, besonders bevorzugt kleiner als 2, insbesondere bevorzugt kleiner als 1,5.

Das Gewichtsmittel der Molmasse (M_w) wird mittels Gel-Permeations-Chromatographie mit Polystyrol (PS) als Standard bestimmt. Die Polydispersität entspricht dem Quotienten aus dem Massenmittel der Molmassen (M_w) und dem Zahlenmittel der Molmasse (M_n).

Die einzelnen (insbesondere die bevorzugten) Ausgestaltungen (wie oben beschrieben) der oben im Detail diskutierten Bestandteile a), b), c), d) und (ii) eines erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffe können untereinander kombiniert werden.

Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff, der biokompatibel und/oder bioabbaubar ist.

Unter dem Begriff „biokompatibel“ wird in diesem Zusammenhang die Fähigkeit des Mehrkomponentenklebstoffes verstanden, keinen oder nur einen geringen negativen Einfluss auf lebendes Gewebe in der Umgebung des Mehrkomponentenklebstoffes aufzuweisen. „Biokompatibel“ sind einerseits Mehrkomponentenklebstoffe, bei deren biologischer Beurteilung nach DIN EN ISO 10993-1:2010-04 keine chronische Toxizität, Kanzerogenität, Toxikokinetik, Immunotoxizität, Reproduktions-/Entwicklungstoxizität und andere organspezifischen Toxizitäten festgestellt wird, andererseits sonstige biokompatible Mehrkomponentenklebstoffe, insbesondere solche Mehrkomponentenklebstoffe, bei denen negative Wirkungen durch positive Wirkungen mindestens ausgeglichen werden.

Unter dem Begriff „bioabbaubar“ wird in diesem Zusammenhang das Vermögen des Mehrkomponentenklebstoffes verstanden, biologisch abgebaut zu werden. „Bioabbaubar“ sind einerseits „enzymatisch abbaubare“, also durch Enzyme zersetzbare Mehrkomponentenklebstoffe, andererseits auf sonstige Weise biologisch abbaubare Mehrkomponentenklebstoffe, insbesondere auf biologischem Wege hydrolytisch abbaubare Mehrkomponentenklebstoffe.

Ein bevorzugter bioabbaubarer erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff besitzt eine inhärente Abbaubarkeit (vorzugsweise gemäß Testmethode der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung „OECD 302“).

Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff zur Anwendung in einem Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

5 Ebenfalls bevorzugt ist ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff, zum Ankleben von (a) medizinischen und/oder (b) metallischen Implantaten, vorzugsweise medizinischen, metallischen Implantaten, die vorzugsweise einen Titangehalt von mehr als 89 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse des Implantates, aufweisen, an menschliches oder tierisches Gewebe, wobei das Gewebe vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Knochen, Schleimhaut, Gingiva, Haut, Knorpel, Zahn, Parodont,
10 Bindegewebe, Muskelgewebe, Nervengewebe und Epithelgewebe.

Ebenfalls bevorzugt ist ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff zum Zusammenkleben von zwei Teilen aus menschlichem oder tierischem Gewebe, wobei (i) jedes der beiden Gewebe unabhängig von dem jeweils anderen Gewebe vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Knochen, Schleimhaut, Gingiva, Haut, Knorpel,
15 Zahnschmelze, Parodont, Bindegewebe, Muskelgewebe, Nervengewebe und Epithelgewebe, und/oder (ii) die Gewebe allogene, heterogene oder zumindest ein Gewebe synthetisch oder biologisch herstellbar ist. Ein rein künstlich hergestelltes Gewebe ohne lebende Zusätze (z.B. Proteine) bzw. Ausgangsmaterialien (z.B. Zellen) ist ein synthetisches Gewebe; ein Herstellungsverfahren für Gewebe, bei dem lebende Zellen oder z.B. Bakterien eingesetzt werden, ist ein biologisches Herstellungsverfahren, das zu biologisch
20 herstellbarem Gewebe führt.

