

(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
2. Februar 2012 (02.02.2012)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/013673 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61L 24/00 (2006.01) C07C 229/24 (2006.01)
A61L 24/04 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2011/062828

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Juli 2011 (26.07.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10171326.1 29. Juli 2010 (29.07.2010) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BAYER MATERIALSCIENCE AG**
[DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HECKROTH, Heike**
[DE/DE]; Zum Hahnenberg 30, 51519 Odenthal (DE).
EGGERT, Christoph [DE/DE]; Auerstraße 25, 50733
Köln (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER MATERIALS-
CIENCE AG**; Law and Patents, Patents and Licensing,
51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN,
KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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.

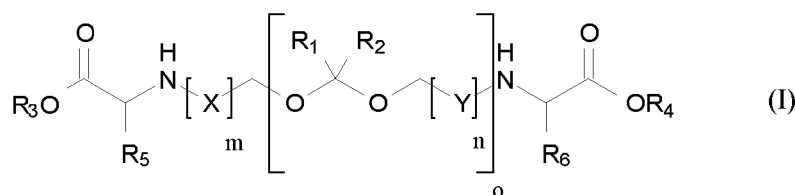
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: BIODEGRADABLE TISSUE ADHESIVE

(54) Bezeichnung : BIOABBAUBARER GEWEBEKLLEBER



(57) Abstract: The invention relates to a compound of the formula (I), in which R₁, R₂ independently of each other are a C1-C6 alkyl radical or H or together are a C5-C7 alkyl radical, R₃, R₄ independently of each other are an organic radical containing no Zerewitinoff-active hydrogen, R₅, R₆ independently of each other are a CH₂-COOR₇ radical, in which R₇ is an organic radical containing no Zerewitinoff-active hydrogen, a linear or branched C1-C4 alkyl, a cyclopentyl, a cyclohexyl radical or H, and X, Y independently of each other are a (CH₂)_p-O radical, where p ≥ 2 ≤ 4, or a CH₂ radical, and n, m independently of each other are ≥ 1 and ≤ 6 and o ≥ 1 and ≤ 10. The invention further relates to a polyurea system, in particular for bonding tissue, comprising a compound of the formula (I), and a dosing system for such a polyurea system.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), in der R₁, R₂ jeweils unabhängig voneinander ein C1- bis C6-Alkyl-Rest oder H oder gemeinsam ein C5- bis C7-Alkyl-Rest sind, R₃, R₄ jeweils unabhängig voneinander ein organischer Rest sind, der keinen Zerewitinoff-aktiven Wasserstoff aufweist, R₅, R₆ jeweils unabhängig voneinander ein CH₂-COOR₇-Rest, bei dem R₇ ein organischer Rest ist, der keinen Zerewitinoff-aktiven Wasserstoff aufweist, ein linearer oder verzweigter C1- bis C4-Alkyl-, ein Cyclopentyl-, ein Cyclohexyl-Rest oder H sind, X, Y jeweils unabhängig voneinander ein (CH₂)_p-O-Rest, wobei p ≥ 2 ≤ 4 ist, oder ein CH₂-Rest sind, n, m jeweils unabhängig voneinander ≥ 1 und ≤ 6 sind und o ≥ 1 und ≤ 10 ist. Weitere Gegenstände der Erfindung sind ein Polyharnstoff-System insbesondere zum Verkleben von Gewebe umfassend eine Verbindung der Formel (I) und ein Dosiersystem für ein solches Polyharnstoff-System.

WO 2012/013673 A1

Bioabbaubarer Gewebekleber

In den vergangenen Jahren hat sich ein steigendes Interesse entwickelt, chirurgische Nähte durch den Einsatz von geeigneten Klebstoffen zu ersetzen oder zu unterstützen. Besonders im Bereich der plastischen Chirurgie, in der auf dünne, möglichst unsichtbare Narben Wert gelegt wird, werden vermehrt Klebstoffe eingesetzt.

Gewebeklebstoffe müssen eine Reihe von Eigenschaften haben, um bei Chirurgen als Nahtersatz akzeptiert zu werden. Hierzu gehören eine leichte Verarbeitbarkeit und eine ausreichende Viskosität, so dass der Klebstoff nicht in tiefere Gewebeschichten eindringen oder verlaufen kann. In der klassischen Chirurgie wird zusätzlich eine schnelle Aushärtung gefordert, wogegen in der plastischen Chirurgie eine Korrektur der Klebnaht möglich sein soll und damit die Aushärtungsgeschwindigkeit nicht zu hoch sein darf. Der Klebstoff muss darüber hinaus biokompatibel sein und darf weder Histotoxizität noch Thrombogenität oder ein allergenes Potential besitzen.

Diverse Materialien, die als Gewebekleber eingesetzt werden, sind im Handel erhältlich. Hierzu gehören die Cyanacrylate Dermabond® (Octyl-2-Cyanoacrylat) und Histoacryl Blue® (Butyl-Cyanoacrylat). Die schnelle Aushärtezeit, sowie die Sprödigkeit der Klebestelle limitieren jedoch den Einsatz. Durch die schlechte Bioabbaubarkeit sind Cyanacrylate nur für äußere Anwendung geeignet.

Als Alternative zu den Cyanacrylaten stehen biologische Klebstoffe wie peptidbasierte Substanzen (BioGlue®) oder Fibrinkleber (Tissucol) zur Verfügung. Neben den hohen Kosten zeichnen sich Fibrinkleber aber durch eine relative schwache Klebstärke und einen schnellen Abbau aus, so dass sie nur bei kleineren Schnitten auf nicht gespannter Haut anwendbar sind.

Aus der EP 2 145 634 A1 sind 2K-Klebstoff-Systeme auf Basis von Polyharnstoff bekannt.

Diese sind durch Umsetzung von isocyanatfunktionellen Prepolymeren auf Basis aliphatischer Isocyanate mit speziellen, strukturell von Aminosäuren abgeleiteten, sekundären Diaminen erhältlich. Diese Klebstoff-Systeme eignen sich besonders als Hämostatikum zur Blutstillung und weisen daneben vorteilhafte Klebeigenschaft auf. Ferner können mit diesen Systemen insbesondere auch bei größeren Verletzungen Gewebestücke wieder aneinandergefügt bzw. miteinander verbunden werden, was für den Wundheilungsprozess vorteilhaft ist.

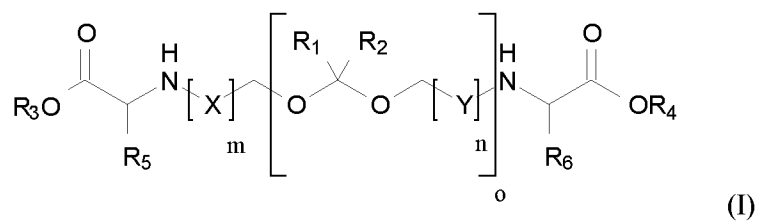
Der aus der EP 2 145 634 A1 bekannte Polyharnstoff-basierte Klebstoff ist jedoch im Wesentlichen für eine externe Anwendung ausgelegt. So ist es für eine Anwendung im Körper not-

- 2 -

wendig, dass sich der Klebstoff dort nach Beendigung der Wundheilung zeitnah abbaut. Dies ist bei dem bekannten Klebstoff nicht der Fall.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, eine modifizierte Komponente für das aus der EP 2 145 634 A1 bekannte Polyharnstoff-System anzugeben, die die Abbaubarkeit des Systems insgesamt beschleunigt.

