(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
20. September 2012 (20.09.2012)

WIPO | PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/123425 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C08G 18/10 (2006.01) *A61L 24/04* (2006.01)
C08G 18/77 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2012/054297

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. März 2012 (12.03.2012)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
11158558.4 16. März 2011 (16.03.2011) 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]; Auer-Str. 25, 50733 Köln (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER MATERIALSCIENCE 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, QA, RO, RS, RU, RW, 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, 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).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

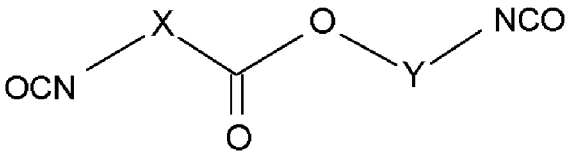
— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

(54) Title: TISSUE ADHESIVE BASED ON PREPOLYMERS CONTAINING ESTER GROUPS

(54) Bezeichnung : GEWEBEKLEBER AUF BASIS ESTERGRUPPENHALTIGER PREPOLYMERE



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to an isocyanate-functioning prepolymer A), which can be obtained by reacting an isocyanate A1) of general formula (I), in which X is a propyl, butyl, or pentyl group and Y is a linear or branched aliphatic C2 to C10 group, with a polyol A2) of an average OH functionality of 2 to 6, for producing a biodegradable polyurea system, a biodegradable polyurea system that can be obtained using the prepolymer according to the invention, and a metering system for applying the polyurea system.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein isocyanatfunktionelles Prepolymer A) erhältlich durch Umsetzung eines Isocyanats A1) der allgemeinen Formel (I) in der Xein Propyl-, ein Butyl-oder ein Pentyl-Rest und Yein linearer oder verzweigter aliphatischer C2 bis C10 Rest ist mit einem Polyol A2) einermittleren OH-Funktionalität von 2 bis 6. zur Herstellung eines bioabbaubaren Polyharnstoff-System, ein unter Verwendung des erfindungsgemäßen Prepolymers erhältliches bioabbaubares Polyharnstoff-System sowie ein Dosiersystemzur Applikation des Polyharnstoff-System.

WO 2012/123425 A1

Gewebekleber auf Basis estergruppenhaltiger Prepolymere

Die vorliegende Erfindung betrifft ein isocyanatfunktionelles Prepolymer zur Herstellung eines bioabbaubaren Polyharnstoff-System, ein unter Verwendung des erfindungsgemäßen Prepolymers erhältliches bioabbaubares Polyharnstoff-System sowie ein Dosiersystem zur Applikation des Polyharnstoff-Systems.

Diverse Materialien, die als Gewebekleber eingesetzt werden, sind im Handel erhältlich. Hierzu gehören die Cyanacrylate Dermabond® (Octyl-2-Cyanoacrylat) und Histoacryl Blue® (Butyl-Cyanoacrylat). Voraussetzung für eine effiziente Klebung der Cyanacrylate sind allerdings trockene Untergründe. Bei starken Blutungen versagen derartige Klebstoffe.

Als Alternative zu den Cyanacrylaten stehen biologische Klebstoffe wie zum Beispiel BioGlue®, eine Mischung aus Glutaraldehyd und Bovinem Serumalbumin, diverse kollagen– und gelatinebasierte Systeme (FloSeal®) sowie die Fibrinkleber (Tissucol) zur Verfügung. Diese Systeme dienen in erster Linie der Blutstillung (Hämostase). Neben den hohen Kosten zeichnen sich Fibrinkleber durch eine relative schwache Klebestärke und einen schnellen Abbau aus, so dass sie nur bei kleineren Verletzungen auf nicht gespanntem Gewebe verwendet werden können. Kollagen- und Gelatinebasierte Systeme wie FloSeal® dienen ausschließlich der Hämostase. Zudem besteht, da Fibrin und Thrombin aus humanem-, Collagen und Gelatine aus tierischem Material gewonnen werden, bei biologischen Systemen immer die Gefahr einer Infektion. Biologische Materialien müssen außerdem gekühlt gelagert werden, so dass ein Einsatz in der Notfallversorgung wie z. B. in Katastrophengebieten, bei militärischen Einsetzen etc. nicht möglich ist. Hier steht zur Behandlung traumatischer Wunden QuikClot® oder QuikClot ACS+™ zur Verfügung, welches ein mineralisches Granulat ist, das im Notfall in die Wunde gebracht wird und dort durch Wasserentzug zur Koagulation führt. Im Falle von QuikClot® ist dies eine stark exotherme Reaktion, die zu Verbrennungen führt. QuikClot ACS+™ ist eine Gaze, in die das Salz eingebettet ist. Das System muss zur Blutstillung fest auf die Wunde gedrückt werden.

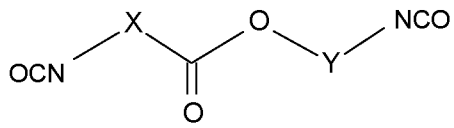
Aus der WO 2009/106245 A2 ist die Herstellung und Verwendung von Polyharnstoff-Systemen als Gewebekleber bekannt. Die hier offenbarten Systeme umfassen wenigstens zwei Komponenten. Dabei handelt es sich um einen aminofunktionellen Asparaginsäureester und ein isocyanatfunktionelles Prepolymer, das durch Umsetzung von aliphatischen Polyisocyanaten mit Polyesterpolyolen erhältlich ist. Die beschriebenen 2-Komponenten Polyharnstoff-Systeme können als Gewebekleber für den Verschluss von Wunden in menschlichen und tierischen Zellverbänden eingesetzt werden. Dabei kann ein sehr gutes Klebeergebnis erzielt werden. Die Polyharnstoff-Systeme sind dafür ausgelegt, innerhalb einer Zeit von bis zu 6 Monaten biologisch abgebaut zu werden.

