

(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
30. Oktober 2008 (30.10.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/12888 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C09J 4/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/054256

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. April 2008 (09.04.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
07007847.2 18. April 2007 (18.04.2007) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): HENKEL AG & CO. KGAA [DE/DE]; Henkelstr.
67, 40589 Düsseldorf (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SWORDS, Noleen,
B. [IE/IE]; Grangemore, Raharney, Mullingar, Co. West-
meath (IE). GILBRIDE, Louise [IE/IE]; 429 Olcovar,
Shankill Village, Dublin 18 (IE). HOARE, Colette
[IE/IE]; 41 John McCormack Avenue, Walkinstown,
Dublin 12 (IE).

(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, 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, PG,
PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht



WO 2008/12888 A1

(54) Title: RAPIDLY CURING CYANACRYLATES AS ADHESIVES

(54) Bezeichnung: SCHNELL AUSHÄRTENDE CYANACRYLATE ALS KLEBSTOFFE

(57) Abstract: The present invention relates to a polymerizable adhesive composition which comprises, at least as one constituent, a cyanacrylate component and which requires a comparatively short time for curing when used on surfaces. The present invention therefore also includes a method for the production of the cyanacrylate component described above, and the cyanacrylate component as such.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung, die als mindestens einen Bestandteil eine Cyanacrylatkomponente umfasst und bei der Anwendung auf Oberflächen eine vergleichsweise kurze Zeit zur Aushärtung benötigt. Die vorliegende Erfindung beinhaltet daher auch ein Verfahren zur Herstellung der oben beschriebenen Cyanacrylatkomponente sowie die Cyanacrylatkomponente als solche.

Schnell aushärtende Cyanacrylate als Klebstoffe

Die vorliegende Erfindung betrifft eine polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung, die als mindestens einen Bestandteil eine Cyanacrylatkomponente umfasst und keine Überstabilisierung durch einen Polymerisationsinhibitor aufweist, so dass bei der Anwendung auf Oberflächen eine vergleichsweise kurze Zeit zur Aushärtung benötigt wird. Die vorliegende Erfindung beinhaltet daher auch ein Verfahren zur Herstellung der oben beschriebenen Cyanacrylatkomponente sowie die Cyanacrylatkomponente als solche.

Stand der Technik

Polymerisierbare monomere Klebstoffzusammensetzungen auf Cyanacrylatbasis haben aufgrund ihrer einfachen Anwendbarkeit sowie der hohen Aushärtegeschwindigkeit und Festigkeit der resultierenden Klebeverbindung eine breite Verwendung sowohl in industriellen als auch in medizinischen Anwendungen gefunden. Es ist bekannt, dass monomere Formen von Cyanacrylaten extrem reaktiv sind und in der Gegenwart von selbst kleinsten Mengen eines Polymerisationsinitiators, einschließlich der in der Luft enthaltenen oder an Oberflächen vorhandenen Feuchtigkeit schnell polymerisieren. Dabei erfolgt die Initiation der Polymerisation durch Anionen, freie Radikale, Zwitterionen oder Ionenpaare. Wenn die Polymerisation einmal gestartet worden ist, kann die Aushärtegeschwindigkeit sehr groß sein. Polymerisierbare monomere Klebstoffzusammensetzungen auf Cyanacrylatbasis haben sich daher beispielsweise beim Verbinden von Kunststoffen, Kautschuken, Glas, Metallen, Holz und seit Neuerem auch biologischen Geweben als attraktive Lösungen erwiesen. Medizinische Anwendungen von monomeren Klebstoffzusammensetzungen auf Cyanacrylatbasis schließen sowohl die Verwendung als Alternative zu oder zusätzlich zu chirurgischen Nähten und Klammern beim Schließen von Wunden, als auch eine Verwendung zum Abdecken und Schützen von Oberflächenwunden, wie Risswunden, Abschürfungen, Verbrennungen, Stomatitis, Entzündungen und anderen offenen Oberflächenwunden ein.

So werden in den US-Patenten mit den Nummern 5,328,687 von Leung et al., 3,527,841 von Wicker et al., 3,722,599 von Robertson et al., 3,995,641 von Kronenthal et al. und 3,940,362 von Overhults beispielhaft monomere Cyanoacrylate offenbart, die als chirurgische Klebemittel geeignet sind.

Bei der medizinischen Verwendung einer Klebstoffzusammensetzung auf Cyanacrylatbasis erfolgt in der Regel die Anwendung in monomerer Form. Die sich direkt auf der Gewebeoberfläche anschließende anionische *in situ* Polymerisation führt dann zur Wundverklebung oder Bedeckung. Gegenüber der Verwendung von Nähten oder Klammern für die Wundversorgung bietet der alternative Einsatz von Wundklebern auf Cyanacrylatbasis eine Reihe von Vorteilen. Wundnähte verursachen in direkter Nähe der zu behandelnden Verletzung durch das Eindringen der Nadel in das Gewebe und

durch die gegebenenfalls notwendige Verabreichung eines Anästhetikums zusätzliche Verletzungen und sind nur in einem zeitraubenden Verfahren zu setzen. Gleiches gilt für die Wundbehandlung durch Klammern. Dies führt dazu, dass der Einsatz dieser Mittel besonders in pädiatrischen Fällen mit Problemen verbunden ist, da sie aufgrund der mit ihnen verbundenen Beeinträchtigungen bei den oft sehr jungen Patienten starke Angst- und Ablehnungsreaktionen auslösen.

Durch die an sich schmerzfreie Anwendung eines Wundklebers auf Cyanacrylatbasis gemäß einer von Halpern in dem US Patent 3,667,472 oder von Banitt et al. im US Patent 3,559,652 beschriebenen Methode können die oben aufgeführten Probleme zumindest teilweise umgangen oder gemildert werden.

Trotz dieser Vorteile kann die medizinische Verwendung von Klebstoffzusammensetzungen auf Cyanacrylatbasis mit einigen Problemen verbunden sein, da bekannt ist, dass sowohl die Monomere als auch das gebildete Polymer eine schwerwiegende Reizung des Gewebes im Anwendungsgebiet hervorrufen können. Diese negative Gewebereaktion wird vor allem auf den *in vivo* stattfindenden biologischen Abbauprozess des Polymers zurückgeführt, der, wie in den folgenden Literaturstellen von F. Leonard et al., *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 10, pp. 259-272 (1966); F. Leonard, *Annals New York Academy of Sciences*, Vol. 146, pp. 203-213 (1968); Tseng, Yin-Chao, et al., *Journal of Applied Biomaterials*, Vol. 1, pp. 111-119 (1990), und von Tseng, Yin-Chao, et al., *Journal of Biomedical Materials Research*, Vol. 24, pp. 1355-1367 (1990) beschrieben, zur Freisetzung von Formaldehyd führt.