Ebenfalls bevorzugt ist ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff zum Zusammenkleben (a) eines Implantates mit Gingiva, (b) eines Implantates mit einem Biomaterial (allogen, heterogen oder synthetisch), (c) eines Implantates mit Knochen, (d) eines
25 Biomaterials (allogen, heterogen oder synthetisch) mit Gingiva, (e) eines Biomaterials (allogen, heterogen oder synthetisch) mit Knochen, (f) eines Biomaterials (allogen, heterogen oder synthetisch) mit Zahnschmelze, (g) eines Biomaterials (allogen, heterogen oder synthetisch) mit Parodont, (h) von Knochen mit Gingiva, (i) von Knochen mit Parodont, (j) von Zahnschmelze mit Gingiva, (k) eines Implantates mit einem chemischen oder biologischen Behandlungsmittel, (l) eines Biomaterials (allogen, heterogen oder synthetisch) mit einem chemischen oder biologischen Behandlungsmittel, (m) von Knochen mit einem chemischen oder biologischen Behandlungsmittel, (n) von Zahnschmelze mit einem chemischen
30 Behandlungsmittel.

oder biologischen Behandlungsstoff oder (o) von Parodont mit einem chemischen oder biologischen Behandlungsstoff.

Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff, umfassend die Verbindung der Formel (I) in einer Menge von 1 bis 15 Gew.-%, vorzugsweise in einer Menge von 3 bis 10 Gew.-%, bevorzugt in einer Menge von 4 bis 7 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der Verbindung der Formel (I), der Verbindung(en), jeweils enthaltend eine, zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehr Struktureinheiten (II), und der Verbindung(en), jeweils enthaltend eine, zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehr Struktureinheiten (III).

- 10 Besonders bevorzugt ist ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff, umfassend
- die Verbindung der Formel (I), wobei die Gesamtmenge der Verbindung der Formel (I) im Bereich von 1 bis 15 Gew.-% liegt, vorzugsweise im Bereich von 3 bis 10 Gew.-%, bevorzugt im Bereich von 4 bis 7 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der Verbindung der Formel (I), der Verbindung(en), jeweils enthaltend eine, zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehr Struktureinheiten (II), und der Verbindung(en), jeweils enthaltend eine, zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehr Struktureinheiten (III),
 - eine, zwei, drei, vier oder mehr Verbindungen, jeweils enthaltend eine, zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehr Struktureinheiten (II), wobei die Gesamtmenge der Verbindungen enthaltend eine, zwei, drei, vier oder mehr Struktureinheiten (II) im Bereich von 55 bis 70 Gew.-% liegt, vorzugsweise im Bereich von 60 bis 67 Gew.-%, bevorzugt im Bereich von 63 bis 66 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der Verbindung der Formel (I), der Verbindung(en), jeweils enthaltend eine, zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehr Struktureinheiten (II), und der Verbindung(en), jeweils enthaltend eine, zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehr Struktureinheiten (III), und
 - zusätzlich eine, zwei, drei, vier oder mehr Verbindungen umfasst, die unabhängig voneinander jeweils zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehr Struktureinheiten (III) enthalten, wobei die Gesamtmenge der Verbindung enthaltend jeweils zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehr Struktureinheiten (III) im Bereich von 20 bis 44 Gew.-% liegt, vorzugsweise in einer Menge von 27 bis 35 Gew.-%, bevorzugt in einer Menge von 28 bis 31 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der Verbindung der Formel (I), der Verbindung(en), jeweils enthaltend eine, zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehr Struktureinheiten (II), und

der Verbindung(en), jeweils enthaltend eine, zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehr Struktureinheiten (III).

Bei der Gesamtmasse der Verbindung der Formel (I), der Verbindung(en), jeweils enthaltend eine, zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehr Struktureinheiten (II), und
5 der Verbindung(en), jeweils enthaltend eine, zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehr Struktureinheiten (III), handelt es sich um die (Gesamt-)Summe der Massen dieser Verbindungen.

Die Erfindung betrifft zudem die Verwendung eines erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffes zum nicht-therapeutischen Zusammenkleben von zwei Oberflächen.

10 Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Adhäsivhydrogels umfassend die folgenden Schritte:

- Bereitstellen oder Herstellen eines erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffes (wie oben beschrieben; vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet; hinsichtlich bevorzugter Bestandteile ist das weiter oben Gesagte entsprechend),
15
- Umsetzen lassen der Komponenten des Mehrkomponentenklebstoffes, so dass das Adhäsivhydrogel gebildet wird.