Diese Aufgabe ist durch die Verbindung der Formel (I)



gelöst, in der

R_1, R_2 jeweils unabhängig voneinander ein C1- bis C6-Alkyl-Rest oder H oder gemeinsam ein C5- bis C7-Alkyl-Rest sind,

R_3, R_4 jeweils unabhängig voneinander ein organischer Rest sind, der keinen Zerewitinoff-aktiven Wasserstoff aufweist,

R_5, R_6 jeweils unabhängig voneinander ein $\text{CH}_2\text{-COOR}_7$ -Rest, bei dem R_7 ein organischer Rest ist, der keinen Zerewitinoff-aktiven Wasserstoff aufweist, ein linearer oder verzweigter C1- bis C4-Alkyl-, ein Cyclopentyl-, ein Cyclohexyl-Rest oder H sind,

X, Y jeweils unabhängig voneinander ein $(\text{CH}_2)_p\text{-O}$ -Rest, wobei $p \geq 2 \leq 4$ ist, oder ein CH_2 -Rest sind,

n, m jeweils unabhängig voneinander ≥ 1 und ≤ 6 sind und

$o \geq 1$ und ≤ 10 ist.

Es hat sich gezeigt, dass wenn eine erfindungsgemäße Verbindung gemäß Formel (I) anstelle der in der EP 2 145 634 A1 beschriebenen sekundären Diaminen als Komponente in dem Polyharnstoff-basierten Klebstoff-System verwendet wird, der erhaltene Klebstoff deutlich schneller abbaubar ist und damit auch für Anwendungen im Körper eingesetzt werden kann.

Verbindungen gemäß der Formel (I) können beispielsweise auf dem folgenden Weg hergestellt werden: Der entsprechende halogenierte Alkylalkohol wird mittels Natriumazid zum Azidoal-

kohol umgesetzt. Anschliessend wird beispielsweise durch Umsetzung mit 2,2-Dimethoxypropan das Diazidoketal hergestellt, welches durch übliche Reduktion mittels Pd/Wasserstoff in das Diamin überführt wird. Die Umsetzung zum Aspartat wird wie bereits in EP 2 145 634 A1 beschrieben durch Reaktion des Diamins mit einem Maleinsäureester durchgeführt.

Zur Definition von Zerewitinoff-aktivem Wasserstoff wird auf Römpp Chemie Lexikon, Georg Thieme Verlag Stuttgart verwiesen. Bevorzugt werden unter Gruppen mit Zerewitinoff-aktivem Wasserstoff OH, NH oder SH verstanden.

Besonders bevorzugt ist, wenn bei der Verbindung der Formel (I) R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander oder gleichzeitig ein Methyl- oder ein Wasserstoff-Rest sind. So führt hier die geringere sterische Hinderung der Reste zu einer höheren Aushärtungsgeschwindigkeit des Polyharnstoff-Systems.

Es ist aber auch möglich, dass R_1 und R_2 gemeinsam ein sterisch anspruchsvoller C4 bis C6-Alkylrest sind, d.h. eine cyclische Acetalstruktur vorliegt, in der der C4 bis C6-Alkylrest gemeinsam mit dem ihn tragenden Kohlenstoffatom einen Fünf- bis Siebenring bildet. Auf diese Weise kann die Aushärtungsgeschwindigkeit des Klebers verlangsamt werden.

Vorteilhaft ist weiterhin, wenn R_5 , R_6 jeweils ein $\text{CH}_2\text{-COOR}_7$ -Rest sind, bei dem R_7 ein organischer Rest ist, der keinen Zerewitinoff-aktiven Wasserstoff aufweist. Hierdurch kann aufgrund der zusätzlichen Esterfunktion durch Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zum Gewebe die Klebestärke erhöht werden.

R_3 , R_4 und gegebenenfalls R_7 können insbesondere jeweils unabhängig voneinander oder gleichzeitig ein C1- bis C10-Alkyl-Rest und bevorzugt ein Methyl und / oder ein Ethyl-Rest sein. Ganz besonders bevorzugt ist ein Ethylrest, da bei Hydrolyse nicht toxisches Ethanol freigesetzt werden kann.

Ebenfalls bevorzugt ist, wenn X und Y jeweils gleichzeitig ein CH_2 -Rest sind.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, dass n und m jeweils unabhängig voneinander oder gleichzeitig ≥ 1 und ≤ 6 , bevorzugt ≥ 1 und ≤ 4 und besonders bevorzugt 1 oder 2 sind.

Bevorzugt ist auch, wenn o ≥ 1 und ≤ 10 , insbesondere ≥ 1 und ≤ 4 und besonders bevorzugt 1 oder 2 ist.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Polyharnstoff-System, das sich insbesondere zur Verwendung als Klebstoff für Gewebe eignet.

Das erfindungsgemäße Polyharnstoff-System umfasst

5 als Komponente A) isocyanatfunktionelle Prepolymere erhältlich durch Umsetzung von

aliphatischen Isocyanaten A1) mit

Polyolen A2), die ein zahlenmittleres Molekulargewicht von ≥ 400 g/mol und eine mittlere OH-Funktionalität von 2 bis 6 aufweisen und

als Komponente B) wenigstens eine Verbindung gemäß Formel (I).

10 Die in A) eingesetzten isocyanatfunktionellen Prepolymere sind durch Umsetzung von Isocyanaten mit Polyolen gegebenenfalls unter Zusatz von Katalysatoren sowie Hilfs- und Zusatzstoffen erhältlich.

15 In A1) können als Isocyanate beispielsweise monomere aliphatische oder cycloaliphatische Di- oder Triisocyanate wie 1,4-Butylendiisocyanat (BDI), 1,6-Hexamethylenendiisocyanat (HDI), Isophorondiisocyanat (IPDI), 2,2,4- und/oder 2,4,4-Trimethylhexamethylenendiisocyanat, die isomeren Bis-(4,4'-isocyanatocyclohexyl)-methane oder deren Mischungen beliebigen Isomerengehalts, 1,4-Cyclohexylenendiisocyanat, 4-Isocyanatomethyl-1,8-octandiisocyanat (Nonantriisocyanat), sowie Alkyl-2,6-diisocyanatohexanoate (Lysindiisocyanat) mit C1-C8-Alkylgruppen eingesetzt werden.

20 Neben den vorstehend genannten monomeren Isocyanaten können auch deren höhermolekulare Folgeprodukte mit Uretidion-, Isocyanurat-, Urethan-, Allophanat-, Biuret-, Iminooxadiazindion- oder Oxadiazintronstruktur sowie deren Mischungen eingesetzt werden.

Bevorzugt werden in A1) Isocyanate der vorstehend genannten Art mit ausschließlich aliphatisch oder cycloaliphatisch gebundenen Isocyanatgruppen oder deren Mischungen eingesetzt.

25 Die Verwendung aliphatischer Isocyanate birgt im Vergleich zu den aromatischen Systemen nicht die Gefahr, dass bei Hydrolyse im Körper aromatische Amine entstehen, welche ein toxiologisch ungünstiges Profil aufweisen.

Die in A1) eingesetzten Isocyanate oder Isocyanatmischungen haben bevorzugt eine mittlere NCO-Funktionalität von 2 bis 4, besonders bevorzugt 2 bis 2,6 und ganz besonders bevorzugt 2 bis 2,4.

30

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird in A1) Hexamethylen-diisocyanat eingesetzt.

Zum Prepolymeraufbau können in A2) grundsätzlich alle dem Fachmann an sich bekannten Polyhydroxyverbindungen mit 2 oder mehr OH-Funktionen pro Molekül eingesetzt werden.

5 Dies können beispielsweise Polyesterpolyole, Polyacrylatpolyole, Polyurethanpolyole, Polycarbonatpolyole, Polyetherpolyole, Polyesterpolacrylatpolyole, Polyurethanpolyacrylatpolyole, Polyurethanpolyesterpolyole, Polyurethanpolyetherpolyole, Polyurethanpolycarbonat-polyole, Polyesterpolycarbonatpolyole oder deren beliebige Mischungen untereinander sein.