Um die Biokompatibilität der Klebstoffe auf Cyanacrylatbasis zu erhöhen wurden daher in der Vergangenheit eine Reihe von strukturellen Modifikationen vorgenommen. Durch die Verlängerung der Alkylkette im Cyanacrylatester konnte beispielsweise die Geschwindigkeit des biologischen Abbauprozesses und damit die Freisetzungsrate von Formaldehyd in das betroffene Gewebe entscheidend reduziert werden. Während kurzkettige Cyanacrylatester (z.B. Methyl-2-cyanacrylat) einer schnellen Biodegradation unterliegen, zeichnen sich die längerkettigen Analoga, wie beispielsweise butyl-2-cyanacrylat, octyl-2-cyanacrylat oder decyl-2-cyanacrylat, durch eine deutlich reduzierte Abbaugeschwindigkeit aus.

Wie im US Patent 6,667,031 von M. Azevedo beschrieben, beruht die Synthese der Cyanacrylatmonomere auf dem thermischen Cracken des bei der Umsetzung von Cyanacetat mit Formaldehyd entstandenen Präpolymers bei Temperaturen von 150 bis über 200°C und der anschließenden Abtrennung der gebildeten Monomere von der Reaktionslösung durch Destillation. Die thermische Depolymerisation gelingt nur, wenn dieser Prozess in der Gegenwart von Stabilisatoren oder Mischungen von Stabilisatoren abläuft, die sowohl eine radikalische als auch eine anionische Repolymerisation der gebildeten Monomere unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen verhindern können. Wie in den US Patenten 3,559,652 und 5,582,834 offenbart, handelt es sich bei den Radikalstabilisatoren beispielhaft um Hydrochinon, Hydrochinonmonomethylether, Nitrohydrochinon, Catechol und Hydrochinonmonomethylether. Anionische Polymerisationsinhibitoren sind in der Regel, aber nicht ausschließlich Lewissäuren, wie beispielsweise Schwefeldioxid,

Stickstoffmonoxid oder Bortrifluorid oder anorganische oder organische Brønstedtsäuren, wie beispielsweise Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Sulfonsäuren.

Die Bestimmung der optimalen Konzentration des anionischen Polymerisationsinhibitors stellt ein schwieriges technisches Problem dar. Eine zu niedrige Konzentration bewirkt unter den drastischen Bedingungen der thermischen Depolymerisation des Präpolymers eine signifikante Repolymerisation der bereits gebildeten Monomere. Hingegen führt eine sehr hohe Konzentration des anionischen Stabilisators dazu, dass bei der destillativen Abtrennung des Monomers von der Reaktionslösung ein Teil des Stabilisators verschleppt wird. Die dadurch verursachte Restkonzentration des anionischen Stabilisators im destillierten Cyanacrylatmonomer ist dafür verantwortlich, dass es zu einer Überstabilisierung des Produktes kommt, wodurch später eine effektive Polymerisation des Cyanacrylatmonomers auf der Gewebeoberfläche inhibiert wird.

Die Problematik der hohen Restkonzentration eines anionischen Stabilisators ist besonders bei der Darstellung langkettiger hochsiedender monomere Cyanacrylatester, wie etwa octyl-2-cyanacrylat oder decyl-2-cyanacrylat von besonderer Bedeutung. Im Vergleich zu kurzkettigen Cyanacrylatestern erfordert die Abtrennung des jeweils entstandenen Monomers von der Reaktionslösung höhere Destillationstemperaturen und niedrigere Destillationsdrücke. Als unerwünschter Nebeneffekt wird dabei ein Teil des anionischen Stabilisators in das monomere Produkt verschleppt, was zu einer für die spätere Verwendung äußerst negativen Überstabilisierung des langkettigen biokompatiblen Cyanacrylatesters führt.

Diese Überstabilisierung im Bezug auf die anionische Polymerisationsaffinität kann durch den Zusatz von Polymerisationsinitiatoren oder Promotoren zur monomeren Klebstoffzusammensetzung ausgeglichen werden. Als Polymerisationsinitiatoren oder Promotoren können beispielsweise Amine eingesetzt werden, die unter den vorliegenden Bedingungen eine hinreichend gute Löslichkeit aufweisen.

Bei allen Additiven ist darauf zu achten, dass gerade im medizinischen Anwendungsbereich die Zusatzstoffe keine toxikologisch bedenkliche Wirkung auf den jeweiligen Organismus oder das ohnehin schon schwer vorgeschädigte Gewebe ausüben. Daher ist es bei der Entwicklung medizinischer Wundkleber auf jeden Fall darauf zu achten, die Anzahl der enthaltenen Additive möglichst zu begrenzen, um das Risiko für den Patienten zu minimieren.

In diesem Sinne offenbart das US Patent 6,849,082 von M. Azevedo eine Methode zum Entfernen des anionischen Stabilisators aus einer monomeren Klebstoffzusammensetzung vor dem Auftragen auf die Gewebeoberfläche. Dabei wird die monomere Klebstoffzusammensetzung direkt mit einem Stoff zum Entfernen des Stabilisators (Lewissäure oder organische/anorganische Brønstedtsäure) in Kontakt gebracht. Bei diesem Stoff handelt es sich beispielhaft um Ionenaustauscher, Molekularsiebe, Zeolithe, Chelatbildner, Aktivkohlesysteme oder andere Substanzen mit einem anionischem Charakter.

Eine verwandte Erfindung wird im US Patent 6,667,031 von M. Azevedo beschrieben. Dabei wird der anionische Stabilisator vor der Anwendung der monomeren Klebstoffzusammensetzung durch Kontakt mit einem Silikat, einem Polymer oder Copolymer auf Polyvinylpyrrolidonbasis oder einem Polymer,

das über funktionelle Gruppen wie Carbonyl, Hydroxyl, Amid, Carboxylat, Amin, Ether, Anhydrid, Ester, Urethan oder Sulfon verfügt, durch Ausbildung von physikalischen Wechselwirkungen, wie Adsorption oder Absorption, Wasserstoffbrückenbindungen oder durch das Auftreten einer chemischen Reaktion entfernt.

Die oben beschriebenen Verfahren verbindet der Ansatz, dass durch Zugabe eines Initiators oder durch einen Reinigungsschritt der Überstabilisierung der monomeren Klebstoffzusammensetzung auf Cyanacrylatbasis begegnet werden soll, um so eine effektive Polymerisation auf der Gewebeoberfläche zu ermöglichen oder die Polymerisationsgeschwindigkeit zu erhöhen. In diesem Zusammenhang wäre eine Klebstoffzusammensetzung auf Cyanacrylatbasis wünschenswert, die aufgrund ihres Herstellungsprozesses eine so niedrige Konzentration an unerwünschten Polymerisationsinhibitoren aufweist, dass keine Überstabilisierung der polymerisierbaren Klebstoffzusammensetzung auftritt, wodurch eine direkte Anwendung ohne vorhergehende Reinigungsschritte und ohne den Zusatz von Additiven ermöglicht wird.