Bevorzugt gilt für das oben beschriebene erfindungsgemäße Verfahren, dass die Adhäsivhydrogelbildung durch Vernetzung der oben genannten Gruppen X, Y, Z und Z' der Bestandteile des Mehrkomponentenklebstoffes erfolgt.
20

Es hat sich herausgestellt, dass erfindungsgemäße Adhäsivhydrogel quervernetzt werden kann, ohne dass dabei auf ein Oxidationsmittel zurückgegriffen werden muss.

Besonders bevorzugt gilt daher für die oben beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren, dass das gebildete Adhäsivhydrogel anschließend quervernetzt wird, ohne dass es
25 mit einem Oxidationsmittel, beispielsweise mit NaIO_4 , H_2O_2 , oder mit einer Oxidoreductase, beispielsweise einer mit der EC-Nummer 1.10 (insbesondere Laccase, Katecholoxidase, Tyrosinase, Phenoloxidase), behandelt wird.

Es hat sich ebenfalls herausgestellt, dass die Quervernetzung umso leichter erfolgt, je mehr Gruppen R^1 , R^2 , R^3 und R^4 in der Verbindung der Formel (I) jeweils L-X sind.

Besonders bevorzugt ist daher ein erfindungsgemäßer Mehrkomponentenklebstoff, bei dem in der Verbindung der Formel (I) drei von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils L-X sind.

In einigen Ausgestaltungen kann es jedoch bevorzugt sein, ein entsprechendes Oxidationsmittel beim Vermischen oder kurz nach dem Vermischen aller Komponenten des erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffes hinzuzugeben.

Das quervernetzte Adhäsivhydrogel weist besonders gute Eigenschaften auf. Insbesondere wird eine gute Adhäsion an biologischem Gewebe allogenen, heterogenen oder synthetischen Ursprungs und an medizinischen Implantaten und eine gute Barrierewirkung gegen Bakterien erreicht.

Die Erfindung betrifft zudem ein Kit umfassend einen erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoff (wie oben beschrieben; vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet; hinsichtlich bevorzugter Bestandteile ist das weiter oben Gesagte entsprechend) und einen oder mehrere weitere Bestandteile.

Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßes Kit, bei dem der eine oder die mehreren weiteren Bestandteile ausgewählt ist bzw. sind aus der Gruppe bestehend aus Spritzen, Kanülen, Implantaten, Stents, Kathetern, Applikator, Mischvorrichtung (z.B. statische oder dynamische Mischer) und Oxidationsmittel zur Quervernetzung eines aus dem Mehrkomponentenklebstoff hergestellten Adhäsivhydrogels.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zum therapeutischen oder nicht-therapeutischen Zusammenkleben von zwei oder mehr Oberflächen, umfassend die folgenden Schritte:

- Bereitstellen oder Herstellen eines erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoffes (wie oben beschrieben; vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet; hinsichtlich bevorzugter Bestandteile ist das weiter oben Gesagte entsprechend),
- Bereitstellen oder Herstellen von zwei oder mehr Oberflächen,
- Aufbringen einer Mischung der Komponenten des hergestellten oder bereitgestellten Mehrkomponentenklebstoffes auf eine, zwei oder mehrere der bereitgestellten oder hergestellten Oberflächen,
- Herstellen eines Verbunds umfassend zwei oder mehr der bereitgestellten oder hergestellten Oberflächen und zwischen diesen Oberflächen und diese verbindend

eine Mischung der Komponenten des hergestellten oder bereitgestellten Mehrkomponentenklebstoff

- Umsetzen lassen der Mischung der Komponenten des Mehrkomponentenklebstoffes im besagten Verbund, sodass ein Adhäsivhydrogel entsteht und die Oberflächen des Verbundes zusammengeklebt werden.

Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßes Verfahren, bei dem zumindest eine der bereitgestellten oder hergestellten Oberflächen die Oberfläche eines Elements mit einem Titan-gehalt von mehr als 89 Gew.-% ist, bezogen auf die Gesamtmasse des Elements.