10 Bevorzugt werden zum Prepolymeraufbau Polyetherpolyole der vorstehend genannten Art eingesetzt.

Die in A2) eingesetzten Polyole haben bevorzugt eine mittlere OH-Funktionalität von 3 bis 4.

Die in A2) eingesetzten Polyole haben ferner bevorzugt ein zahlenmittleres Molekulargewicht von 400 bis 20000 g/mol, besonders bevorzugt 2000 bis 10000 g/mol und ganz besonders
15 bevorzugt 4000 bis 8500 g/mol. Bei Verwendung derartiger Polyole erhält man ein Prepolymer, dass auf Grund seiner Viskosität leicht mit der Komponente B vermischt werden kann.

Polyetherpolyole sind bevorzugt Polyalkylenoxid-Polyether auf Basis von Ethylenoxid und gegebenenfalls Propylenoxid.

Diese Polyetherpolyole basieren bevorzugt auf di- oder höherfunktionellen Startermolekülen
20 wie zwei- oder höherfunktionellen Alkoholen oder Aminen.

Beispiele solcher Starter sind Wasser (als Diol aufgefasst), Ethylenglykol, Propylenglykol, Butylenglykol, Glycerin, Trimethylolpropan (TMP), Sorbit, Pentaerythrit, Triethanolamin, Ammoniak oder Ethylendiamin.

Bevorzugte Polyalkylenoxid-Polyether entsprechen denen der vorstehend genannten Art und weisen Gehalt an Ethylenoxid-basierten Einheiten von 50 bis 100 %, bevorzugt 60 bis 90 %
25 bezogen auf die insgesamt enthaltene Mengen an Alkylenoxideinheiten auf, wodurch eine besonders hohe Klebeleistung gewährleistet wird.

Bevorzugte Polyesterpolyol sind die an sich bekannten Polykondensate aus Di- sowie gegebenenfalls Tri- und Tetraolen und Di- sowie gegebenenfalls Tri- und Tetracarbonsäuren oder
30 Hydroxycarbonsäuren oder Lactonen. Anstelle der freien Polycarbonsäuren können auch die

entsprechenden Polycarbonsäureanhydride oder entsprechende Polycarbonsäureester von niederen Alkoholen zur Herstellung der Polyester verwendet werden.

Beispiele hierfür geeigneter Diole sind Ethylenglykol, Butylenglykol, Diethylenglykol, Triethylenglykol, Polyalkylenglykole wie Polyethylenglykol, weiterhin 1,2-Propandiol, 1,3-Propandiol, Butandiol(1,3), Butandiol(1,4), Hexandiol(1,6) und Isomere, Neopentylglykol oder Hydroxypivalinsäureneopentylglykolester, wobei Hexandiol(1,6) und Isomere, Butandiol(1,4), Neopentylglykol und Hydroxypivalinsäureneopentylglykolester bevorzugt sind. Daneben können auch Polyole wie Trimethylolpropan, Glycerin, Erythrit, Pentaerythrit, Trimethylolbenzol oder Trishydroxyethylisocyanurat eingesetzt werden.

Als Dicarbonsäuren können Phthalsäure, Isophthalsäure, Terephthalsäure, Tetrahydrophthalsäure, Hexahydrophthalsäure, Cyclohexandicarbonsäure, Adipinsäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, Glutarsäure, Tetrachlorphthalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Itaconsäure, Malonsäure, Korksäure, 2-Methylbernsteinsäure, 3,3-Diethylglutarsäure und/oder 2,2-Dimethylbernsteinsäure eingesetzt werden. Als Säurequelle können auch die entsprechenden Anhydride verwendet werden.

Sofern die mittlere Funktionalität des zu veresternden Polyols > 2 ist, können zusätzlich auch Monocarbonsäuren, wie Benzoesäure und Hexancarbonsäure mit verwendet werden.

Bevorzugte Säuren sind aliphatische oder aromatische Säuren der vorstehend genannten Art. Besonders bevorzugt sind Adipinsäure, Isophthalsäure und Phthalsäure.

Hydroxycarbonsäuren, die als Reaktionsteilnehmer bei der Herstellung eines Polyesterpolyols mit endständigen Hydroxylgruppen mitverwendet werden können, sind beispielsweise Hydroxycapronsäure, Hydroxybuttersäure, Hydroxydecansäure, Hydroxystearinsäure und dergleichen. Geeignete Lactone sind Caprolacton, Butyrolacton und Homologe. Bevorzugt ist Caprolacton.

Ebenfalls können hydroxylgruppenaufweisende Polycarbonate, bevorzugt Polycarbonatdiole, mit zahlenmittleren Molekulargewichten M von 400 bis 8000 g/mol, bevorzugt von 600 bis 3000 g/mol eingesetzt werden. Diese sind durch Reaktion von Kohlensäurederivaten, wie Diphenylcarbonat, Dimethylcarbonat oder Phosgen, mit Polyolen, bevorzugt Diolen, erhältlich.

Beispiele hierfür geeigneter Diole sind Ethylenglykol, 1,2- und 1,3-Propandiol, 1,3- und 1,4-Butandiol, 1,6-Hexandiol, 1,8-Octandiol, Neopentylglykol, 1,4-Bishydroxymethylcyclohexan,

2-Methyl-1,3-propandiol, 2,2,4-Trimethylpentandiol-1,3, Dipropylenglykol, Polypropylenglykole, Dibutylenglykol, Polybutylenglykole, Bisphenol A und lactonmodifizierte Diole der vorstehend genannten Art in Frage.

5 Ganz besonders bevorzugt können die Polyole A2) Polyesterpolyole und/oder Polyester-Polyether-Polyole und/oder Polyetherpolyole, jeweils insbesondere mit einem Ethylenoxidanteil zwischen 60 und 90 Gew.-%, enthalten, wodurch eine besonders hohe Klebeleistung gewährleistet wird.

10 Zur Herstellung des Prepolymers können die Verbindungen der Komponente A1) mit denen der Komponente A2) bei einem NCO/OH-Verhältnis von bevorzugt 4:1 bis 20:1, besonders bevorzugt 8:1 umgesetzt und anschließend der Anteil an nicht umgesetzten Verbindungen der Komponente A1) mittels geeigneter Methoden abgetrennt. Üblicherweise wird hierfür die Dünnschichtdestillation verwendet, wobei restmonomerenarme Produkte mit Restmonomergehalten von weniger als 1 Gew.-%, bevorzugt weniger als 0,5 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt weniger als 0,1 Gew.-% erhalten werden.

15 Gegebenenfalls können während oder nach der Herstellung Stabilisatoren wie Benzoylchlorid, Isophthaloylchlorid, Dibutylphosphat, 3-Chlorpropionsäure oder Methyltosylat zugesetzt werden.

Die Reaktionstemperatur bei der Prepolymerherstellung kann 20 bis 120°C, bevorzugt 60 bis 100°C betragen.

20 Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist vorgesehen, dass das erfindungsgemäße Polyharnstoff-System als Komponente C) organische Füllstoffe umfasst. Hierdurch ist es möglich, bei der Prepolymer-Herstellung auftretende Schwankungen des NCO-Gehalts auszugleichen. So kann ein erhöhter NCO-Gehalt im Prepolymer durch Zugabe einer größeren Menge Füllstoff nivelliert werden. Umgekehrt kann der Gehalt an Füllstoff reduziert werden, wenn bei der
25 Bestimmung des NCO-Gehalts des Prepolymers festgestellt wird, dass dieser niedriger als erwartet ist.