Aufgabenstellung

Dementsprechend ergibt sich für die vorliegende Erfindung die Aufgabe, eine polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung auf Cyanacrylatbasis zur Verfügung zu stellen, die keine Überstabilisierung durch einen Polymerisationsinhibitor aufweist, so dass bei der Anwendung auf Oberflächen die Aushärtung der Klebstoffzusammensetzung innerhalb eines vergleichsweise kurzen Zeitraums erfolgt.

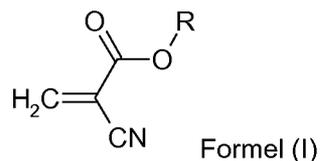
Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass bei Cyanacrylatkomponenten mit einem Gewichtsanteil von mindestens 90 Gew.%, vorzugsweise von mindestens 95 Gew.%, besonders bevorzugt von mindestens 98 Gew.% und ganz besonders bevorzugt von mindestens 99 Gew.% an Cyanacrylat oder an Mischungen eines Cyanacrylats mit weiteren Cyanacrylaten die Aushärtung auf einer ABS Oberfläche ohne den Zusatz eines Polymerisationsinitiators bzw. Polymerisationsbeschleunigers in weniger als 80 s erfolgt.

Geeignete Polymerisationsinitiatoren bzw. Polymerisationsbeschleuniger sind dem Fachmann weitläufig bekannt. Der Zusatz dieser Stoffe oder Stoffgemische zu monomeren Cyanacrylaten führt dazu, dass der Polymerisationsvorgang gegenüber identischen monomeren Cyanacrylaten, die nicht mit den betreffenden Stoffen bzw. Stoffgemischen versetzt wurden, beschleunigt abläuft.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung besteht die erfindungsgemäße Cyanacrylatkomponente im Wesentlichen nur aus dem genannten Cyanacrylat oder aus einer Mischung der genannten Cyanacrylate.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung kann die die erfindungsgemäße Cyanacrylatkomponente neben dem erfindungsgemäßen Cyanacrylat auch primäre und sekundäre anionische Polymerisationsinhibitoren und gegebenenfalls mindestens einen Radikalketten-Polymerisationsinhibitor enthalten.

Die generelle Struktur des erfindungsgemäßen Cyanacrylats wird dabei durch Formel (I) beschrieben, wobei R eine substituierte oder unsubstituierte, geradkettige, verzweigte oder zyklische Alkylgruppe ist, die 5 bis 18 C-Atome umfasst und/oder eine aromatische Gruppe oder Acylgruppe beinhaltet.



Bevorzugte Ausführungsbeispiele beinhalten, ohne sich auf diese zu beschränken, *n*-pentyl-2-cyanacrylat, *iso*-pentyl-2-cyanacrylat (wie 1-pentyl, 2-pentyl und 3-pentyl), cyclopentyl-2-cyanacrylat, *n*-hexyl-2-cyanacrylat, *iso*-hexyl-2-cyanacrylat (wie 1-hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl und 4-hexyl), cyclohexyl-2-cyanacrylat, *n*-heptyl-2-cyanacrylat, *iso*-heptyl-2-cyanacrylat (wie 1-heptyl, 2-heptyl, 3-heptyl und 4-heptyl), cycloheptyl-2-cyanacrylat, *n*-octyl-2-cyanacrylat, 1-octyl-2-cyanacrylat, 2-octyl-2-cyanacrylat, 3-octyl-2-cyanacrylat, 4-octyl-2-cyanacrylat, decyl-2-cyanacrylat, dodecyl-2-cyanacrylat. Besonders bevorzugte Cyanacrylate der allgemeinen Formel (I) sind *n*-octyl-2-cyanacrylat oder 2-octyl-2-cyanacrylat. Bevorzugt sind ebenfalls Mischungen der genannten Cyanacrylate

Die erfindungsgemäßen Cyanacrylaten können in bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung auch mit anderen Cyanacrylaten kombiniert werden. So ist beispielsweise auch die Mischung von mindestens einem der genannten Cyanacrylate mit *n*-butyl-2-cyanacrylat, wie etwa die Mischung von 2-octyl-2-cyanacrylat mit *n*-butyl-2-cyanacrylat, bevorzugt.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung liegen die erfindungsgemäßen Cyanacrylate der allgemeinen Formel (I) im Wesentlichen in monomerer Form vor, d.h. der Anteil der korrespondierenden Polymere und/oder Oligomere beträgt weniger als 5 Gew.%, bevorzugt weniger als 1 Gew.% und überaus bevorzugt weniger als 0,1 Gew.%, jeweils bezogen auf die Gesamtmenge der erfindungsgemäßen Cyanacrylate der allgemeinen Formel (I).

Die erfindungsgemäßen Cyanacrylate der Formel (I) können gemäß Verfahren hergestellt werden, die in dem Fachgebiet bekannt sind. Die US-Patente Nr. 2,721,858 und 3,254,111 offenbaren Verfahren zum Herstellen von Cyanacrylaten. So können die Cyanacrylate z.B. durch Reagieren eines Alkylcyanacetats mit Formaldehyd in einem nicht wässrigen organischen Lösungsmittel und in Gegenwart eines basischen Katalysators, gefolgt von der thermischen Depolymerisation des wasserfreien Präpolymers, in Gegenwart eines Stabilisators hergestellt werden. Die Cyanacrylatmonomere, die mit niedrigem Feuchtigkeitsgehalt und im Wesentlichen frei von Verunreinigungen hergestellt wurden, sind für biomedizinische Anwendungen bevorzugt.

Die Bestimmung des Zeitpunktes, an dem die Aushärtung der Klebebindung erreicht ist, erfolgt mit Hilfe von Probenkörpern der Ausmaße 100 mm × 25 mm × 2 mm, die eine überlappende Bindungsfläche von 322.6 mm² aufweisen. Als Oberfläche zur Bestimmung des Zeitpunkts der Aushärtung der Klebebindung wird ein ABS-Polymer der Firma Wiliam Cox Ireland Ltd. verwendet. Die Probenkörper werden nach Auftragen der Cyanacrylatkomponente (ca. 10 Mikroliter) auf die überlappende Bindungsfläche miteinander verbunden. Die Bestimmung des Zeitpunktes, an dem eine Aushärtung der Klebebindung erreicht ist, erfolgt durch die Anwendung einer Zugkraft senkrecht zur Bindungsfläche, die von einem Gewicht von 1 kg ausgeübt wird. Ist die Klebebindung in der Lage

dieser Zugkraft für mindestens 5 s zu widerstehen, so wird dieser Zeitpunkt als Zeitpunkt der Aushärtung definiert.

Der angegebene Zeitpunkt der Aushärtung ist dabei das arithmetische Mittel von fünf Bestimmungsversuchen.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung erfolgt die Aushärtung einer erfindungsgemäßen sterilen Cyanacrylatkomponente auf einer ABS Oberfläche in höchstens 75 s, vorzugsweise in höchstens 50 s und besonders bevorzugt in höchstens 35 s.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung erfolgt die Aushärtung einer nicht-sterilen Cyanacrylatkomponente auf einer ABS Oberfläche in höchstens 50 s, vorzugsweise in höchstens 25 s und besonders bevorzugt in höchstens 15 s.