Die Erfindung betrifft auch ein Adhäsivhydrogel herstellbar aus einer Vielzahl von erfindungsgemäßigem Mehrkomponentenklebstoff (wie oben beschrieben; vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet; hinsichtlich bevorzugter Bestandteile ist das weiter oben Gesagte entsprechend), oder (vorzugsweise) hergestellt nach einem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung eines Adhäsivhydrogels, wobei an jeder der aus Formel (I) stammenden Phenyleinheit wenigstens zwei Linker L gebunden sind.

Unter einer Vielzahl ist in diesem Zusammenhang bevorzugt eine Zahl von ≥ 1000 , bevorzugt $\geq 1 \cdot 10^6$, weiter bevorzugt $\geq 1 \cdot 10^9$, weiter bevorzugt $\geq 1 \cdot 10^{12}$, weiter bevorzugt $\geq 1 \cdot 10^{15}$ und besonders bevorzugt $\geq 1 \cdot 10^{18}$ zu verstehen.

Eine Vielzahl von erfindungsgemäßigem Mehrkomponentenklebstoff bedeutet dabei, dass von jeder einzelnen Komponente des Mehrkomponentenklebstoffes die der Vielzahl entsprechenden Menge enthalten ist.

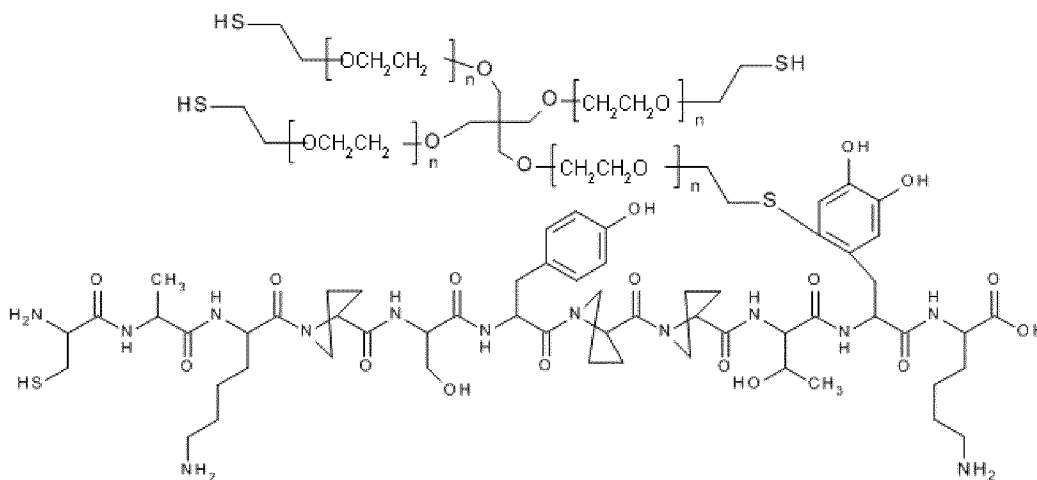
Die Erfindung betrifft ebenfalls einen Artikel umfassend zwei zusammengeklebte Oberflächen, zwischen denen ein aus einem erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoff (wie oben beschrieben; vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet; hinsichtlich bevorzugter Bestandteile ist das weiter oben Gesagte entsprechend) herstellbares Adhäsivhydrogel angeordnet ist und den Klebeverbund bewirkt.

Die Erfindung betrifft ebenfalls einen Artikel umfassend eine Oberfläche, auf welcher ein aus einem erfindungsgemäßen Mehrkomponentenklebstoff (wie oben beschrieben; vorzugsweise wie vorstehend als bevorzugt bezeichnet; hinsichtlich bevorzugter Bestandteile ist das weiter oben Gesagte entsprechend) herstellbares Adhäsivhydrogel in Klebeverbindung angeordnet ist.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung; sofern nicht anders angegeben, beziehen sich alle Angaben auf das Gewicht.