Bei den aus der WO 2009/106245 A2 bekannten Systemen befindet sich die primär beim biologischen Abbau gespaltene Estergruppe in der Polyolkomponente des verwendeten Prepolymers. Die Herstellung einer entsprechenden Komponente ist mit einem relativ großen Aufwand verbunden. Es war daher wünschenswert, ein neues Prepolymer bereit zu stellen, das einerseits leichter zugänglich ist und andererseits eine zusätzliche oder alternative, unter physiologischen Bedingungen spaltbare funktionelle Gruppe aufweist.

Aufgabe der Erfindung war es daher, ein solches Prepolymer bereit zu stellen.

Diese Aufgabe ist erfindungsgemäß durch ein isocyanatfunktionelles Prepolymer A) erhältlich durch Umsetzung

eines Isocyanats A1) der allgemeinen Formel (I)



(I)

in der

X ein Propyl-, ein Butyl- oder ein Pentyl-Rest und

Y ein linearer oder verzweigter aliphatischer C2 bis C10 Rest ist

mit

einem Polyol A2) einer mittleren OH-Funktionalität von 2 bis 6

gelöst.

Es wurde gefunden, dass ein derartiges Prepolymer, wenn es mit einer aminofunktionellen Verbindung umgesetzt wird, zu einem unter physiologischen Bedingungen abbaubaren Polyharnstoff-System reagiert.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird ein Polyharnstoff-System als unter physiologischen Bedingungen abbaubar angesehen, wenn es sich in einer isotonischen NaCl-Lösung (enthaltend 0,9 Gewichtsprozent NaCl gelöst in Wasser) bei 37 °C auflöst.

Geeignete Isocyanate A1) sind beispielsweise auf folgendem Weg erhältlich: Durch saure Spaltung von ε-Caprolactam kann unter Wasserabspaltung und gleichzeitigem Einleiten von HCl-Gas das entsprechende Hydrochlorid hergestellt werden, welches in situ weiter mit dem gewünschten Alkoholamin-Hydrochlorid umgesetzt wird. Das erhaltene Dihydrochlorid wird durch Kristallisation gereinigt und anschließend in einem geeigneten Lösemittel phosgeniert.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, dass Y ein linearer, aliphatischer C2 bis C8, bevorzugt C2 bis C6 Rest und besonders bevorzugt ein Ethyl-, ein Propyl- oder ein Butyl-Rest ist.

Beispiele für besonders bevorzugte Isocyanate A1) sind 2-Isocyanatoethyl-6-isocyanatohexanoat, 3-Isocyanatopropyl-6-isocyanatohexanoat, 3-Isocyanatobuyl-6-isocyanatohexanoat,

Bevorzugt ist ebenfalls, wenn das Polyol A2) ein zahlenmittleres Molekulargewicht von ≥ 400 g/mol, bevorzugt ≥ 4000 und ≤ 8500 g/mol aufweist.

Das Polyol A2) kann insbesondere ein Polyesterpolyol und / oder ein Polyester-Polyether-Polyol und / oder ein Polyetherpolyol umfassen oder daraus bestehen. Besonders bevorzugt kann das Polyol A2) ein Polyesterpolyol und / oder ein Polyester-Polyether-Polyol umfassen oder daraus bestehen. Mit einem solchen Prepolymer kann ein Polyharnstoff-System erhalten werden, dass auf Grund der vergrößerten Anzahl der unter physiologischen Bedingungen spaltbaren funktionellen Estergruppen besonders schnell abbaubar ist.

Weiter bevorzugt kann das Polyester-Polyether-Polyol und / oder das Polyetherpolyol einen Ethylenoxidanteil von ≥ 60 und ≤ 90 Gew.-% aufweisen.

Geeignete Polyetheresterpolyole können entsprechend dem Stand der Technik durch Polykondensation aus Polycarbonsäuren, Anhydriden von Polycarbonsäuren, sowie Estern von Polycarbonsäuren mit leichtflüchtigen Alkoholen, bevorzugt C1 bis C6 Monoolen, wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Butanol, mit molar überschüssigem, niedermolekularem und/oder höhermolekularem Polyol hergestellt werden. Dabei kann als Polyol ethergruppenhaltige Polyole gegebenenfalls in Mischungen mit anderen ethergruppenfreien Polyolen eingesetzt werden. Selbstverständlich können zur Polyetherestersynthese auch Gemische der höhermolekularen und der niedermolekularen Polyole verwendet werden.

Geeignete molar überschüssige niedermolekulare Polyole sind Polyole mit Molmassen von 62 bis 299 Dalton, mit 2 bis 12 C-Atomen und Hydroxylfunktionalitäten von mindestens 2, die weiterhin verzweigt oder unverzweigt sein können und deren Hydroxylgruppen primär oder sekundär sein können. Derartige niedermolekularen Polyole können auch Ethergruppen aufweisen. Typische Vertreter sind Ethylenglykol, Propandiol-1,2, Propandiol-1,3, Butandiol-1,4, Butandiol-2,3, 2-Methyl-propandiol-1,3, Pentandiol-1,5, Hexandiol-1,6, 3-Methyl-pentandiol-1,5, 1,8-Octandiol, 1,10-Decandiol, 1,12-Dodecandiol, Cyclohexandiol, Diethylenglykol, Triethylenglykol und höhere Homologe, Dipropylenglykol, Tripropylenglykol und höhere Homologe, Glycerin, 1,1,1-Trimethylolpropan, sowie Oligo-tetrahydrofurane mit Hydroxylendgruppen.

Molar überschüssige höhermolekulare Polyole sind Polyole mit Molmassen von 300 bis 3000 Dalton, die durch ringöffenende Polymerisation von Epoxiden, bevorzugt Ethylen- und / oder Propylenoxid, sowie durch säurekatalysierte, ringöffnende Polymerisation von Tetrahydrofuran, erhalten werden können. Zur ringöffnenden Polymerisation von Epoxiden können entweder Alkalihydroxide oder Doppelmetallcyanidkatalysatoren verwendet werden.

Als Starter für ringöffnende Epoxidpolymerisationen können alle mindestens bifunktionellen Moleküle aus der Gruppe der Amine und der o.g. niedermolekularen Polyole verwendet werden. Typische Vertreter sind 1,1,1-Trimethylolpropan, Glycerin, o-TDA, Ethylendiamin, Propylenglykol-1,2, etc. sowie Wasser, einschließlich deren Gemische.