Die Bestimmung des Zeitpunktes der Aushärtung erfolgt dabei jeweils nach dem oben beschriebenen Verfahren durch Anwendung einer Zugkraft von 1 kg auf die Klebebindung.

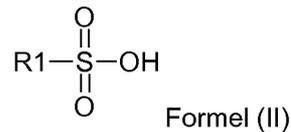
Die Haftscherfestigkeit auf Nylon beträgt nach der Aushärtung einer erfindungsgemäßen sterilen Cyanacrylatkomponente vorzugsweise mindestens 1.6 N/mm^2 , besonders bevorzugt mindestens 1.8 N/mm^2 und ganz besonders bevorzugt mindestens 2.0 N/mm^2 und nach der Aushärtung einer erfindungsgemäßen nicht-sterilen Cyanacrylatkomponente vorzugsweise mindestens 1.6 N/mm^2 , besonders bevorzugt mindestens 1.9 N/mm^2 und ganz besonders bevorzugt mindestens 2.5 N/mm^2 .

Die Bestimmung der Haftscherfestigkeit erfolgt mit Hilfe von Probenkörpern der Ausmaße $100 \text{ mm} \times 25 \text{ mm} \times 2 \text{ mm}$, die eine überlappende Bindungsfläche von 322.6 mm^2 aufweisen. Als Oberfläche zur Bestimmung der Haftscherfestigkeit wird Nylon 101 (Type 66, natural) der Firma Industrial Safety Supply Co, CT, USA verwendet. Die Probenkörper werden nach Auftragen der Cyanacrylatkomponente (ca. 10 Mikroliter) auf die überlappende Bindungsfläche durch Klammern (Klammerkraft ca. 45 bis 90 N) miteinander verbunden und die Cyanacrylatkomponente bei Raumtemperatur bis zu 24 Stunden ausgehärtet. Die Bestimmung der Haftscherfestigkeit der Cyanacrylatkomponente erfolgt anschließend durch die Anwendung einer Zugkraft parallel zur Bindungsfläche und zur Hauptachse der Probe unter Verwendung eines Zugfestigkeitsprüfgeräts, das mit einer Prüfgeschwindigkeit von 2 mm/min betrieben wird.

Die angegebene Haftscherfestigkeit ist dabei das arithmetische Mittel von fünf Bestimmungsversuchen und wird in N/mm^2 angegeben.

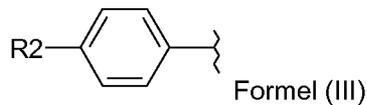
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung, die als mindestens einen Bestandteil eine erfindungsgemäße Cyanacrylatkomponente enthält.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung als primären anionischen Polymerisationsinhibitor mindestens eine anorganische Säure und als sekundären Polymerisationsinhibitor mindestens eine organische Sulfonsäure, wobei die genannte Sulfonsäure durch die generelle Formel (II)



beschrieben wird und R1 für eine unsubstituierte oder eine mono-, di-, tri-, tetra- oder penta-substituierte Arylgruppe steht.

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird R1 in Formel (II) durch die generelle Formel (III) beschrieben, wobei R2 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, ein substituiertes Heteroatom, eine substituierte oder unsubstituierte, geradkettige, verzweigte oder zyklische Alkylkette, die 1 bis 10 C-Atomen umfasst, oder eine aromatische Gruppe und/oder Acylgruppe beinhaltet.



Als Heteroatom sind dabei alle Atome zu verstehen, bei denen es sich nicht um Kohlenstoff oder Wasserstoff handelt.

Besonders bevorzugt steht R2 für eine Methyl-, Methoxy-, Ethyl-, Ethoxy-, *n*-Propyl-, *i*-Propyl- oder *n*-Butylgruppe, insbesondere für eine Methylgruppe.

Der primäre anionische Polymerisationsinhibitor kann in einer bevorzugten Form der Erfindung eine Oxo-, Halogen- oder Lewissäure oder eine Kombination der genannten Säuren sein. Besonders bevorzugte Ausführungsbeispiele beinhalten, ohne sich allerdings auf diese zu beschränken, Schwefeldioxid, Bortrifluorid, Distickstoffmonoxid, Fluorwasserstoff, Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Perchlorsäure oder Phosphorpentoxid oder Kombinationen der genannten Säuren.

Diese genannten Polymerisationsinhibitoren hemmen die Polymerisation. Die primären anionischen Polymerisationsinhibitoren können neben einem stabilisierenden Effekt gegebenenfalls auch eine katalytische Funktion bei der thermischen Depolymerisation des Präpolymers ausüben und/oder bei der Herstellung des Präpolymers verwendete Basen neutralisieren.

Die Menge des primären anionischen Polymerisationsinhibitors für die flüssige Phase sowie für die Dampfphase zur Stabilisierung der polymerisierbaren Klebstoffzusammensetzung ist abhängig von der

Art der jeweils verwendeten Inhibitoren, dem zu stabilisierenden Monomer und kann unter Verwendung bekannter Techniken von einem Durchschnittsfachmann ermittelt werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen polymerisierbaren Klebstoffzusammensetzung beträgt der Anteil des sekundären anionischen Polymerisationsinhibitors bezogen auf das erfindungsgemäße Cyanacrylat gemäß Formel (I) oder auf die Mischung eines erfindungsgemäßen Cyanacrylats gemäß Formel (I) mit weiteren erfindungsgemäßen Cyanacrylaten gemäß Formel (I) weniger als 150 ppm, bevorzugt weniger als 140 ppm, 130 ppm, 120 ppm, 110 ppm, 100 ppm, besonders bevorzugt weniger als 90 ppm, 80 ppm, 70 ppm, 60 ppm, 50 ppm, ganz besonders bevorzugt weniger als 40 ppm, 30 ppm, 20 ppm und überaus bevorzugt weniger als 10 ppm.

Daneben kann der Cyanacrylatkomponente und/oder der polymerisierbaren Klebstoffzusammensetzung in einer besonderen Ausführungsform der Erfindung auch ein Radikalketten-Polymerisationsinhibitor in einer von einem Fachmann leicht zu bestimmenden Konzentration zugesetzt sein. Geeignete Radikalketten-Polymerisationsinhibitoren sind beispielsweise Phenolverbindungen, wie etwa Hydrochinon, butyliertes Hydroxyanisol (BHA), 2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol (BHT), *t*-Butylcatechinon, Pyrocatechin und *p*-Methoxyphenol. Mischungen der genannten Radikalketten-Polymerisationsinhibitoren können ebenfalls verwendet werden. Ein besonders bevorzugter Radikalketten-Polymerisationsinhibitor ist butyliertes Hydroxyanisol (BHA).

Die erfindungsgemäße polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung umfasst vorzugsweise zusätzlich mindestens eine weitere Komponente, ausgewählt aus den Gruppen der Weichmacher, der Verdickungsmittel, der antimikrobiellen Wirkstoffe, der Thixotropiermittel, der hautpflegende Aktivstoffe, der Parfüms und der Mittel zum Reduzieren der Formaldehydkonzentration.