Beispiel 1:

- In je einem 500µl-Mikroreaktionsgefäß werden 15 mg (ca. 7,5 µmol) 4-Arm-PEG-SH
 5 (Verbindung der Formel (VI)) in 150 µl 0,1M Carbonatpuffer (mit 1M HCl auf pH 7,5
 eingestellt) und 7 mg (ca. 3,5 µmol) Mal-PEG-Mal (Verbindung der Formel (VIII)) in 200 µl
 0,1M Carbonatpuffer (mit 1M HCl auf pH 7,5 eingestellt) gelöst. Zu der Lösung aus Mal-
 PEG-Mal wird eine weitere Lösung bestehend aus 1mg (0,7 µmol) Dekapeptid (Verbin-
 10 dung der Formel (IX)) gelöst in 50 µl 0,1M Carbonatpuffer (der pH-Wert der fertigen
 Lösung wird mit ca. 1 µl NaOH-Lösung auf pH 7,5 eingestellt) hinzugegeben und mit
 einem Vortex-Mixer gut verrührt. Nach 10 Minuten Reaktionszeit werden die beiden
 Lösungen bestehend aus dem Dekapeptid und Mal-PEG-Mal sowie 4-Arm-PEG-SH mit
 Hilfe von zwei Pipetten möglichst gleichzeitig auf das Gingivasubstrat aufgetragen. Un-
 mittelbar nach der Applikation wird auf die Lösungen das Titansubstrat geklebt. Nach ca.
 15 5 Minuten hat das Gel seine Endfestigkeit erreicht.



(IX)

Beispiel 2:

In einem 500µl-Mikroreaktionsgefäß werden 15 mg (ca. 7,5 µmol) 4-Arm-PEG-SH (Verbindung der Formel (VI)) in 150 µl 0,1M Carbonatpuffer (mit 1M HCl auf pH 7,5 eingestellt) und 1mg (0,7 µmol) Dekapeptid (Verbindung der Formel (IX)) gelöst in 50 µl 0,1M

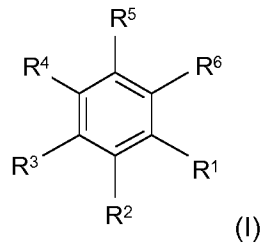
5 Carbonatpuffer (der pH-Wert der fertigen Lösung wird mit ca. 1 µl NaOH-Lösung auf pH 7,5 eingestellt) und). In einem weiteren 500µl-Mikroreaktionsgefäß werden 7 mg (ca. 3,5 µmol) Mal-PEG-Mal (Verbindung der Formel (VIII)) in 200 µl 0,1M Carbonatpuffer gelöst (mit 1M HCl auf pH 7,5 eingestellt). Nach 10 min Reaktionszeit der Peptid-/PEG-SH-Lösung werden die Inhalte beide Lösungen mittels zweier Pipetten möglichst gleichzeitig

10 auf das Gingivasubstrat aufgetragen. Unmittelbar nach der Applikation wird auf die Lösung das Titansubstrat geklebt. Nach ca. 5 Minuten hat das Gel seine Endfestigkeit erreicht.

Ansprüche:

1. Mehrkomponentenklebstoff zur Herstellung eines Adhäsivhydrogels, umfassend

a) eine Verbindung der Formel (I)



5 wobei

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander H, OH oder L–X sind, wobei

X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus SH, NH_2 und alpha,beta-ungesättigten Carbonylgruppen und

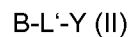
10 L ein Linker ist, der die Phenyl-Einheit der Formel (I) mit X verknüpft,

mit der Maßgabe, dass zwei oder drei von R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils L–X und zwei oder drei von R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils OH sind,

und

b) eine, zwei, drei, vier oder mehr Verbindungen,

15 jeweils enthaltend eine, zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehr Struktureinheiten (II)



wobei in jeder der Struktureinheiten (II) unabhängig von der Bedeutung in anderen Struktureinheiten (II)

20 B ein Verknüpfungspunkt ist,

L' ein Linker ist und

Y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus SH, NH_2 und alpha,beta-ungesättigten Carbonylgruppen und umsetzbar ist mit der Gruppe X unter Ausbildung zumindest einer kovalenten Bindung,

25 wobei

5 (i) eine, zwei, drei, vier oder mehr der Verbindungen, die jeweils eine, zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehrere Struktureinheiten (II) enthalten, zusätzlich jeweils einen Rest Z umfassen, der unabhängig von jedem anderen Rest Z einer anderen Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus SH, NH₂ und alpha,beta-ungesättigten Carbonylgruppen und umsetzbar ist mit einer Gruppe Y unter Ausbildung zumindest einer kovalenten Bindung

und/oder

10 (ii) der Mehrkomponentenklebstoff zusätzlich eine, zwei, drei, vier oder mehr Verbindungen umfasst, die unabhängig voneinander jeweils zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehr Struktureinheiten (III)