Der Aufbau der höhermolekularen Polyole, soweit es sich um Hydroxylgruppen terminierte Polyalkylenoxide aus Ethylen- und/oder Propylenoxid handelt, kann statistisch oder blockweise erfolgen, wobei auch Mischblöcke enthalten sein können.

Polycarbonsäuren sind sowohl aliphatische als auch aromatische Carbonsäuren, die sowohl cyclisch, linear, verzweigt oder unverzweigt sein können und die zwischen 4 und 24 C-Atome aufweisen können.

Beispiele sind Bernsteinsäure, Glutarsäure, Adipinsäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, 1,10-Decandicarbonsäure, 1,12-Dodecandicarbonsäure, Phthalsäure, Terephthalsäure, Isophthalsäure, Trimellitsäure, Pyromellitsäure. Bevorzugt sind Bernsteinsäure, Glutarsäure, Adipinsäure, Sebacinsäure, Milchsäure, Phthalsäure, Terephthalsäure, Isophthalsäure, Trimellitsäure, Pyromellitsäure. Besonders bevorzugt sind Bernsteinsäure, Glutarsäure und Adipinsäure.

Weiterhin umfasst die Gruppe der Polycarbonsäuren auch Hydroxycarbonsäuren, bzw. deren innere Anhydride, wie z.B. Caprolacton, Milchsäure, Hydroxybuttersäure, Ricinolsäure, usw. Mit umfasst sind weiterhin auch Monocarbonsäuren, insbesondere solche, die über mehr als 10 C-Atome verfügen, wie Sojaölfettsäure, Palmölfettsäure und Erdnussölfettsäure, wobei deren Anteil am gesamten, das Polyetheresterpolyol aufbauenden Reaktionsmischung 10 Gew.-% nicht übersteigen sollte und zusätzlich die einhergehende Minderfunktionalität durch Mitverwendung von mindestens trifunktionellen Polyolen, sei es auf Seiten der niedermolekularen oder der hochmolekularen Polyole, ausgeglichen wird.

Die Herstellung der Polyetheresterpolyol erfolgt entsprechend dem Stand der Technik, bevorzugt bei erhöhter Temperatur im Bereich von 120 bis 250 °C, vorzugsweise zunächst unter Normaldruck, später insbesondere unter Anlegen von Vakuum von 1 bis 100 mbar, vorzugsweise, aber nicht notwendigerweise unter Verwendung eines Veresterungs- oder Umesterungskatalysators, wobei die

Reaktion so weit vervollständigt wird, dass die Säurezahl auf Werte von 0,05 bis 10 mg KOH/g, bevorzugt von 0,1 bis 3 mg KOH/g und besonders bevorzugt von 0,15 bis 2,5 mg KOH/g absinkt.

Weiterhin kann im Rahmen der Normaldruckphase vor dem Anlegen von Vakuum ein Inertgas verwendet werden. Selbstverständlich können alternativ oder für einzelne Phasen der Veresterung auch flüssige oder gasförmige Schleppmittel zum Einsatz kommen. Beispielsweise kann das Reaktionswasser unter Verwendung von Stickstoff als Trägergas ebenso ausgetragen werden wie unter Einsatz eines Azeotropschleppmittels wie z.B. Benzol, Toluol, Xylol, Dioxan, etc.

Selbstverständlich können auch Abmischungen von Polyetherpolyolen mit Polyesterpolyolen in beliebigen Verhältnissen eingesetzt werden.

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

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

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

Ebenfalls können Hydroxylgruppen aufweisende Polycarbonate, bevorzugt Polycarbonatdiole, mit zahlenmittleren Molekulargewichten M_n 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 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.

Zur Herstellung des Prepolymers A) kann das Isocyanat A1) mit dem Polyol A2) bei einem NCO/OH-Verhältnis von bevorzugt 4:1 bis 12:1, besonders bevorzugt 8:1 umgesetzt und anschließend der Anteil an nicht umgesetztem Isocyanat mittels geeigneter Methoden abgetrennt werden. Üblicherweise wird hierfür die Dünnschichtdestillation verwendet, wobei ein Prepolymer mit einem Restmonomergehalten von weniger als 1 Gew.-%, bevorzugt weniger als 0,1 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt weniger als 0,03 Gew.-% erhalten wird.

Gegebenenfalls können während der Herstellung des Prepolymers A) Stabilisatoren wie Benzoylchlorid, Isophthaloylchlorid, Dibutylphosphat, 3-Chlorpropionsäure oder Methyltosylat zugesetzt werden.

Die Reaktionstemperatur bei der Herstellung des Prepolymers A) beträgt dabei bevorzugt 20 bis 120 °C und weiter bevorzugt 60 bis 100 °C.

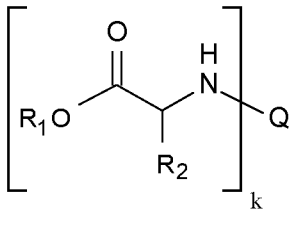
Das Prepolymer A) hat bevorzugt einen nach DIN EN ISO 11909 gemessenen mittleren NCO-Gehalt von 2 bis 10 Gew.-%, bevorzugt von 2,5 bis 8 Gew.-%.

Die mittlere NCO-Funktionalität des Prepolymers A) beträgt bevorzugt 1,5 bis 2,5, weiter bevorzugt 1,6 bis 2,4, noch weiter bevorzugt 1,7 bis 2,3, ganz besonders bevorzugt 1,8 bis 2,2 und insbesondere 2.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Polyharnstoff-System umfassend

ein erfindungsgemäßes isocyanatfunktionelles Prepolymer A) und

eine aminofunktionelle Verbindung B) der allgemeinen Formel (II)



(II)

in der

R_1 ein organischer Rest, der keinen Zerewitinoff-aktiven Wasserstoff aufweist,

R_2 ein linearer oder verzweigter C1- bis C4 Alkyl-, ein Cyclopentyl-, ein Cyclohexyl-Rest, H oder ein CH_2-$COOR_3$-Rest ist, wobei R_3 ein organischer Rest ist, der keinen Zerewitinoff-aktiven Wasserstoff aufweist,

Q ein linearer oder verzweigter, unsubstituierter oder mit Heteroatomen auch in der Kette substituierter organischer Rest und

k ≥ 1 und ≤ 6

ist.