Die in C) eingesetzten organischen Füllstoffe sind bevorzugt gemäß einer Zytotoxizitätsmessung nach ISO 10993 nicht zytotoxisch und beeinträchtigen dadurch die Wundheilung nicht.

30 Beispielsweise können als organische Füllstoffe flüssige Polyethylenglykole wie PEG 200 bis PEG 600, deren Mono- bzw. Dialkylether wie PEG 500 Dimethylether, flüssige Polyether- und Polyesterpolyole, flüssige Polyester wie z.B. Ultramoll (Lanxess AG, Leverkusen, DE)

sowie Glycerin und seine flüssigen Derivate wie z.B. Triacetin (Lanxess AG, Leverkusen, DE) eingesetzt werden.

Bevorzugt handelt es sich bei den organischen Füllstoffen der Komponente C) um hydroxy- oder aminofunktionelle, bevorzugt rein hydroxyfunktionelle Verbindungen. Bevorzugte rein hydroxyfunktionelle Verbindungen sind Polyether und/oder Polyesterpolyole, besonders bevorzugt Polyetherpolyole.

Die organischen Füllstoffe der Komponente C) besitzen bevorzugt mittlere OH-Funktionalitäten von 1,5 bis 3, besonders bevorzugt 1,8 bis 2,2, ganz besonders bevorzugt 2,0.

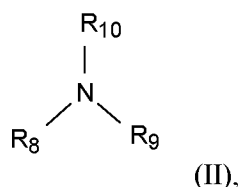
Die organischen Füllstoffe der Komponente C) weisen bevorzugt sich wiederholende von Ethylenoxid abgeleitete Einheiten auf. Derartige Füllstoffe sind besonders gut mit den sonstigen Komponenten des Polyharnstoff-Systems kompatibel und beeinträchtigen daher die Klebestärke des Gesamtsystems nicht negativ.

Die Viskosität der organischen Füllstoffe der Komponente C) beträgt bevorzugt 10 bis 20000 mPas bei 23°C gemessen nach DIN 53019, wodurch sich Komponente C leichter mit Komponente B vermischen lässt.

Das erfindungsgemäße Polyharnstoff-System kann weiterhin als Komponente D) Wasser und/oder tertiäres Amin enthalten.

So wurde festgestellt, dass bereits durch die alleinige Zugabe von entweder Wasser oder von tertiärem Amin die Umsetzungsgeschwindigkeit des Prepolymers A) mit der Komponente B) deutlich erhöht und damit die Aushärtzeit vermindert wird. Überraschender Weise steigt die Aushärtungszeit noch stärker an, wenn sowohl Wasser als auch tertiäres Amin zusammen zugesetzt werden. So wird die Umsetzungsgeschwindigkeit noch einmal um das ca. 1, 3 fache erhöht, wenn eine Kombination von Wasser und tertiärem Amin an Stelle einer entsprechenden Menge nur einer der beiden Substanzen verwendet wird.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform enthält das Polyharnstoff-System tertiäre Amine der allgemeinen Formel



wobei R₈, R₉, R₁₀ unabhängig voneinander Alkyl- oder Heteroalkyreste mit Heteroatomen in der Alkylkette oder an deren Ende sein können, oder R₈ und R₉ gemeinsam mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen aliphatischen, ungesättigten oder aromatischen Heterozyklus bilden können, der gegebenenfalls weitere Heteroatome enthalten kann.

- 5 Besonders bevorzugt ist, wenn das tertiäre Amin insbesondere aus der Gruppe Triethanolamin, Tetrakis (2-hydroxyethyl) ethylendiamin, N,N-Dimethyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethanamin, 2-{[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino}ethanol sowie 3,3',3''-(1,3,5-Triazinan-1,3,5-triyl)tris(N,N-dimethyl-propan-1-amin) ausgewählt ist.

- 10 Die Konzentration des Wassers im Polyharnstoff-System kann insbesondere 0,2 bis 2,0 Gew.-% betragen. Bei der Zugabe von 0,2 Gew.-% Wasser erhöht sich die durchschnittliche Umsetzungsgeschwindigkeit um den Faktor 2. Wenn 2,0 Gew.-% Wasser zugesetzt werden, tritt eine Erhöhung der Umsetzungsgeschwindigkeit um den Faktor 8 auf.

- 15 Dem Polyharnstoff-System können insbesondere 0,1 bis 1,0 Gew.-% tertiäres Amin zugesetzt werden. Dabei bewirkt ein Zusatz von 0,1 Gew.-% eine Verdoppelung der durchschnittlichen Umsetzungsgeschwindigkeit und die Zugabe von 1,0 Gew.-% führt zu einer Erhöhung um den Faktor 2,5.

- 20 Weiterhin ist es ebenfalls möglich, dass das erfindungsgemäße Polyharnstoff-System als Komponente E) pharmakologisch aktive Verbindungen, insbesondere Analgetika mit oder ohne antiinflammatorische Wirkung, Antiphlogistika, antimikrobiell wirksame Substanzen oder Antimykotika umfasst.

- 25 Unter pharmakologisch aktiven Verbindungen werden allgemein Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die zur Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind, um Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen verstanden. Darunter fallen ebenfalls Stoffe und Zubereitungen daraus, um Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen.

Analgetika sind schmerzstillende Substanzen unterschiedlicher chemischer Struktur und Wirkungsweise.

Antiphlogistika sind entzündungshemmende Substanzen.

Antimikrobiell wirksame Substanzen/Antiseptika sind Verbindungen, die das Wachstum bestimmter Mikroorganismen wie z. B. Bakterien, Pilze, Algen und Protozoen inhibiert und/oder diese absterben lässt.

Antimykotika sind Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen.

- 5 Antiparasitär wirksame Verbindungen sind Wirkstoffe, die Parasiten abtöten oder deren Wachstum sowie das Einnisten in menschlichem oder tierischem Gewebe inhibieren bzw. verhindern.

Die pharmakologisch aktive Verbindung sollte bevorzugt bei Raumtemperatur in der Komponente B) löslich sein, kann aber auch in B) suspendiert eingesetzt werden.

- 10 Die Konzentration der pharmakologisch aktive Verbindung richtet sich nach den therapeutisch notwendigen Dosen und liegt im allgemeinen bei 0,001 Gew.-% bis 10 Gew.-%, bevorzugt bei 0,01 Gew.-% bis 5 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmenge aller nichtflüchtigen Komponenten des Polyharnstoff-Systems.

- 15 Alle einsetzbaren pharmakologisch aktiven Verbindungen zeichnen sich dadurch aus, dass sie bevorzugt nicht über NCO-reaktive funktionelle Gruppen verfügen, bzw. dass die Reaktion eventuell vorhandener funktioneller Gruppen mit dem Isocyanat-Prepolymer gegenüber der Reaktion der Komponenten A) und B) deutlich langsamer ist.

- 20 Geeignete Analgetika sind Lokalanästhetika wie Ambucain, Amylocain, Arecaidin, Benoxinat, Benzocain, Betoxycaïn, Butacain, Butethamin, Bupivacain, Butoxycaïn, Chlorprocain, Cocacäthylen, Cocaine, Cyclomethycain, Dibucain, Dimethocain, Dimethisoquin, Etidocain, Fomacain, Isobutyl-p-aminobenzoat, Leucinocain, Lidocain, Meperidin, Mepivacain, Metabutoxycaïn, Octacain, Orthocain, Oxethazain, Phenacain, Piperocain, Piridocain, Pramoxin, Procain, Procainamid, Proparacain, Propoxycaïn, Pseudococain, Pyrrocain, Ropivacain, Tetracain, Tolycaïn, Tricain, Trimecain, Tropacocain, Amolanon, Cinnamoylcocain, Paretoxycaïn, Propiocain, Myrtecaïn und Propanocain.