B'-L''-Z' (III)

umfassen, wobei in jeder der Struktureinheiten (III) unabhängig von der Bedeutung in anderen Struktureinheiten (III)

15 B' ein Verknüpfungspunkt ist,

L'' ein Linker ist und

Z' ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus SH, NH₂ und alpha,beta-ungesättigten Carbonylgruppen und umsetzbar ist mit einer Gruppe Y unter Ausbildung zumindest einer kovalenten Bindung.

20 2. Mehrkomponentenklebstoff nach Anspruch 1, wobei in der Verbindung der Formel (I) drei von R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils L-X und/oder drei von R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils OH sind.

3. Mehrkomponentenklebstoff nach einem der Ansprüche 1 oder 2, umfassend

25 c) einen Puffer bestehend aus einer Puffersäure und einer korrespondierenden Pufferbase, wobei der pK_B der Pufferbase nicht kleiner ist als 2, vorzugsweise nicht kleiner ist als 4

und/oder

d) eine oder mehrere Basen mit einem pK_B < 1.

4. Mehrkomponentenklebstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei

der Linker L der Verbindung der Formel (I) eine organische Moleküleinheit, deren Kettenglieder aus (a) ausschließlich Kohlenstoffatomen oder (b) Kohlenstoffatomen und Heteroatomen bestehen

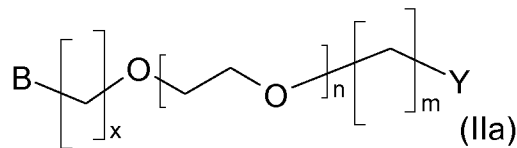
und/oder

- 5 der Linker L' in der Struktureinheit B-L'-Y (II) eine organische Moleküleinheit ist, deren Kettenglieder aus (a) ausschließlich Kohlenstoffatomen oder (b) Kohlenstoffatomen und Heteroatomen bestehen

und/oder

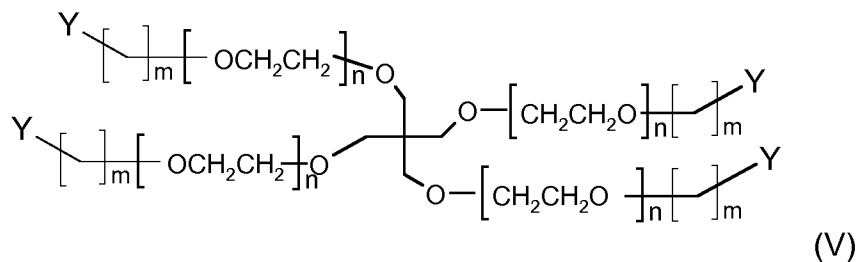
- 10 der Linker L'' in der Struktureinheit B'-L''-Z' (III) eine organische Moleküleinheit ist, deren Kettenglieder aus (a) ausschließlich Kohlenstoffatomen oder (b) Kohlenstoffatomen und Heteroatomen bestehen.

5. Mehrkomponentenklebstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Struktureinheit (II) die nachfolgende Struktur (IIa) besitzt:



- 15 wobei n eine ganze Zahl größer oder gleich 1 ist, x 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, oder 8 ist und m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, oder 8 ist.

6. Mehrkomponentenklebstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 5, umfassend in oder als Bestandteil (b) eine, zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder mehr Verbindungen ausgewählt aus Verbindungen der Formel (V)



wobei

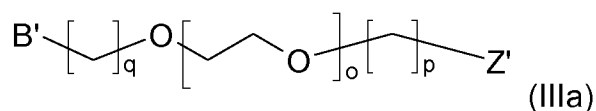
n in jeder der vier Seitenketten unabhängig von der Bedeutung von n in den jeweils anderen Seitenketten eine ganze Zahl größer oder gleich 1 ist und

m in jeder der vier Seitenketten unabhängig von der Bedeutung von m in den jeweils anderen Seitenketten 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, oder 8 ist

5 und

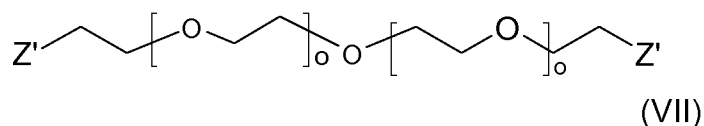
Y in jeder der vier Seitenketten unabhängig von der Bedeutung von Y in den jeweils anderen Seitenketten ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus SH, NH₂ und alpha,beta-ungesättigten Carbonylgruppen und umsetzbar ist mit der Gruppe X unter Ausbildung zumindest einer kovalenten Bindung.

- 10 7. Mehrkomponentenklebstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Struktureinheiten (III) die nachfolgende Struktur (IIIa) besitzt:



wobei o eine ganze Zahl größer oder gleich 1 ist, q 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, oder 8 ist und p 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, oder 8 ist.

- 15 8. Mehrkomponentenklebstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 7, umfassend in oder als Verbindung umfassend die Struktureinheit (III) eine, zwei, drei, vier oder mehr Verbindungen ausgewählt aus Verbindungen gemäß Formel (VII)



- 20 wobei o in jeder der zwei Seitenketten unabhängig von der Bedeutung von o in den jeweils anderen Seitenketten eine ganze Zahl größer oder gleich 1 ist und

Z' jeder der zwei Seitenketten unabhängig von der Bedeutung von Z' in den jeweils anderen Seitenketten ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus SH, NH₂ und alpha,beta-ungesättigten Carbonylgruppen und umsetzbar ist mit einer Gruppe Y unter Ausbildung zumindest einer kovalenten Bindung.

9. Mehrkomponentenklebstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 8, zur Anwendung in einem Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.
10. Verwendung eines Mehrkomponentenklebstoffes nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zum nicht-therapeutischen Zusammenkleben von zwei Oberflächen.
11. Verfahren zur Herstellung eines Adhäsivhydrogels umfassend die folgenden Schritte:
- Bereitstellen oder Herstellen eines Mehrkomponentenklebstoffes nach einem der Ansprüche 1 bis 9,
 - Umsetzen lassen der Komponenten des Mehrkomponentenklebstoffes, so dass das Adhäsivhydrogel entsteht.
12. Kit umfassend einen Mehrkomponentenklebstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 9 und einen oder mehrere weiteren Bestandteile.
13. Kit nach Anspruch 12, wobei der eine oder die mehreren weiteren Bestandteile ausgewählt ist bzw. sind aus der Gruppe bestehend aus Spritzen, Kanülen, Implantaten, Stents, Kathetern und Oxidationsmittel zur Quervernetzung eines aus dem Mehrkomponentenklebstoff hergestellten Adhäsivhydrogels.
14. Adhäsivhydrogel herstellbar aus einer Vielzahl von Mehrkomponentenklebstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 9, oder hergestellt mit einer Vielzahl von Mehrkomponentenklebstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 9, nach einem Verfahren nach Anspruch 11, wobei an jeder aus der Formel (I) stammenden Phenyleinheit wenigstens zwei Linker L gebunden sind.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2015/080077**Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/080077

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61L24/00 A61L24/04 C09J171/02 C09J189/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L 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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, COMPENDEX, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 10 2013 202874 A1 (FRAUNHOFER GES ZUR FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG E V [DE]; JOHAN) 21 August 2014 (2014-08-21)	1,3-14
Y	paragraph [0001] paragraph [0012] paragraph [0022] paragraph [0028] - paragraph [0029] paragraph [0034] paragraph [0053] paragraph [0055] paragraph [0068] paragraph [0070] paragraph [0084] paragraph [0091] - paragraph [0092] paragraph [0097] - paragraph [0098] paragraph [0101] ----- -/--	2



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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 application or patent 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 citation or other special reason (as specified)

"O" document referring 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 February 2016

Date of mailing of the international search report

07/03/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zalfen, Alina

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/080077

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2012/078296 A1 (LEE BRUCE P [US]) 29 March 2012 (2012-03-29) paragraph [0047] -----	2
A	HUA ZHAO ET AL: "Linking Adhesive and Structural Proteins in the Attachment Plaque of Mytilus californianus", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 281, no. 36, 8 September 2006 (2006-09-08), pages 26150-26158, XP055253766, US ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M604357200 abstract figure 7 -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/080077