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.

Das erfindungsgemäße Polyharnstoff-System eignet sich besonders gut zum Verschließen, Verbinden, Verkleben oder Abdecken von Zellgewebe, insbesondere zur Stillung des Austritts von Blut oder Gewebeflüssigkeiten oder dem Verschluss von Leckagen in Zellgewebe. So kann mit ihm eine schnell aushärtende, elastische und belastbare Klebung hergestellt werden. Diese ist darüber hinaus unter physiologischen Bedingungen abbaubar.

Gemäß einer ersten bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Polyharnstoff-Systems sind R_1 und gegebenenfalls R_3 jeweils unabhängig voneinander oder gleichzeitig ein C1 bis C10, bevorzugt ein C1 bis C8, besonders bevorzugt ein C2 bis C6 Alkyl-Rest und ganz besonders bevorzugt ein Methyl- und / oder ein Ethyl-Rest.

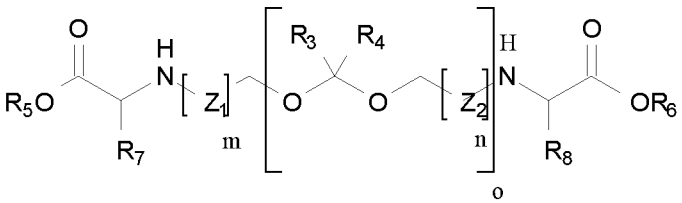
Bevorzugt ist auch, wenn Q ein linearer oder verzweigter, unsubstituierter oder mit Heteroatomen auch in der Kette substituierter C1 bis C10, bevorzugt C2 bis C8, besonders bevorzugt C3 bis C6 Rest ist.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, dass Q eine $(CH_2)_p$-O-Gruppe mit $p \geq 2 \leq 4$ ist oder ein CH_2-Gruppe umfasst.

Besonders bevorzugt ist $k \geq 1$ und ≤ 4 und weiter bevorzugt ≥ 2 und ≤ 3.

Es ist ebenfalls möglich, dass Q insbesondere in der Kette eine Acetalgruppe aufweist. Dies führt dazu, dass das resultierende Polyharnstoff-System noch schneller abbaubar ist.

Besonders bevorzugt ist daher eine aminofunktionelle Verbindung B) der Formel (III)



(III)

gelöst, in der

R_3 ein C1- bis C6-Alkyl-Rest oder H ist,

R_4 ein organischer Rest enthaltend eine sekundäre Aminofunktion ist,

R_5, R_6 jeweils unabhängig voneinander ein organischer Rest sind, der keinen Zerewitinoff-aktiven Wasserstoff aufweist,

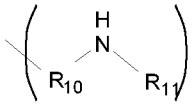
R_7, R_8 jeweils unabhängig voneinander ein CH_2-$COOR_9$-Rest, bei dem R_9 ein organischer Rest ist, der keinen Zerewitinoff-aktiven Wasserstoff aufweist, ein linearer oder verzweigter C1- bis C4-Alkyl-, ein Cyclopentyl-, ein Cyclohexyl-Rest oder H sind,

Z_1, Z_2 jeweils unabhängig voneinander ein $(CH_2)_p$-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 ≥ 1 und ≤ 10 ist.

Ganz besonders bevorzugt ist hier, wenn R_5 ein Rest der Formel (IV)



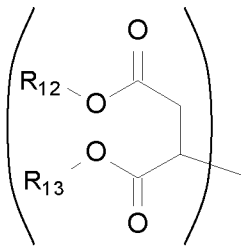
(IV)

ist, in der

R_{10}, R_{11} jeweils unabhängig voneinander ein organischer Rest sind, der keinen Zerewitinoff-aktiven Wasserstoff aufweist.

R_{10} kann ein linearer oder verzweigter, gesättigter, gegebenenfalls auch in der Kette mit Heteroatomen substituierter organischer Rest, insbesondere ein linearer oder verzweigter, gesättigter, aliphatischer C1 bis C10, bevorzugt C2 bis C8 und besonders bevorzugt C2 bis C6 Kohlenwasserstoffrest sein.

R_{11} kann dabei vorzugsweise ein Rest der Formel (V)



(V)

sein, in der

R_{12}, R_{13} jeweils unabhängig voneinander oder gleichzeitig ein C1- bis C10, bevorzugt ein C1 bis C8, besonders bevorzugt ein C2 bis C6 Alkyl-Rest und ganz besonders bevorzugt ein Methyl und / oder ein Ethyl-Rest sind.

Derartige Verbindungen reagieren besonders schnell mit dem Prepolymer zu einem dreidimensionalen Polyharnstoff-System.

Bevorzugt ist auch, wenn in der Formel (IV) R_8, R_9 jeweils ein CH_2-$COOR_7$-Rest sind, bei dem R_7 ein organischer Rest ist, der keinen Zerewitinoff-aktiven Wasserstoff aufweist.

R_6, R_7 und gegebenenfalls R_9 können jeweils unabhängig voneinander oder gleichzeitig ein C1- bis C10, bevorzugt ein C1 bis C8, besonders bevorzugt ein C2 bis C6 Alkyl-Rest und ganz besonders bevorzugt ein Methyl und / oder ein Ethyl-Rest sind.