Sofern ein Weichmacher vorliegt, verleiht dieser dem aus dem Monomer gebildeten Polymer Flexibilität und enthält vorzugsweise wenig oder keine Feuchtigkeit und sollte die Stabilität oder die Polymerisation des Monomers nicht signifikant beeinflussen. Solche Weichmacher sind in polymerisierten Zusammensetzungen nützlich, die zum Schließen oder Abdecken von Wunden, Schnitten, Abschürfungen, Entzündungen oder anderen Anwendungen verwendet werden sollen, in denen Flexibilität des Klebstoffs wünschenswert ist.

Als Weichmacher eignen sich insbesondere Triaryl- bzw. Trialkylphosphate und Esterverbindungen. Bei der Alkoholkomponente des Esters handelt es sich vorzugsweise um Alkohole mit 1 bis 5, insbesondere mit 2 bis 4 OH-Gruppen und mit bis 2 bis 5, insbesondere 3 oder 4 direkt miteinander verbundenen C-Atomen. Die Anzahl der nicht direkt miteinander verbundenen C-Atome kann bis zu 110, insbesondere bis zu 18 C-Atomen betragen.

Als einwertige Alkohole eignen sich folgende Stoffe: Methanol, Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol, 1-Butanol, 2-Butanol, 2,2-Dimethyl-1-propanol, 2-Methyl-1-propanol, 2,2-Dimethyl-1-propanol, 2-Methyl-2-propanol, 2-Methyl-1-butanol, 3-Methyl-1-butanol, 2-Methyl-2-butanol, 3-Methyl-2-butanol, 1-Pentanol, 2-Pentanol, 3-Pentanol, Cyclopentanol, Cyclopentenol, Glycidol, Tetrahydrofurfurylalkohol, Tetrahydro-2H-pyran-4-ol, 2-Methyl-3-buten-2-ol, 3-Methyl-2-buten-2-ol, 3-Methyl-3-buten-2-ol, 1-Cyclopropyl-ethanol, 1-Penten-3-ol, 3-Penten-2-ol, 4-Penten-1-ol, 4-Penten-2-ol, 3-Pentin-1-ol, 4-Pentin-1-ol, Propargylalkohol, Allylalkohol, Hydroxyaceton, 2-Methyl-3-buten-2-ol.

Als zweiwertige Alkohole eignen sich zum Beispiel: 1,2-Ethandiol, 1,2-Propandiol, 1,3-Propandiol, Dihydroxyaceton, Thioglycerin, 2-Methyl-1,3-propandiol, 2-Butin-1,4-diol, 3-Buten-1,2-diol, 2,3-Butandiol, 1,4-Butandiol, 1,3-Butandiol, 1,2-Butandiol, 2-Buten-1,4-diol, 1,2-Cyclopentandiol, 3-Methyl-1,3-butandiol, 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol, 4-Cyclopenten-1,3-diol, 1,2-Cyclopentandiol, 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol, 1,2-Pentandiol, 2,4-Pentandiol, 1,5-Pentandiol, 4-Cyclopenten-1,3-diol, 2-Methylen-1,3-propandiol, 2,3-Dihydroxy-1,4-dioxan, 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian.

Folgende dreiwertige Alkohole können eingesetzt werden: Glycerin, Erythulose, 1,2,4-Butantriol, Erythrose, Threose, Trimethyloläthan, Trimethylolpropan und 2-Hydroxymethyl-1,3-propandiol.

Von den vierwertigen Alkoholen können beispielsweise Erythrit, Threit, Pentaerythrit, Arabinose, Ribose, Xylose, Ribulose, Xylulose, Lyxose, Ascorbinsäure, Gluconsäure- γ -lacton eingesetzt werden.

Als Beispiele für fünfwertige Alkohole seien genannt: Arabit, Adonit, Xylit.

Weitere geeignete ein- bzw. mehrwertige Alkohole sind dem Fachmann geläufig.

Die oben beschriebenen mehrwertigen Alkohole können beispielsweise auch in Form von Ethern eingesetzt werden. Die Ether können zum Beispiel durch Kondensationsreaktionen, Williamson'sche Ethersynthese oder durch Umsetzung mit Alkylenoxiden wie Äthylen-, Propylen- oder Butylenoxid aus den oben genannten Alkoholen hergestellt werden. Als Beispiele seien genannt: Diethylenglykol-, Triethylenglykol, Polyethylenglykol, Diglycerin, Triglycerin, Tetraglycerin, Pentaglycerin, Polyglycerin, technische Gemische der Kondensationsprodukte von Glycerin, Glycerinpropoxylat, Diplycerinpropoxylat, Pentaerythritethoxylat, Dipentaerythrit, Ethylenglykolmonobutylether, Propylenglykolmonohexylether, Butyldiglykol, Dipropylenglykolmonomethylether.

Als einwertige Carbonsäuren für die Veresterung mit den oben genannten Alkoholen können beispielsweise verwendet werden: Ameisensäure, Acrylsäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, 2-Oxovaleriansäure, 3-Oxovaleriansäure, Pivalinsäure, Acetessigsäure, Laevulinsäure, 3-Methyl-2-oxo-buttersäure, Propiolsäure, Tetrahydrofuran-2-carbonsäure, Methoxyessigsäure, Dimethoxyessigsäure, 2-(2-Methoxyethoxy)-essigsäure, Brenztraubensäure, 2-Methoxyethanol, Vinyllessigsäure, Allylessigsäure, 2-Pentensäure, 3-Pentensäure.

Als Beispiele für mehrwertige Carbonsäuren seien genannt: Oxalsäure, Malonsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Acetylendicarbonsäure, Oxalessigsäure, Acetondicarbonsäure, Mesoxalsäure, Citraconsäure, Dimethylmalonsäure, Methylmalonsäure, Ethylmalonsäure.

Auch Hydroxycarbonsäuren können als Ausgangsstoffe verwendet werden, z.B. Tartronsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Citramalsäure, 2-Hydroxyvaleriansäure, 3-Hydroxyvaleriansäure, 3-Hydroxybuttersäure, 3-Hydroxyglutarsäure, Dihydroxyfumarsäure, 2,2-Dimethyl-3-hydroxypropionsäure, Dimethylolpropionsäure, Glykolsäure, Zitronensäure.

Die Veresterung kann entweder vollständig oder partiell erfolgen. Gegebenenfalls können auch Gemische dieser Säuren für die Veresterung verwendet werden.

Die aus diesen Alkoholen und Carbonsäuren bzw. den entsprechenden Derivaten hergestellten Ester sind vorzugsweise frei von Katalysatoren, insbesondere von Alkalimetallen und Aminen. Dies kann erreicht werden durch Behandlung der erfindungsgemäßen Ester mit Säuren, Ionenaustauschern, essigsauren Tonerden, Aluminiumoxiden, Aktivkohle oder anderen, dem Fachmann bekannten Hilfsmitteln. Zur Trocknung und weiteren Reinigung kann destilliert werden.