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 102013202874 A1	21-08-2014	DE 102013202874 A1	21-08-2014
		EP 2958971 A1	30-12-2015
		WO 2014128272 A1	28-08-2014

US 2012078296 A1	29-03-2012	AU 2007283772 A1	14-02-2008
		CA 2656681 A1	14-02-2008
		EP 2064251 A1	03-06-2009
		JP 5597836 B2	01-10-2014
		JP 2010501027 A	14-01-2010
		JP 2014012858 A	23-01-2014
		US 2008171836 A1	17-07-2008
		US 2009076241 A1	19-03-2009
		US 2010197868 A1	05-08-2010
		US 2012078296 A1	29-03-2012
		WO 2008019352 A1	14-02-2008

Feld Nr. I Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz(en) (Fortsetzung von Punkt 1 c) auf Blatt 1)

1. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde, ist die internationale Recherche auf der Grundlage eines Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
- a) ☒ im Anmeldezeitpunkt Bestandteil der internationalen Anmeldung war und
- ☒ in Form einer Textdatei gemäß Anhang C/ST.25 vorlag.
- ☐ in Papierform oder in Form einer Bilddatei vorlag.
- b) ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung gemäß Regel 13~~ter~~.1 a) PCT nur für die Zwecke der internationalen Recherche in Form einer Textdatei gemäß Anhang C/ST.25 eingereicht wurde.
- c) ☐ nach dem internationalen Anmeldedatum nur für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde, und zwar
- ☐ in Form einer Textdatei gemäß Anhang C/ST.25 (Regel 13~~ter~~.1 a)).
- ☐ in Papierform oder in Form einer Bilddatei (Regel 13~~ter~~.1 b) und Abschnitt 713 der Verwaltungsvorschriften).
2. ☐ In dem Fall, dass mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls eingereicht wurde, wurden zusätzlich die erforderlichen Erklärungen eingereicht, dass die Informationen in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien denen entsprechen, die im Anmeldezeitpunkt Bestandteil der Anmeldung waren, bzw. dass sie nicht über den Offenbarungsgehalt der Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgehen.
3. Zusätzliche Bemerkungen:

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. A61L24/00 A61L24/04 C09J171/02 C09J189/00
 ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 A61L C09J

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

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

EPO-Internal, COMPENDEX, EMBASE, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 10 2013 202874 A1 (FRAUNHOFER GES ZUR FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG E V [DE]; JOHAN) 21. August 2014 (2014-08-21)	1,3-14
Y	Absatz [0001] Absatz [0012] Absatz [0022] Absatz [0028] - Absatz [0029] Absatz [0034] Absatz [0053] Absatz [0055] Absatz [0068] Absatz [0070] Absatz [0084] Absatz [0091] - Absatz [0092] Absatz [0097] - Absatz [0098] Absatz [0101] ----- -/--	2



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Februar 2016

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

07/03/2016

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Zalfen, Alina

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 2012/078296 A1 (LEE BRUCE P [US]) 29. März 2012 (2012-03-29) Absatz [0047] -----	2
A	HUA ZHAO ET AL: "Linking Adhesive and Structural Proteins in the Attachment Plaque of Mytilus californianus", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Bd. 281, Nr. 36, 8. September 2006 (2006-09-08), Seiten 26150-26158, XP055253766, US ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M604357200 Zusammenfassung Abbildung 7 -----	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/080077

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 102013202874 A1	21-08-2014	DE 102013202874 A1	21-08-2014
		EP 2958971 A1	30-12-2015
		WO 2014128272 A1	28-08-2014

US 2012078296 A1	29-03-2012	AU 2007283772 A1	14-02-2008
		CA 2656681 A1	14-02-2008
		EP 2064251 A1	03-06-2009
		JP 5597836 B2	01-10-2014
		JP 2010501027 A	14-01-2010
		JP 2014012858 A	23-01-2014
		US 2008171836 A1	17-07-2008
		US 2009076241 A1	19-03-2009
		US 2010197868 A1	05-08-2010
		US 2012078296 A1	29-03-2012
		WO 2008019352 A1	14-02-2008