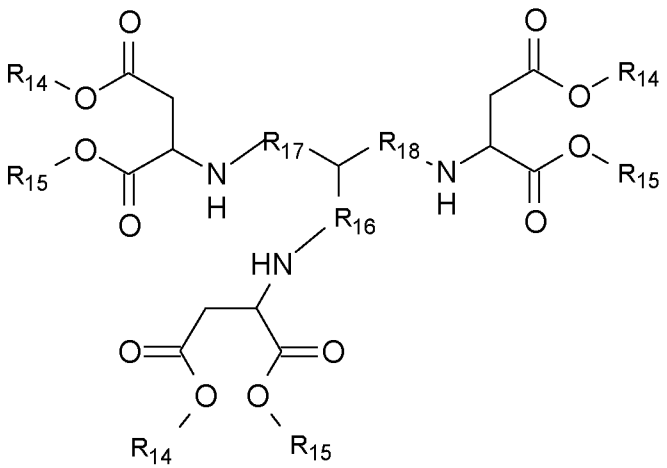
Bevorzugt ist auch, wenn Z_1 und Z_2 jeweils gleichzeitig ein CH_2-Rest sind.

Die Indizes n und m können jeweils unabhängig voneinander oder gleichzeitig ≥ 1 und ≤ 6, bevorzugt ≥ 1 und ≤ 4 und besonders bevorzugt 1 oder 2 sein.

Ebenfalls vorteilhaft ist, wenn o ≥ 1 und ≤ 10, bevorzugt ≥ 1 und ≤ 4 und besonders bevorzugt 1 oder 2 ist.

Vorteilhaft ist auch, wenn Q insbesondere in der Kette eine sekundäre Aminofunktion aufweist. Dies führt dazu, dass das System besonders schnell aushärtet.

Besonders vorteilhaft ist daher eine aminofunktionelle Verbindung der Formel (VI)



(VI)

, in der

R_{14}, R_{15}	jeweils unabhängig voneinander gleiche oder verschiedene organische Reste, die keinen Zerewitinoff-aktiven Wasserstoff aufweisen und
R_{16}, R_{17}, R_{18}	jeweils unabhängig voneinander gesättigte, linearer oder verzweigter, gegebenenfalls auch in der Kette mit Heteroatomen substituierte, organische Reste, die keinen Zerewitinoff-aktiven Wasserstoff aufweisen

sind.

In der Formel (I) können die Reste R_{16}, R_{17}, R_{18} jeweils unabhängig voneinander lineare oder verzweigte, insbesondere gesättigte, aliphatische C1 bis C12, bevorzugt C2 bis C10, besonders bevorzugt C3 bis C8 und ganz besonders bevorzugt C3 bis C6 Kohlenwasserstoffreste sein. Derartige

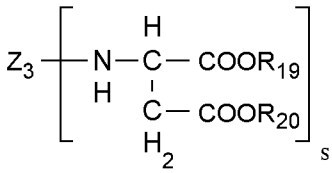
aminofunktionelle Verbindungen zeichnen sich dadurch aus, dass sie besonders schnell mit dem Prepolymer zu einem stark klebenden, elastischen und festen Polyharnstoff-Netzwerk aushärten.

Die Reste R_{14}, R_{15} können jeweils unabhängig voneinander lineare oder verzweigte organische C1 bis C 10, bevorzugt C1 bis C8, besonders bevorzugt C2 bis C6, ganz besonders bevorzugt C2 bis C4 Reste und insbesondere aliphatische Kohlenwasserstoffreste. Auch diese Verbindung zeichnet sich durch eine schnelle Netzwerkbildung bei einer Umsetzung mit dem Prepolymer aus.

Bevorzugt ist ebenfalls, wenn jeweils die Reste R_{14} und R_{15} gleich und / oder jeweils die Reste R_{16}, R_{17}, R_{18} gleich sind.

Ganz besonders bevorzugt ist eine Verbindung der Formel (VI), bei der R_{14} und R_{15} jeweils gleichzeitig Methyl oder Ethyl und R_{16}, R_{17}, R_{18} jeweils gleichzeitig Ethyl, Propyl oder Butyl sind.

Bevorzugt ist auch eine aminofunktionellen Verbindung B) der allgemeinen Formel (VII)



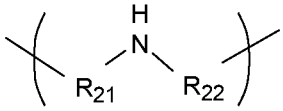
(VII)

in der

Z_3	ein organischer Rest, bevorzugt enthaltend eine sekundäre Aminofunktion, ist,
R_{19}, R_{20}	gleiche oder verschiedene organische Reste sind, die keinen Zerewitinoff-aktiven Wasserstoff aufweisen und
s	eine ganze Zahl von mindestens 2 ist,

Besonders bevorzugt ist s in der Formel (VII) eine ganze Zahl $\geq 2 \leq 4$ und ganz besonders bevorzugt gleich 2.

Z_3 kann insbesondere ein Rest der Formel (VIII)



(VIII),

sein, in der

R_{21}, R_{22}	jeweils unabhängig voneinander ein organischer Rest sind, der keinen Zerewitinoff-aktiven Wasserstoff aufweist.

Besonders bevorzugt ist hier, wenn R_{21}, R_{22} jeweils unabhängig voneinander oder gleichzeitig ein linearer oder verzweigter, gegebenenfalls auch in der Kette mit Heteroatomen substituierter gesättigter organischer Rest, insbesondere ein linearer oder verzweigter, gesättigter, aliphatischer C1 bis C10, bevorzugt C2 bis C8 und ganz besonders bevorzugt C2 bis C6 Kohlenwasserstoffrest sind. Derartige Polyharnstoff-Systeme härten besonders schnell aus.

Ebenfalls vorteilhaft ist eine Verbindung der Formel (VII) in der die Reste R_{19}, R_{20} jeweils unabhängig voneinander lineare oder verzweigte C1 bis C 10, bevorzugt C1 bis C8, besonders bevorzugt C2 bis C6, ganz besonders bevorzugt C2 bis C4 organische Reste und insbesondere aliphatische Kohlenwasserstoffreste sind. Beispiele besonders geeigneter Reste sind Methyl, Ethyl, Propyl und Butyl.

Bevorzugt ist weiterhin, wenn das erfindungsgemäße Polyharnstoff-System einen organischen Füllstoff C) umfasst.