Als Beispiele für besonders als Weichmacher geeignete Ester seien genannt: Ethylacetat, Butylacetat, Glycerintriacetat, Glycerintripropionat, Triglycerinpentaacetat, Polyglycerinacetat, Diethylenglykoldiacetat, 3-Hydroxyvaleriansäureethylester, Milchsäurebutylester, Milchsäureisobutylester, 3-Hydroxybuttersäureethylester, Oxalsäurediethylester, Mesoxalsäurediethylester, Äpfelsäuredimethylester, Äpfelsäurediisopropylester, Weinsäurediethylester, Weinsäuredipropylester, Weinsäurediisopropylester, Glutarsäuredimethylester, Bernsteinsäuredimethylester, Bernsteinsäurediethylester, Maleinsäurediethylester, Fumarsäurediethylester, Malonsäurediethylester, Acrylsäure-2-hydroxyethylester, 3-Oxovaleriansäuremethylester, Glycerindiacetat, Glycerintributyrat, Glycerintripropionat, Glycerindipropionat, Glycerintriisobutyrat, Glycerindiisobutyrat, Glycidylbutyrat, Acetessigsäurebutylester, Laevulinsäureethylester, 3-Hydroxyglutarsäuredimethylester, Glycerinacetatdipropionat, Glycerindiacetatbutyrat, Propionsäurebutylester, Propylenglykoldiacetat, Propylenglykoldibutyrat, Diethylenglykoldibutyrat, Trimethylolethantriacetat, Trimethylolpropantriacetat, Trimethylolethantributyrat, Neopentylalkoholdibutyrat, Methoxyessigsäurepentylester, Dimethoxyessigsäurebutylester, Glykolsäurebutylester.

Die genannten Ester können in einer Menge von bis zu 50 Gew.%, vorzugsweise in einer Menge von 0.5 bis 30 Gew.%, besonders bevorzugt in einer Menge von 1 bis 20 Gew.% zugesetzt werden, bezogen auf die Gesamtmenge der polymerisierbaren Klebstoffzusammensetzung.

Weitere geeignete Weichmacher sind beispielsweise Ester wie Abietinsäureester, Adipinsäureester, Azelainsäureester, Benzoesäureester, Buttersäureester, Essigsäureester, Ester höherer Fettsäuren mit etwa 8 bis etwa 44 C-Atomen, Ester OH-Gruppen tragender oder epoxidierter Fettsäuren, Fettsäureester und Fette, Glykolsäureester, Phosphorsäureester, Phthalsäureester, von 1 bis 12 C-Atomen enthaltenden linearen oder verzweigten Alkoholen, Propionsäureester, Sebacinsäureester, Sulfonsäureester, Thiobuttersäureester, Trimellithsäureester, Zitronensäureester, sowie Gemische aus zwei oder mehr davon. Besonders geeignet sind die asymmetrischen Ester der difunktionellen, aliphatischen oder aromatischen Dicarbonsäuren, beispielsweise das Veresterungsprodukt von Adipinsäuremonooctylester mit 2-Ethylhexanol (Edenol DOA, Fa. Cognis, Düsseldorf) oder das Veresterungsprodukt von Phthalsäure mit Butanol.

Ebenfalls als Weichmacher geeignet sind die reinen oder gemischten Ether monofunktioneller, linearer oder verzweigter C4-16-Alkohole oder Gemische aus zwei oder mehr verschiedenen Ethern solcher Alkohole, beispielsweise Dioctylether (erhältlich als Cetiol OE, Fa. Cognis, Düsseldorf).

Außerdem eignen sich als Weichmacher endgruppenverschlossene Polyethylenglykole. Beispielsweise Polyethylen- oder Polypropylenglykoldi-C1-4-alkylether, insbesondere die Dimethyl- oder Diethylether von Diethylenglykol oder Dipropylenglykol, sowie Gemische aus zwei oder mehr davon.

Besonders bevorzugte Weichmacher sind Tributylcitrat, Triarylphosphat und Acetyltributylcitrat.

Außerdem ist es eine bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen polymerisierbaren Klebstoffzusammensetzung, wenn Polymere zugesetzt werden, z.B. um die Viskosität zu erhöhen bzw. um die Klebeeigenschaften zu variieren. Diese Zusätze dienen als Verdicker und beeinflussen die Rheologie der Klebstoffmischung in der gewünschten Weise. Die Polymere können in einer Menge von 1 bis 60, insbesondere 10 bis 50, vorzugsweise 10 bis 30 Gew.-% bezogen auf die Gesamtformulierung eingesetzt werden. Geeignet sind vor allem Polymere auf Basis von Vinylethern, Vinylestern, Estern der Acrylsäure und Methacrylsäure mit 1 bis 22 C-Atomen in der Alkohol-Komponente, Styrol bzw. daraus abgeleitete Co- und Terpolymere mit Ethen, Butadien. Bevorzugt sind Vinylchlorid/Vinylacetat-Copolymere mit einem Vinylchlorid-Anteil von 50 bis 95 Gew.-%. Die Polymere können in flüssiger, harzartiger oder auch in fester Form vorliegen. Besonders wichtig ist, dass die Polymere keine Verunreinigungen aus dem Polymerisationsprozess enthalten, die die Aushärtung der Klebstoffzusammensetzung auf Cyanacrylatbasis inhibieren.

Wenn die Polymere einen zu hohen Wassergehalt aufweisen, muss gegebenenfalls getrocknet werden.

Das Molekulargewicht kann in einem breiten Rahmen gestreut sein, sollte mindestens bei $M_w = 1,5$ kg/mol, höchstens jedoch bei 1.000 kg/mol liegen, weil sonst die Endviskosität der Klebstoffformulierung zu hoch ist. Es können auch Gemische der obengenannten Polymere eingesetzt

werden. Insbesondere die Kombination von niedrig- und hochmolekularen Produkten hat besondere Vorteile in Bezug auf die Endviskosität der Klebstoff-Formulierung. Als Beispiele für geeignete Polymere auf Basis Vinylacetat seien genannt: die Mowilith-Typen 20, 30, und 60, die Vinnapas-Typen B1,5, B100, B17, B5, B500/20VL, B60, UW 10, UW1, UW30, UW4 und UW50. Als Beispiele für geeignete Polymere auf Basis Acrylat seien genannt: Acronal 4F und die Laromer-Typen 8912, PE55F und PO33F. Als Beispiele für geeignete Polymere auf Basis Methacrylat seien genannt: Elvacite 2042, die Neocryl-Typen B 724, B999 731, B 735, B 811, B 813, B 817 und B722, die Plexidon MW 134, die Plexigum-Typen M 825, M 527, N 742, N 80, P 24, P 28 und PQ 610. Als Beispiel für geeignete Polymere auf Basis Vinylether sei genannt: Lutonal A25. Zur Verdickung können auch Cellulosederivate und Kieselgel verwendet werden. Besonders hervorzuheben ist der Zusatz von Polycyanacrylaten.