Ebenso eingesetzt werden können Opioid-Analgetika wie Morphin und seine Derivate (z. B. Codein, Diamorphin, Dihydrocodein, Hydromorphon, Oxycodon, Hydrocodon, Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin), Pethidin, Levomethadon, Tilidin und Tramadol.

- 30 Gleichfalls können nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) wie Acetylsalicylsäure, Acemetacain, Dexketoprofen, Diclofenac, Aceclophenac, Diflunisal, Piritramid, Etofenamat, Felbinac, Flurbiprofen, Flufeaminsäure, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Lonazolac, Lornoxicam,

Mefenaminsäure, Meloxicam, Naproxen, Piroxicam, Tiaprofensäure, Tenoxicam, Phenylbutazon, Propyphenazon, Phenazon und Etoricoxib verwendet werden. Andere Analgetika wie Azapropazon, Metamizol, Nabumeton, Nefopam, Oxacephrol, Paracetamol sowie das analgetisch wirksame Amitriptylin können selbstverständlich ebenfalls eingesetzt werden.

5 Neben den genannten Analgetika, die eine entzündungshemmende Wirkung haben, können zusätzlich rein antiphlogistisch wirksame Verbindungen verwendet werden. Dazu gehört die Klasse der Glucocorticoide wie z. B. Cortison, Betamethason, Dexamethason, Hydrocortison, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison, Budesonid, Allotetrahydro-cortison, Fludrocortison, Fluprednisolon, Fluticasonpropionat, etc.

10 Als antiseptisch wirksame Substanzen können unter anderem die folgenden Verbindungen eingesetzt werden: Triclosan (2,4,4'-Trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether), Chlorhexidin und seine Salze, Octenidin, Chloramphenicol, Florfenicol, Chlorchinaldol, Iod, Povidon-Iod, Hexachlorophen, Merbromin, PHMB, nanokristallin vorliegendes Silber sowie Silber- und Kupfersalze.

15 Des weiteren können als antimikrobiell wirksame Substanzen Antibiotika aus der Klasse der β -Lactame (z. B. Penicillin und seine Derivate, Cephalosporine), der Tetracycline (z. B. Demeclocyclin, Doxycyclin, Oxytetracycline, Minocyclin, Tetracyclin), der Makrolide (z. B. Erythromycin, Josamycin, Spiramycin), der Lincosamide (z. B. Clindamycin, Lincomycin), der Oxazolidinone (z. B. Linezolid), der Gyrasehemmer (z. B. Danofloxacin, Difloxacin, Enrofloxacin, Ibafoxacin, Marbofloxacin, Nalidixinsäure, Pefloxacin, Fleroxacin, Levofloxacin)
20 und der zyklischen Peptide (z. B. Bicozamycin) verwendet werden. Ebenso eingesetzt werden können Rifamycin, Rifaximin, Methenamin, Mupirocin, Fusidinsäure, Flumechin, und die Derivate des Nitroimidazols (z. B. Metronidazol, Nimorazol, Tinidazol), des Nitrofurans (Furaltadon, Nifurpirinol, Nihydrazone, Nitrofurantoin), des Sulfonamids (z. B. Sulfabromomethazin, Sulfacetamid, Sulfachlorpyridazine, Sulfadiazine etc.) sowie β -Lactamase-Inhibitoren wie die Clavulansäure.
25

Als antimykotisch wirksame Substanzen können alle Azolderivate, die die Biosynthese von Ergosterol hemmen, wie z. B. Clotrimazol, Fluconazol, Miconazol, Bifonazol, Econazol, Fenticonazol, Isoconazol, Oxiconazol etc. zum Einsatz kommen. Sonstige lokal anwendbare Antimykotika sind Amorolfen, Ciclopirox, Thymol und seine Derivate sowie Naftifin. Ebenso
30 kann die Klasse der Alkylparabene verwendet werden.

Zu den geeigneten antiparasitär wirksamen Verbindungen gehören unter anderem die Ektoparasitizide Cyfluthrin und Lindan, verschiedene Azolderivate wie z. B. Dimetridazol und Metronidazol sowie Chinin.

5 Das erfindungsgemäße Polyharnstoff-System ist insbesondere zum Verschließen, Verbinden, Verkleben oder Abdecken von Zellgewebe, insbesondere zur Stillung des Austritts von Blut oder Gewebeflüssigkeiten oder dem Verschluss von Leckagen in Zellgewebe geeignet. Vorteilhaft ist dabei insbesondere, dass das ausgehärtete System nicht zytotoxisch ist (ISO 10993-5:2009 mit L 929 Zellen).

10 Die Stillung des Flüssigkeits- bzw. Blutaustritts bzw. der Verschluss von Leckagen in Zellgeweben kann dabei sowohl in vivo als auch in vitro durchgeführt werden.

Unter Gewebe oder Zellgewebe im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden insbesondere Zellverbände verstanden, die aus Zellen gleicher Gestalt und Leistung bestehen wie Deckgewebe (Haut), Epithelgewebe, Myocard, Binde- oder Stützgewebe, Muskeln, Nerven und Knorpel. Hierzu gehören unter anderem auch alle aus Zellverbänden aufgebaute Organe wie
15 Leber, Niere, Lunge, Herz etc.

Es ist ebenfalls möglich das erfindungsgemäße Polyharnstoff-System zur Herstellung eines Mittels zur Stillung des Austritts von Blut (Hämostatikum) oder Gewebeflüssigkeiten oder dem Verschluss von Leckagen in Zellgeweben zu verwenden.

20 Ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist ein Dosiersystem mit zwei Kammern für ein erfindungsgemäßes Polyharnstoff-System, bei dem in der einen Kammer die Komponente A) und in der anderen Kammer die Komponenten B) sowie gegebenenfalls die Komponenten C), D) und E) enthalten sind. Ein derartiges Dosiersystem kann insbesondere verwendet werden, um ein erfindungsgemäßes Polyharnstoff-System leicht auf Gewebe aufzutragen.

25 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die aus dem erfindungsgemäßen Polyharnstoff-System erhältlichen Klebfilme sowie daraus hergestellte Verbundteile.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist zuletzt auch ein Verfahren zum Verschließen oder Verbinden von Zellgeweben bei dem das erfindungsgemäße Polyharnstoff-System verwendet wird.

Beispiele:

Die Erfindung wird im Folgenden an Hand von Beispielen näher erläutert.

Sofern nicht abweichend angegeben beziehen sich alle Prozentangaben auf das Gewicht.

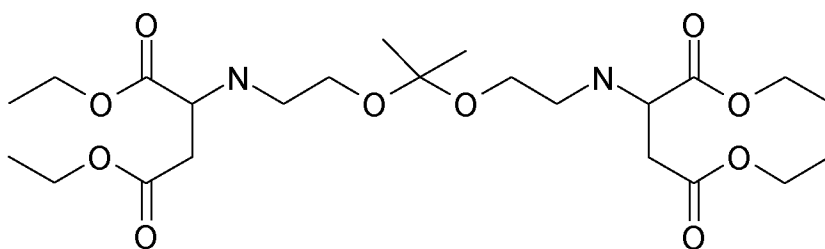
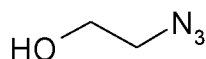
5 **Methoden:**

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

Die Bestimmung des Restmonomergehalts erfolgte nach DIN ISO 17025.