Bei den organischen Füllstoffen C) kann es sich bevorzugt um hydroxyfunktionelle Verbindungen, insbesondere um Polyetherpolyole mit sich wiederholenden Ethylenoxid Einheiten handelt.

Vorteilhaft ist auch, wenn die Füllstoffe C) eine mittlere OH-Funktionalität von 1,5 bis 3, bevorzugt von 1,8 bis 2,2 und besonders bevorzugt von 2 aufweisen.

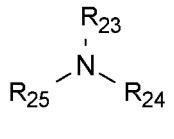
Beispielsweise können als organische Füllstoffe bei 23 °C flüssige Polyethylenglykole wie PEG 200 bis PEG 600, deren Mono- bzw. Dialkylether wie PEG 500 Dimethylether, flüssige Polyether- und Polyesterpolyole, flüssige Polyester wie z.B. Ultramoll (Lanxess AG, Leverkusen, DE) sowie Glycerin und seine flüssigen Derivate wie z.B. Triacetin (Lanxess AG, Leverkusen, DE) eingesetzt werden.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Polyharnstoff-Systems werden als organische Füllstoffe Polyethylenglykole, die ein zahlenmittleres Molekulargewicht von 100 bis 1000 g/mol, besonders bevorzugt von 200 bis 400 g/mol aufweisen, verwendet.

Die Viskosität der organischen Füllstoffe gemessen nach DIN 53019 bei 23 °C beträgt bevorzugt von 10 bis 20.000 mPas, weiter bevorzugt 50 bis 4000 mPas und besonders bevorzugt 50 bis 2000 mPas.

Um die Aushärtungsgeschwindigkeit zu erhöhen, kann das Polyharnstoff-System zusätzlich Wasser und / oder ein tertiäres Amin D) umfassen.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Polyharnstoff-Systems ist daher vorgesehen, dass die Komponente D) ein tertiäre Amine der allgemeinen Formel (IX)



(IX)

enthält, in der

R_{23}, R_{24}, R_{25} unabhängig voneinander Alkyl- oder Heteroalkyreste mit Heteroatomen in der Alkylkette oder an deren Ende sein können, oder R_7 und R_8 gemeinsam mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen aliphatischen, ungesättigten oder aromatischen Heterozyklus bilden können, der gegebenenfalls weitere Heteroatome enthalten kann.

Bei dem tertiären Amin kann es sich insbesondere um eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe Triethanolamin, Tetrakis (2-hydroxyethyl) ethylendiamin, N,N-Dimethyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethanamin, 2-{[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino}ethanol, 3,3',3"-(1,3,5-Triazinan-1,3,5-triyl)tris(N,N-dimethyl-propan-1-amin) handeln.

Besonders hohe Aushärtungsgeschwindigkeiten können auch erzielt werden, wenn die Komponente D) 0,2 bis 2,0 Gew.-% Wasser und / oder 0,1 bis 1,0 Gew.-% des tertiären Amins enthält.

Das Polyharnstoff-System kann auch eine pharmakologisch aktive Verbindung E), insbesondere ein Analgetikum mit oder ohne antiinflammatorische Wirkung, ein Antiphlogistikum, eine antimikrobiell wirksame Substanz oder ein Antimykotikum umfassen.

Das erfindungsgemäße Polyharnstoff-System kann auch ganz besonders bevorzugt zur Herstellung eines Mittels zum Verschließen, Verbinden, Verkleben oder Abdecken von menschliches oder tierisches Zellgewebe verwendet werden. Mit seiner Hilfe können schnell aushärtende, stark am Gewebe anhaftende, transparente, flexible und biokompatible Klebnähte hergestellt werden, die unter physiologischen Bedingungen abbaubar sind.

Noch ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist Dosiersystem mit zwei Kammern für ein erfindungsgemäßes Polyharnstoff-System, bei dem in der einen Kammer das Prepolymer A) und in der anderen Kammer die aminofunktionelle Verbindung B) sowie gegebenenfalls der Füllstoff C), das Wasser und / oder das Amin D) und die aktive Verbindung E) enthalten sind. Ein derartiges Dosiersystem eignet sich insbesondere dafür, dass Polyharnstoff-System als Kleber auf Gewebe zu applizieren.

Beispiele:

Die Erfindung wird im Folgenden anhand von Beispielen näher erläutert.

Methoden:

Molekulargewicht: Die Molekulargewichte wurden mittels Gelpermeationschromatographie (GPC) wie folgt bestimmt: Die Kalibrierung erfolgt mit Polystyrol-Standards mit Molekulargewichten von Mp 1.000.000 bis 162. Als Eluent wurde Tetrahydrofuran p.A. verwendet. Die folgenden Parameter wurden bei der Doppelmessung eingehalten: Entgasung: Online - Degasser; Durchfluß: 1 ml/Min; Analysenzeit: 45 Minuten; Detektoren: Refraktometer und UV-Detektor; Injektionsvolumen: 100 µl - 200 µl. Die Berechnung der Molmassenmittelwerte Mw; Mn und Mp sowie der Polydispersität Mw/Mn erfolgte softwaregestützt. Basislinienpunkte und Auswertegrenzen wurden entsprechend der DIN 55672 Teil 1 festgelegt.

NCO-Gehalt: Der NCO-Gehalt wurde, wenn nicht ausdrücklich anders erwähnt, volumetrisch gemäß DIN-EN ISO 11909 bestimmt.

Viskosität: Die Viskosität wurde nach ISO 3219 bei 23°C bestimmt.

Restmonomergehalt: Der Restmonomergehalt wurde nach DIN ISO 17025 bestimmt.

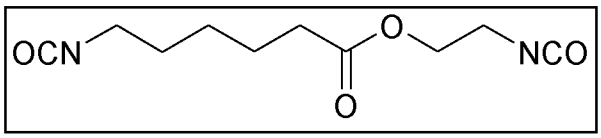
Schmelzpunkt: Der Schmelzpunkt wurde nach EN ISO 11357-1 bestimmt.

Substanzen:

HDI: Hexamethylendiisocyanat (Bayer MaterialScience AG)

Alle anderen eingesetzten Chemikalien und Lösemittel stammen von den Firmen Aldrich und Fluka.