Die erfindungsgemäße polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung kann vorzugsweise einen oder mehrere antimikrobielle Wirkstoffe in einer Menge von üblicherweise 0,0001 bis 3 Gew.%, vorzugsweise 0,0001 bis 2 Gew.%, insbesondere 0,0002 bis 1 Gew.%, besonders bevorzugt 0,0002 bis 0,2 Gew.%, äußerst bevorzugt 0,0003 bis 0,1 Gew.%, jeweils bezogen auf die Gesamtmenge der polymerisierbaren Klebstoffzusammensetzung, enthalten.

Antimikrobielle Wirkstoffe unterscheidet man je nach antimikrobiellem Spektrum und Wirkungsmechanismus zwischen Bakteriostatika und Bakteriziden, Fungistatika und Fungiziden usw. Wichtige Stoffe aus diesen Gruppen sind beispielsweise Benzalkoniumchloride, Alkylarylsulfonate, Halogenphenole und Phenolmercuriacetat. Die Begriffe antimikrobielle Wirkung und antimikrobieller Wirkstoff haben im Rahmen der erfindungsgemäßen Lehre die fachübliche Bedeutung. Geeignete antimikrobielle Wirkstoffe sind vorzugsweise ausgewählt aus den Gruppen der Alkohole, Amine, Aldehyde, antimikrobiellen Säuren bzw. deren Salze, Carbonsäureester, Säureamide, Phenole, Phenolderivate, Diphenyle, Diphenylalkane, Harnstoffderivate, Sauerstoff-, Stickstoff-acetale sowie -formale, Benzamidine, Isothiazoline, Phthalimidderivate, Pyridinderivate, antimikrobiellen oberflächenaktiven Verbindungen, Guanidine, antimikrobiellen amphoteren Verbindungen, Chinoline, 1,2-Dibrom-2,4-di-cyanobutan, Iodo-2-propyl-butyl-carbamat, Iod, Iodophore, Peroxoverbindungen, Halogenverbindungen sowie beliebigen Gemischen der voranstehenden.

Der antimikrobielle Wirkstoff ist dabei bevorzugt ausgewählt aus Undecylensäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Dihydracetsäure, o-Phenylphenol, N-Methylmorpholin-aceto-nitril (MMA), 2-Benzyl-4-chlorphenol, 2,2'-Methylen-bis-(6-brom-4-chlorphenol), 4,4'-Di-chlor-2'-hydroxydiphenylether (Dichlosan), 2,4,4'-Trichlor-2'-hydroxydiphenylether (Trichlosan), Chlorhexidin, N-(4-Chlorphenyl)-N-(3,4-dichlorphenyl)-harnstoff, N,N'-(1,10-decan-diyldi-1-pyridinyl-4-yliden)-bis-(1-octanamin)-dihydrochlorid, N,N'-Bis-(4-chlorphenyl)-3,12-diimino-2,4,11,13-tetraaza-tetradecandiimidamid, Glucoprotaminen, antimikrobiellen oberflächenaktiven quaternären Verbindungen, Guanidinen

einschließlich den Bi- und Polyguani-dinen, wie beispielsweise 1,6-Bis-(2-ethylhexyl-biguanido-hexan)-dihydrochlorid, 1,6-Di-(N1,N1'-phenyldiguanido-N5,N5')-hexan-tetrahydrochlorid, 1,6-Di-(N1,N1'-phenyl-N1,N1'-methylbiguanido-N5,N5')-hexan-dihydrochlorid, 1,6-Di-(N1,N1'-o-chlorophenyldiguanido-N5,N5')-hexan-dihydrochlorid, 1,6-Di-(N1,N1'-2,6-dichlorophenyldiguanido-N5,N5')-hexan-dihydrochlorid, 1,6-Di-[N1,N1'-beta-(p-methoxyphenyl) diguanido-N5,N5']-hexan-dihydrochlorid, 1,6-Di-(N1,N1'-alpha-methyl-beta-phenyldiguanido-N5,N5')-hexan-dihydrochlorid, 1,6-Di-(N1,N1'-p-nitrophenyldiguanido-N5,N5')-hexan-dihydrochlorid, omega:omega-Di-(N1,N1'-phenyldiguanido-N5,N5')-di-n-propylether-dihydrochlorid, omega:omega'-Di-(N1,N1'-p-chlorophenyldiguanido-N5,N5')-di-n-propylether-tetrahydrochlorid, 1,6-Di-(N1,N1'-2,4-dichlorophenyldiguanido-N5,N5')-hexan-tetrahydrochlorid, 1,6-Di-(N1,N1'-p-methylphenyldiguanido-N5,N5')-hexan-dihydrochlorid, 1,6-Di-(N1,N1'-2,4,5-trichlorophenyldiguanido-N5,N5')-hexan-tetrahydrochlorid, 1,6-Di-[N1,N1'-alpha-(p-chlorophenyl) ethyldiguanido-N5,N5'] hexan-dihydrochlorid, omega:omega-Di-(N1,N1'-p-chlorophenyldiguanido-N5,N5')-m-xylene-dihydrochlorid, 1,12-Di-(N1,N1'-p-chlorophenyldiguanido-N5,N5')-dodecan-dihydrochlorid, 1,10-Di-(N1,N1'-phenyldiguanido-N5,N5')-decan-tetrahydrochlorid, 1,12-Di-(N1,N1'-phenyldiguanido-N5,N5')-dodecan-tetrahydrochlorid, 1,6-Di-(N1,N1'-o-chlorophenyldiguanido-N5,N5') hexan-dihydrochlorid, 1,6-Di-(N1,N1'-o-chlorophenyldiguanido-N5,N5') hexan-tetrahydrochlorid, Ethylen-bis-(1-tolyl-biguanid), Ethylen-bis-(p-tolyl-biguanide), Ethylen-bis-(3,5-dimethylphenylbiguanid), Ethylen-bis-(p-tert-amylphenylbiguanid), Ethylen-bis-(nonylphenylbiguanid), Ethylen-bis-(phenylbiguanid), Ethylen-bis-(N-butylphenylbiguanid), Ethylen-bis-(2,5-diethoxyphenylbiguanid), Ethylen-bis-(2,4-dimethylphenylbiguanid), Ethylen-bis-(o-diphenylbiguanid), Ethylen-bis-(mixed amyl naphthylbiguanid), N-Butyl-ethylen-bis-(phenylbiguanid), Trimethylen-bis-(o-tolylbiguanid), N-Butyl-trimethyl-bis-(phenylbiguanide) und die entsprechenden Salze wie Acetate, Gluconate, Hydrochloride, Hydrobromide, Citrate, Bisulfite, Fluoride, Polymaleate, N-Cocosalkylsarcosinate, Phosphite, Hypophosphite, Perfluorooctanoate, Silicate, Sorbate, Salicylate, Maleate, Tartrate, Fumarate, Ethylendiamintetraacetate, Iminodiacetate, Cinnamate, Thiocyanate, Arginate, Pyromellitate, Tetracarboxybutyrate, Benzoate, Glutarate, Monofluorophosphate, Perfluorpropionate sowie beliebige Mischungen davon. Weiterhin eignen sich halogenierte Xylol- und Kresolderivate, wie p-Chlormetakresol oder p-Chlormetaxylo, sowie natürliche antimikrobielle Wirkstoffe pflanzlicher Herkunft (z.B. aus Gewürzen oder Kräutern), tierischer sowie mikrobieller Herkunft. Vorzugsweise können antimikrobiell wirkende oberflächenaktive quaternäre Verbindungen, ein natürlicher antimikrobieller Wirkstoff pflanzlicher Herkunft und/oder ein natürlicher antimikrobieller Wirkstoff tierischer Herkunft, äußerst bevorzugt mindestens ein natürlicher antimikrobieller Wirkstoff pflanzlicher Herkunft aus der Gruppe, umfassend Coffein, Theobromin und Theophyllin sowie etherische Öle wie Eugenol, Thymol und Geraniol, und/ oder mindestens ein natürlicher antimikrobieller Wirkstoff tierischer Herkunft aus der Gruppe, umfassend Enzyme wie Eiweiß aus Milch, Lysozym und Lactoperoxidase, und/ oder mindestens eine antimikrobiell wirkende oberflächenaktive quaternäre Verbindung mit einer Ammonium-, Sulfonium-, Phosphonium-, Iodonium- oder Arsoniumgruppe, Peroxoverbindungen und Chlorverbindungen eingesetzt werden. Auch Stoffe