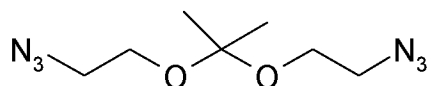
10

Synthese von 7,7-Dimethyl-6,8-dioxa-3,11-diazatridecan-1,2,12,13-tetracarbonsäure-ethylester:

15 **2-Azidoethanol (1)^[1]**

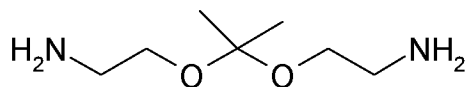
Eine Suspension von 25 g (310 mmol) 2-Chlorethanol, 40,4 g (621 mmol) Natriumazid und 2,2 g (7,8 mmol) Tetrabutylammoniumbromid wurde für 16 h auf 110°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung in 400 ml Diethylether gegeben. Der Niederschlag wurde abfiltriert und verworfen. Nach Entfernen des Lösemittels im Rotationsverdampfer wurden 24,3 g 1 als gelbes Öl erhalten.

[1] H. R. Pfaendler, V. Weimar, *Synthesis* 1996, 1345-1349.

2,2'-Bis(2-azidoethoxy)propan (2)

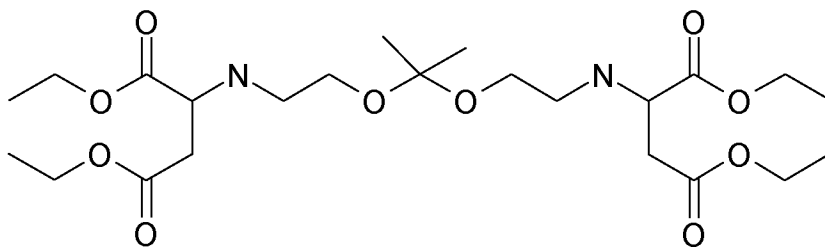
10,5 g (101 mmol) 2,2-Dimethoxypropan und 0,86 g (5 mmol) p-Toluolsulfonsäure wurden zu einer Lösung von 17,5 g (201 mmol) 1 in 150 ml Toluol gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 h am Wasserabscheider auf 130°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösemittel im Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographisch (Laufmittel Hexan/Ethylacetat im Verhältnis 2:1) gereinigt. Es wurden 11g (51 %) 2 als gelbe Flüssigkeit erhalten.

10

2,2'-(Propan-2,2-diylbis(oxy)diethanamin (3)

Zu einer Lösung von 8,1 g (37,8 mmol) 2 in 50 ml Methanol wurden 400 mg Palladium auf Aktivkohle (5w/w%) gegeben und im Autoklaven 16 h bei Raumtemperatur und 15 bar hydriert. Nach Filtration wurde das Lösemittel im Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 5,3 g (86 %) 3 als gelbe Flüssigkeit erhalten.

15

7,7-Dimethyl-6,8-dioxa-3,11-diazatridecan-1,2,12,13-tetracarbonsäureethylester (4)

8 g (49,3 mmol) 3 wurden in 80 ml wasserfreiem Ethanol vorgelegt und tropfenweise mit 17 g (98,6 mmol) Maleinsäurediethylester versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels im Rotationsverdampfer wurde der Rück-

20

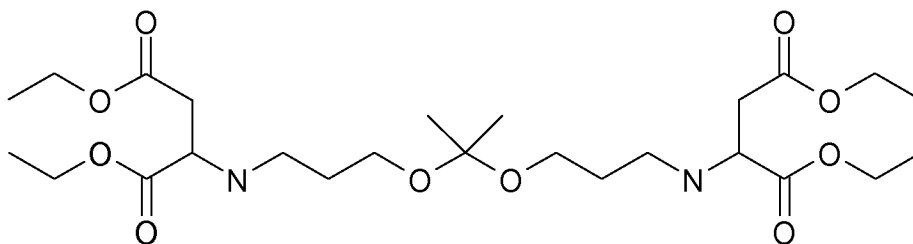
- 15 -

stand säulenchromatographisch gereinigt. (Laufmittel Hexan/Ethylacetat im Verhältnis 1:1, dann Dichlormethan 5:1). Man erhielt 6,4 g (26 %) 4 als gelbe Flüssigkeit.

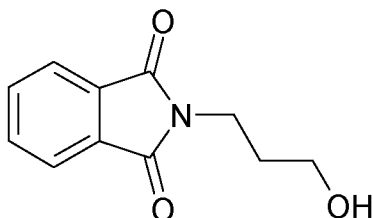
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1,27 (t, 6H), 1,29 (t, 6H), 1,32 (s, 6H), 2,66 (m, 6H), 2,82 (m, 2H), 3,49 (t, 4H), 3,69 (t, 2H), 4,10 (q, 4H), 4,19 (q, 4H).

5 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 14,2, 24,9, 38,0, 47,7, 57,9, 60,4, 60,6, 61,2, 99,9, 170,9, 173,5.

10 **Synthese von Tetraethyl 8,8-dimethyl-7,9-dioxa-3,13-diazapentadecane-1,2,14,15-tetracarboxylat**



2-(3-Hydroxypropyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dion (5)

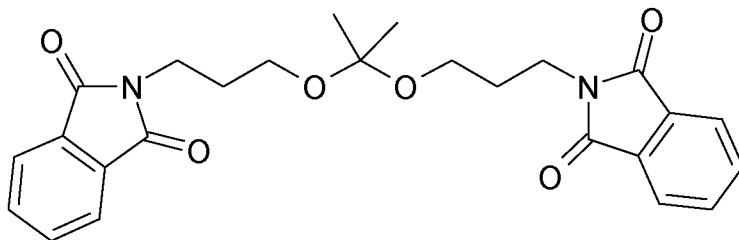


15 25 g (169 mmol) Phthalsäureanhydrid wurden mit 12,7 g (168 mmol) 3-Amino-1-propanol 4 h auf 140°C erhitzt. Nach Abkühlen auf 110°C wurde die Reaktionsmischung auf 200 ml Eiswasser gegeben, wobei ein Feststoff ausfiel, der in Dichlormethan gelöst wurde. Nach Waschen mit Natriumcarbonat-Lösung und Wasser wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum wurden 33,5 g des Produktes (97 %)

20 als farbloser Feststoff erhalten.

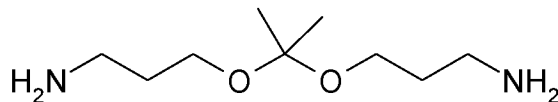
2,2'-[Propan-2,2-diylbis(oxypropan-3,1-diyl)]bis(1H-isoindol-1,3(2H)-dion) (6)

- 16 -



20 g (97,5 mmol) 5 wurden in 150 ml Toluol gelöst. Nacheinander wurden 5,1 g (48,7 ml) Dimethoxypropan und 255 mg (0,49 mmol) p-Toluolsulfonsäure zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde am Claisen-Kühler so erhitzt, dass das bei der Reaktion entstandene Azeotrop aus Methanol und Toluol bei 63°C abdestillierte. Nach Absinken der Kopf-
 5 temperatur wurden nochmals 1,53 g (14,6 mmol) Dimethoxypropan zugegeben. Es wurde weitere 2 h auf 140°C erhitzt und dabei Toluol abdestilliert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 50 ml Ammoniak-Toluol-Lösung neutralisiert. Nach Filtration wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Ethylacetat kristallisiert. Es wurden 11,2 g (51 %) des
 10 Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

3,3'-[Propan-2,2-diylbis(oxy)]dipropyl-1-amin (7)

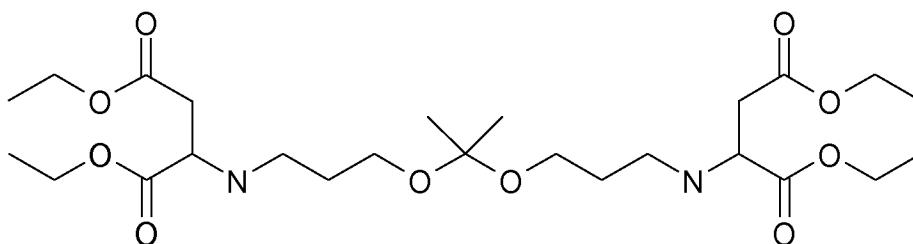


Eine Lösung von 14,5 g (32,2 mmol) 6 wurde in 150 ml 6 N NaOH über Nacht auf 140°C
 15 erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das abgeschiedene gelbe Öl abgetrennt. Es wurden 3,15 g (68 %) des Produktes erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.36 (s, 6H), 1.72 (m, 4H), 2.81 (t, 4H), 3.51 (t, 4H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 24.9, 30.7, 39.8, 58.9, 99.6.