2-Isocyanatoethyl-6-isocyanatohexanoat



2-Aminoethyl-6-aminocaproat-dihydrochlorid

339 g (3 mol) ε-Caprolactam wurden mit 72 g (4 mol) Wasser auf 80 °C erhitzt, wobei so lange HCl-Gas eingeleitet wurde, bis nichts mehr aufgenommen wurde. Nach Zugabe von 250 ml Toluol wurde an einem Wasserabscheider überschüssiges Wasser abdestilliert. Zu der entstandenen Emulsion wurden 293 g (3 mol) Ethanolaminhydrochlorid zugetropft. Unter weiterem Einleiten von HCl-Gas wurde so lange Wasser abdestilliert, bis die Reaktion beendet war.

Nach Umkristallisation aus Isopropanol wurde das Dihydrochlorid in einer Ausbeute von 85 % (697 g) erhalten. (Smp.: 183-189 °C)

2-Isocyanatoethyl-6-isocyanatocaproat

Das Dihydrochlorid wurde in Chlorbenzol zu einer 10-15 %-igen Suspension aufgeschlämmt und bei 100-125°C so lange phosgeniert, bis eine klare Lösung entstanden war. Das Lösemittel wurde abdestilliert und das Diisocyanat durch Dünnschichtdestillation gereinigt.

Es wurden 65 % des Produktes erhalten. Sdp.: 140-142°C (0,1 mbar).

Prepolymer 1

56,5 g 2-Isocyanatoethyl-6-isocyanatocaproat wurde in einem 1 l Vierhalskolben vorgelegt. Innerhalb von 2h wurden bei 80 °C 84,03 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 1h nachgerührt. Anschließend wurde durch Dünnschichtdestillation bei 150 °C und 0,13 mbar das überschüssige Monomer abdestilliert. Das erhaltene Prepolymer hat einen NCO-Gehalt von 2,7 %. Der Restmonomerengehalt betrug 0,05 %

Viskosität: 7000 mPas/23°C

<u>Aspartat A</u>

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 nachweisbar war. Es fand eine quantitative Umsetzung statt.

5

***in vitro* Klebung von Muskelgewebe**

4 g des Prepolymers 1 wurden mit 0,6 g Aspartat A in einem Becher gut verrührt und auf das zu klebende Muskelgewebe dünn aufgetragen. Es hat nach 2 min eine starke Klebung stattgefunden. Durch Zug konnten die Gewebestücke nicht ohne Faserschädigung voneinander getrennt werden. Bei
10 Auftragung auf die Oberfläche des Gewebes fand eine vollständige Aushärtung unter Bildung eines durchsichtigen Filmes innerhalb von 5 Minuten statt.

Gewebekleber aus Prepolymer 1 und Aspartat B, Untersuchung zur Bioabbaubarkeit

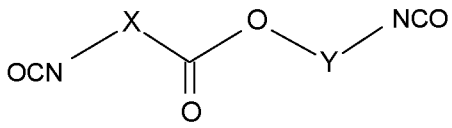
0,54 g Aspartat A wurde mit 4 g des Prepolymers 1 gut vermischt und in einem Rohr (Durchmesser
15 0,5 cm, Länge 2 cm) zur Aushärtung gebracht. Der dabei entstandene Prüfkörper wurde in jeweils 10 ml Pufferlösung (pH 7,4, Aldrich P-5368) 48 h bei 60 °C im Schüttelinkubator mit 150 U/min gequollen. Anschließend wurde die Probe mit vollentionisiertem Wasser abgespült und trocken getupft. Das Gewicht der Probe wurde als Startgewicht ermittelt. Die Probe wurde weiterhin in 10 ml Pufferlösung (pH 7,4, Aldrich P-5368) bei 60 °C im Schüttelinkubator unter gleichen Bedingungen
20 geschüttelt. Das Gewicht der Probe wurde wöchentlich bestimmt.

Nach 32 Wochen bei 60°C war der Probenkörper vollständig abgebaut.

Patentansprüche:

1. Isocyanatfunktionelles Prepolymer A) erhältlich durch Umsetzung

   eines Isocyanats A1) der allgemeinen Formel (I)



(I)

   in der

   X ein Propyl-, ein Butyl- oder ein Pentyl-Rest und

   Y ein linearer oder verzweigter aliphatischer C2 bis C10 Rest ist

   mit

   einem Polyol A2) einer mittleren OH-Funktionalität von 2 bis 6.

2. Prepolymer nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Y ein linearer, aliphatischer C2 bis C8, bevorzugt C2 bis C6 Rest und besonders bevorzugt ein Ethyl-, ein Propyl- oder ein Butyl-Rest ist.

3. Prepolymer nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyol A2) ein zahlenmittleres Molekulargewicht von ≥ 400 g/mol, bevorzugt ≥ 4000 und ≤ 8500 g/mol aufweist.

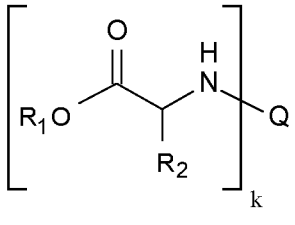
4. Prepolymer nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyol A2) ein Polyesterpolyol und/oder ein Polyester-Polyether-Polyol und/oder ein Polyetherpolyol umfasst oder daraus besteht.

5. Prepolymer nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyester-Polyether-Polyol und/oder das Polyetherpolyol einen Ethylenoxidanteil von ≥ 60 und ≤ 90 Gew.-% aufweist.

6. Polyharnstoff-System umfassend

   in erfindungsgemäßes isocyanatfunktionelles Prepolymer A) und

   eine aminofunktionelle Verbindung B) der allgemeinen Formel (II)



(II)

in der

R_1 ein organischer Rest, der keinen Zerewitinoff-aktiven Wasserstoff aufweist,

R_2 ein linearer oder verzweigter C1- bis C4 Alkyl-, ein Cyclopentyl-, ein Cyclohexyl-Rest, H oder ein CH_2-$COOR_3$-Rest ist, wobei R_3 ein organischer Rest ist, der keinen Zerewitinoff-aktiven Wasserstoff aufweist,

Q ein linearer oder verzweigter, unsubstituierter oder mit Heteroatomen auch in der Kette substituierter organischer Rest und

k ≥ 1 und ≤ 6

ist.

7. Polyharnstoff-System nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und gegebenenfalls R_3 jeweils unabhängig voneinander oder gleichzeitig ein C1 bis C10, bevorzugt ein C1 bis C8, besonders bevorzugt ein C2 bis C6 Alkyl-Rest und ganz besonders bevorzugt ein Methyl- und / oder ein Ethyl-Rest sind.

8. Polyharnstoff-System nach einem der Ansprüche 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass Q ein linearer oder verzweigter, unsubstituierter oder mit Heteroatomen auch in der Kette substituierter C1 bis C10, bevorzugt C2 bis C8, besonders bevorzugt C3 bis C6 Rest ist.

9. Polyharnstoff-System nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass Q insbesondere in der Kette eine Acetalgruppe und /oder eine sekundäre Aminofunktion aufweist.

10. Polyharnstoff-System nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass Q eine $(CH_2)_p$-O-Gruppe mit $p \geq 2 \leq 4$ ist oder ein CH_2-Gruppe umfasst.

11. Polyharnstoff-System nach einem der Ansprüche 6 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass es einen organischen Füllstoff C) umfasst, der insbesondere eine nach DIN 53019 gemessenen Viskosität bei 23 °C im Bereich von 10 bis 20.000 mPas aufweist.

12. Polyharnstoff-System nach einem der Ansprüche 6 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass es Wasser und/oder ein tertiäres Amin D) umfasst, 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, 3,3',3''-(1,3,5-Triazinan-1,3,5-triyl)tris(N,N-dimethyl-propan-1-amin) ausgewählt ist.

13. Polyharnstoff-System nach einem der Ansprüche 6 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass es eine pharmakologisch aktive Verbindung E), insbesondere ein Analgetikum mit oder ohne antiinflammatorische Wirkung, ein Antiphlogistikum, eine antimikrobiell wirksame Substanz oder ein Antimykotikum umfasst.

14. Polyharnstoff-System nach einem der Ansprüche 6 bis 13 zum Verschließen, Verbinden, Verkleben oder Abdecken von Zellgewebe, insbesondere zur Stillung des Austritts von Blut oder Gewebeflüssigkeiten oder dem Verschluss von Leckagen in Zellgewebe.

15. Dosiersystem mit zwei Kammern für ein Polyharnstoff-System nach einem der Ansprüche 6 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass in der einen Kammer das Prepolymer A) und in der anderen Kammer die aminofunktionelle Verbindung B) sowie gegebenenfalls der Füllstoff C), das Wasser und / oder das Amin D) und die aktive Verbindung E) enthalten sind.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/054297

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C08G18/10 C08G18/77 A61L24/04
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)
C08G A61L

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 19 03 579 A1 (ALLIED CHEM) 9 October 1969 (1969-10-09)	1-5
Y	example 12	6-15

Y	WO 2009/106245 A2 (BAYER MATERIALSCIENCE AG [DE]; HECKROTH HEIKE [DE]; NEFZGER HARTMUT [D) 3 September 2009 (2009-09-03) cited in the application claims 1-13 examples A-B, 1-4	6-15

A	CA 2 219 545 A1 (WOODHOUSE KIMBERLY [CA]; SKARJA GARY [CA]) 28 April 1999 (1999-04-28) claims 1-9 figures 1-4	1-15

☐ 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	Date of mailing of the international search report
10 May 2012	21/05/2012

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Pouilley, Delphine

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/054297

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 1903579 A1	09-10-1969	DE 1903579 A1	09-10-1969
		FR 2003985 A1	14-11-1969
		GB 1251718 A	27-10-1971
		NL 6901681 A	17-09-1969
WO 2009106245 A2	03-09-2009	AU 2009218841 A1	03-09-2009
		CA 2716807 A1	03-09-2009
		CN 101959543 A	26-01-2011
		EP 2095832 A1	02-09-2009
		EP 2259808 A2	15-12-2010
		JP 2011514413 A	06-05-2011
		KR 20100117627 A	03-11-2010
		US 2009221071 A1	03-09-2009
		WO 2009106245 A2	03-09-2009
CA 2219545 A1	28-04-1999	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2012/054297

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C08G18/10 C08G18/77 A61L24/04
ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C08G A61L

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 19 03 579 A1 (ALLIED CHEM) 9. Oktober 1969 (1969-10-09)	1-5
Y	Beispiel 12	6-15

Y	WO 2009/106245 A2 (BAYER MATERIALSCIENCE AG [DE]; HECKROTH HEIKE [DE]; NEFZGER HARTMUT [D) 3. September 2009 (2009-09-03) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-13 Beispiele A-B, 1-4	6-15

A	CA 2 219 545 A1 (WOODHOUSE KIMBERLY [CA]; SKARJA GARY [CA]) 28. April 1999 (1999-04-28) Ansprüche 1-9 Abbildungen 1-4	1-15

☐ 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	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
10. Mai 2012	21/05/2012

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Pouilley, Delphine

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2012/054297

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 1903579 A1	09-10-1969	DE 1903579 A1	09-10-1969
		FR 2003985 A1	14-11-1969
		GB 1251718 A	27-10-1971
		NL 6901681 A	17-09-1969
WO 2009106245 A2	03-09-2009	AU 2009218841 A1	03-09-2009
		CA 2716807 A1	03-09-2009
		CN 101959543 A	26-01-2011
		EP 2095832 A1	02-09-2009
		EP 2259808 A2	15-12-2010
		JP 2011514413 A	06-05-2011
		KR 20100117627 A	03-11-2010
		US 2009221071 A1	03-09-2009
		WO 2009106245 A2	03-09-2009
CA 2219545 A1	28-04-1999	KEINE	