20 Tetraethyl 8,8-dimethyl-7,9-dioxa-3,13-diazapentadecane-1,2,14,15-tetracarboxylat (8)



Zu 3 g (15,7 mmol) **7** wurden 6,02 g (35 mmol) Maleinsäurediethylester getropft. Die Reaktionsmischung wurde drei Tage auf 60°C erwärmt. Anschließend wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Hexan/Ethylacetat im Verhältnis 1:1, dann Dichlormethan 5:1). Man erhielt 5,04 g (60 %) des Produktes als gelbes Öl.

5 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,27 (t, 6H), 1,29 (t, 6H), 1,32 (s, 6H), 1,7 (m, 4H), 1,79 (br, 2NH), 2,66 (m, 4H), 2,72 (m, 4H), 3,42 (t, 4H), 3,62 (t, 2H), 4,19 (q, 4H), 4,21 (q, 4H).
¹³C-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 14,2, 24,9, 31,4, 38,4, 45,6, 57,8, 58,9, 60,4, 61,2, 99,7, 170,8, 174,1.

10

Synthese von Prepolymer A

465 g HDI und 2,35 g Benzoylchlorid wurden in einem 1 l Vierhalskolben vorgelegt. Innerhalb von 2h wurden bei 80°C 931,8 g eines Polyethers mit einem Ethylenoxidgehalt von 71 % und einem Propylenoxidgehalt von 29 % (jeweils bezogen auf dem gesamten Alkylenoxidgehalt) gestartet auf Trimethylolpropan (3-funktionell) hinzugefügt und 1 h nachgerührt. Anschließend wurde durch Dünnschichtdestillation bei 130°C und 0,13 mbar das überschüssige HDI abdestilliert. Man erhielt 980 g (71 %) des Prepolymers mit einem NCO-Gehalt von 2,37%. Der Restmonomeregehalt betrug < 0,03 % HDI.

20 Herstellung des Gewebeklebers mit **4**

4 g des Prepolymers A wurden mit einer äquivalenten Menge **4**, bezogen auf die Funktionalität von **4**, in einem Becher gut verrührt. Die Reaktionsmischung wurde unmittelbar danach auf das zu klebende Gewebe dünn aufgetragen. Eine Aushärtung zu einem durchsichtigen Film mit einer damit verbundenen starken Klebung hatte innerhalb von 4 min stattgefunden. Die Oberfläche des Klebstoffes war nach 6 min nicht mehr klebrig.

25

Herstellung des Gewebeklebers mit **8**

4 g des Prepolymers A wurden mit einer äquivalenten Menge **8**, bezogen auf die Funktionalität von **8**, in einem Becher gut verrührt. Die Reaktionsmischung wurde unmittelbar danach auf das zu klebende Gewebe dünn aufgetragen. Eine Aushärtung zu einem durchsichtigen Film mit

30

einer damit verbundenen starken Klebung hatte innerhalb von 5 min stattgefunden. Die Oberfläche des Klebstoffes war nach 7 min nicht mehr klebrig. Die Verarbeitungszeit betrug 7 min.

Bestimmung der Bioabbaubarkeit

5 Die Klebstoffe aus 4 und 8 wurden in einem Rohr (Durchmesser 0,5 cm, Länge 2 cm) zur Aushärtung gebracht. Der dabei entstandene jeweils 2.7 g schweren Prüfkörper wurde in 10 ml Pufferlösung (pH 7,4, Aldrich P-5368) so lange bei 60°C bzw. 37°C im Schüttelinkubator mit 150 U/min geschüttelt, bis sich das Material vollständig, d.h. ohne Bodensatz aufgelöst hatte.

10 Die Proben waren nach den folgenden Zeiträumen vollständig abgebaut:

Klebstoff aus 4:

60°C: 2 Tage

37°C: 7 Tage

Klebstoff aus 8:

15 60°C: 2 Tage

37°C: 7 Tage

Cytotoxizitätsmessung

Der ausgehärtete Klebstoff wurde gemäß ISO 10993-5:2009 mit L 929 Zellen auf Zytotoxizität geprüft. Das Material hat sich als nicht zytotoxisch erwiesen.

20

Vergleichsbeispiel:

Synthese von Prepolymer B

25 465 g HDI und 2.35 g Benzoylchlorid wurden in einem 1 l Vierhalskolben vorgelegt. Innerhalb von 2h wurden bei 80°C 931.8 g eines Polyethers mit einem Ethylenoxidgehalt von 71% und einem Propylenoxidgehalt von 29% (jeweils bezogen auf dem gesamten Alkylenoxidgehalt) gestartet auf TMP (3-funktionell) hinzugefügt und rührte 1h nach. Anschließend wurde

durch Dünnschichtdestillation bei 130°C und 0,13 mbar das überschüssige HDI abdestilliert. Man erhielt 980 g (71 %) des Prepolymers mit einem NCO-Gehalt von 2,37%. Der Restmonomergehalt betrug < 0,03 % HDI.

5 **Aspartat NH1220**

Zu 2 Mol Diethylmaleat wurde unter Stickstoffatmosphäre langsam 1 Mol 2-Methyl-1,5-diaminopentan getropft, so dass die Reaktionstemperatur 60°C nicht überschritt. Anschließend wurde so lange auf 60°C erwärmt, bis kein Diethylmaleat mehr im Reaktionsgemisch mittels HPLC nachweisbar war.

10

Gewebekleber aus Prepolymer B und Aspartat NH1220, Untersuchung zur Bioabbaubarkeit

15

0,53 g Aspartat NH1220 wurde mit 4 g des Prepolymers B gut vermischt und in einem Rohr (Durchmesser 0,5 cm, Länge 2 cm) zur Aushärtung gebracht. Die dabei entstandenen Prüfkörper wurden in jeweils 10 ml Pufferlösung (pH 7,4, Aldrich P-5368) 48 h bei 60°C im Schüttelinkubator mit 150 U/min gequollen. Anschließend wurden die Proben mit vollentionisiertem Wasser abgespült und trocken getupft. Das Gewicht der Proben wurde als Startgewicht registriert. Die Proben wurden weiterhin in 10 ml Pufferlösung (pH 7,4, Aldrich P-5368) bei 60°C bzw. 37°C im Schüttelinkubator unter gleichen Bedingungen geschüttelt. Das

20 Gewicht der Proben wurde wöchentlich bestimmt.

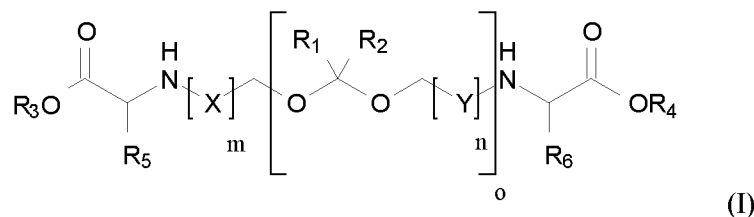
Nach 18 Wochen wurde keine Veränderung des Gewichtes der Probe gemessen.

25

Der vorstehenden Versuche zeigen, dass die erfindungsgemäßen Polyharnstoff-Systeme im Vergleich zu den aus der EP 2 145 634 A1 bekannten Systemen deutlich schneller abbauen und damit auch für eine Anwendung im Körper geeignet sind.

Patentansprüche:

1. Verbindung der Formel (I)



in der

- 5 R_1, R_2 jeweils unabhängig voneinander ein C1- bis C6-Alkyl-Rest oder H oder gemeinsam ein C5- bis C7-Alkyl-Rest sind,
- R_3, R_4 jeweils unabhängig voneinander ein organischer Rest sind, der keinen Zerewitinoff-aktiven Wasserstoff aufweist,
- 10 R_5, R_6 jeweils unabhängig voneinander ein $\text{CH}_2\text{-COOR}_7$ -Rest, bei dem R_7 ein organischer Rest ist, der keinen Zerewitinoff-aktiven Wasserstoff aufweist, ein linearer oder verzweigter C1- bis C4-Alkyl-, ein Cyclopentyl-, ein Cyclohexyl-Rest oder H sind,
- X, Y jeweils unabhängig voneinander ein $(\text{CH}_2)_p\text{-O}$ -Rest, wobei $p \geq 2 \leq 4$ ist, oder ein CH_2 -Rest sind,
- 15 n, m jeweils unabhängig voneinander ≥ 1 und ≤ 6 sind und
- o ≥ 1 und ≤ 10 ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander oder gleichzeitig ein Methyl-Rest oder H sind.

3. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R_5, R_6 jeweils ein $\text{CH}_2\text{-COOR}_7$ -Rest sind, bei dem R_7 ein organischer Rest ist, der keinen Zerewitinoff-aktiven Wasserstoff aufweist.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R_3, R_4 und gegebenenfalls R_7 jeweils unabhängig voneinander oder gleichzeitig ein C1- bis C10-Alkyl-Rest und bevorzugt ein Methyl und / oder ein Ethyl-Rest sind.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass X und Y jeweils gleichzeitig ein CH₂-Rest sind.
6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass n und m jeweils unabhängig voneinander oder gleichzeitig ≥ 1 und ≤ 6 , bevorzugt ≥ 1 und ≤ 4 und besonders bevorzugt 1 oder 2 sind.
7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass o ≥ 1 und ≤ 10 , bevorzugt ≥ 1 und ≤ 4 und besonders bevorzugt 1 oder 2 ist.
8. Polyharnstoff-System, umfassend
- als Komponente A) isocyanatfunktionelle Prepolymere erhältlich durch Umsetzung von
- aliphatischen Isocyanaten A1) mit
- Polyolen A2), die ein zahlenmittleres Molekulargewicht von ≥ 400 g/mol und eine mittlere OH-Funktionalität von 2 bis 6 aufweisen und
- als Komponente B) wenigstens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7.
9. Polyharnstoff-System nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Polyole A2) Polyesterpolyole und/oder Polyester-Polyether-Polyole und/oder Polyetherpolyole, jeweils insbesondere mit einem Ethylenoxidanteil zwischen 60 und 90 Gew.-%, enthalten.
10. Polyharnstoff-System nach einem der Ansprüche 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass die zur Herstellung der Komponente A) eingesetzten Polyole ein zahlenmittleres Molekulargewicht von 4000 bis 8500 g/mol aufweisen.
11. Polyharnstoff-System nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass es als Komponente C) organische Füllstoffe umfasst, die insbesondere eine nach DIN 53019 gemessenen Viskosität bei 23°C im Bereich von 10 bis 20.000 mPas aufweisen.
12. Polyharnstoff-System nach Anspruch 11 dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den organischen Füllstoffen der Komponente C) um hydroxyfunktionelle Verbindungen, besonders bevorzugt um Polyetherpolyole handelt.

13. Polyharnstoff-System nach Anspruch 12 dadurch gekennzeichnet, dass die Füllstoffe der Komponente C) eine mittlere OH-Funktionalität von 1,5 bis 3, bevorzugt von 1,8 bis 2,2 und besonders bevorzugt von 2 aufweisen.
14. Polyharnstoff-System nach einem der Ansprüche 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Füllstoffe der Komponente C) sich wiederholende Ethylenoxid Einheiten aufweisen.
15. Polyharnstoff-System nach einem der Ansprüche 8 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass es als Komponente D) Wasser und/oder tertiäres Amin enthält, wobei das tertiäre Amin insbesondere aus der Gruppe Triethanolamin, Tetrakis (2-hydroxyethyl) ethylendiamin, N,N-Dimethyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethanamin, 2-{[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino}ethanol sowie 3,3',3''-(1,3,5-Triazinan-1,3,5-triyl)tris(N,N-dimethyl-propan-1-amin) ausgewählt ist.
16. Polyharnstoff-System nach einem der Ansprüche 8 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass es als Komponente E) pharmakologisch aktive Verbindungen, insbesondere Analgetika mit oder ohne antiinflammatorische Wirkung, Antiphlogistika, antimikrobiell wirksame Substanzen oder Antimykotika umfasst.
17. Polyharnstoff-System nach einem der Ansprüche 8 bis 16 zum Verschließen, Verbinden, Verkleben oder Abdecken von Zellgewebe, insbesondere zur Stillung des Austritts von Blut oder Gewebeflüssigkeiten oder dem Verschluss von Leckagen in Zellgewebe.
18. Dosiersystem mit zwei Kammern für ein Polyharnstoff-System nach einem der Ansprüche 8 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass in der einen Kammer die Komponente A) und in der anderen Kammer die Komponenten B) sowie gegebenenfalls die Komponenten C), D) und E) des Polyharnstoff-Systems enthalten sind.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/062828

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61L24/00 A61L24/04 C07C229/24
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 C07C

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, CHEM ABS Data, BIOSIS, 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.
A	WO 2010/066356 A2 (BAYER MATERIALSCIENCE AG [DE]; HECKROTH HEIKE [DE]; KOEHLER BURKHARD []) 17 June 2010 (2010-06-17) claim 1; example 9 -----	1-18
A	EP 2 145 634 A1 (BAYER MATERIALSCIENCE AG [DE]) 20 January 2010 (2010-01-20) cited in the application paragraph [0039] -----	1-18



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 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 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

16 August 2011

Date of mailing of the international search report

23/08/2011

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

Schleifenbaum, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/062828

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010066356 A2	17-06-2010	CA 2746474 A1	17-06-2010
EP 2145634 A1	20-01-2010	AU 2009270521 A1	21-01-2010
		CA 2730850 A1	21-01-2010
		CN 102089015 A	08-06-2011
		EP 2307063 A2	13-04-2011
		WO 2010006714 A2	21-01-2010
		US 2011123479 A1	26-05-2011

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/062828

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61L24/00 A61L24/04 C07C229/24 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61L C07C		
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, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2010/066356 A2 (BAYER MATERIALSCIENCE AG [DE]; HECKROTH HEIKE [DE]; KOEHLER BURKHARD []) 17. Juni 2010 (2010-06-17) Anspruch 1; Beispiel 9 -----	1-18
A	EP 2 145 634 A1 (BAYER MATERIALSCIENCE AG [DE]) 20. Januar 2010 (2010-01-20) in der Anmeldung erwähnt Absatz [0039] -----	1-18
☐ 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" älteres Dokument, 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 anderen 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		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
16. August 2011		23/08/2011
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 Schleifenbaum, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/062828

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2010066356 A2	17-06-2010	CA 2746474 A1	17-06-2010
EP 2145634 A1	20-01-2010	AU 2009270521 A1	21-01-2010
		CA 2730850 A1	21-01-2010
		CN 102089015 A	08-06-2011
		EP 2307063 A2	13-04-2011
		WO 2010006714 A2	21-01-2010
		US 2011123479 A1	26-05-2011