mikrobieller Herkunft, sogenannte Bakteriozine, können eingesetzt werden. Vorzugsweise finden Glycin, Glycinderivate, Formaldehyd, Verbindungen, die leicht Formaldehyd abspalten, Ameisensäure und Peroxide Verwendung.

Als antimikrobielle Wirkstoffe sind auch besonders quaternäre Ammoniumverbindungen (QAV) bevorzugt. Die quaternären Ammoniumverbindungen (QAV) weisen die allgemeine Formel $(R_1)(R_2)(R_3)(R_4) N^+ X^-$ auf, in der R_1 bis R_4 gleiche oder verschiedene C1-C22-Alkylreste, C7-C28-Aralkylreste oder heterozyklische Reste, wobei zwei oder im Falle einer aromatischen Einbindung wie im Pyridin sogar drei Reste gemeinsam mit dem Stickstoffatom den Heterozyklus, zum Beispiel eine Pyridinium- oder Imidazoliumverbindung, bilden, darstellen und X^- Halogenidionen, Sulfationen, Hydroxidionen oder ähnliche Anionen sind. Für eine optimale antimikrobielle Wirkung weist vorzugsweise wenigstens einer der Reste eine Kettenlänge von 8 bis 18, insbesondere 12 bis 16, C-Atomen auf.

QAV sind durch Umsetzung tertiärer Amine mit Alkylierungsmitteln, wie zum Beispiel Methylchlorid, Benzylchlorid, Dimethylsulfat, Dodecylbromid, aber auch Ethylenoxid herstellbar. Die Alkylierung von tertiären Aminen mit einem langen Alkyl-Rest und zwei Methyl-Gruppen gelingt besonders leicht, auch die Quaternierung von tertiären Aminen mit zwei langen Resten und einer Methyl-Gruppe kann mit Hilfe von Methylchlorid unter milden Bedingungen durchgeführt werden. Amine, die über drei lange Alkyl-Reste oder Hydroxy-substituierte Alkyl-Reste verfügen, sind wenig reaktiv und werden bevorzugt mit Dimethylsulfat quaterniert.

Geeignete QAV sind beispielweise Benzalkoniumchlorid (N-Alkyl-N,N-dimethyl-benzylammoniumchlorid, CAS No. 8001-54-5), Benzalkon B (m,p-Dichlorbenzyl-dimethyl-C12-alkylammoniumchlorid, CAS No. 58390-78-6), Benzoxoniumchlorid (Benzyl-dodecyl-bis-(2-hydroxyethyl)-ammoniumchlorid), Cetrimoniumbromid (N-Hexadecyl-N,N-trimethyl-ammoniumbromid, CAS No. 57-09-0), Benzetoniumchlorid (N,N-Dimethyl-N-[2-[2-[p-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxy]ethoxy]ethyl]-benzylammoniumchlorid, CAS No. 121-54-0), Dialkyldimethylammoniumchloride wie Di-n-decyl-dimethyl-ammoniumchlorid (CAS No. 7173-51-5-5), Didecyl-dimethylammoniumbromid (CAS No. 2390-68-3), Dioctyl-dimethyl-ammoniumchlorid 1-Cetylpyridiniumchlorid (CAS No. 123-03-5) und Thiazoliniodid (CAS No. 15764-48-1) sowie deren Mischungen. Besonders bevorzugte QAV sind die Benzalkoniumchloride mit C8-C18-Alkylresten, insbesondere C12-C14-Alkyl-benzyl-dimethyl-ammoniumchlorid.

Benzalkoniumhalogenide und/oder substituierte Benzalkoniumhalogenide sind beispielsweise kommerziell erhältlich als Barquat® ex Lonza, Marquat® ex Mason, Variquat® ex Witco/ Sherex und Hyamine® ex Lonza, sowie Bardac® ex Lonza. Weitere kommerziell erhältliche antimikrobielle

Wirkstoffe sind N-(3-Chlorallyl)-hexaminiumchlorid wie Dowicide® und Dowicil® ex Dow, Benzethoniumchlorid wie Hyamine® 1622 ex Rohm & Haas, Methylbenzethoniumchlorid wie Hyamine® 10X ex Rohm & Haas, Cetylpyridiniumchlorid wie Cepacolchlorid ex Merrell Labs.

Geeignete Thixotropiermittel sind dem Fachmann bekannt und schließen Folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt, nämlich Silicagele, wie diejenigen, die mit Silylisocyanat behandelt wurden. Beispiele für geeignete Thixotropiermittel sind z.B. im US-Patent Nr. 4,720,513 offenbart.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann die erfindungsgemäße polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung einen oder mehrere hautpflegende Aktivstoffe enthalten. Hautpflegende Aktivstoffe können insbesondere solche Mittel sein, welche der Haut einen sensorischen Vorteil verleihen, z.B. indem sie Lipide und/oder Feuchthaltefaktoren zuführen und somit die Heilung der betroffenen Gewebepartie unterstützen.

Hautpflegende Aktivstoffe sind dem Fachmann bekannt und können bevorzugt aus folgenden Substanzgruppen oder aus Mischungen folgender Substanzgruppen ausgewählt werden, ohne sich allerdings auf diese zu beschränken:

- a) Wachse wie beispielsweise Carnauba, Spermaceti, Bienenwachs, Lanolin und/oder Derivate derselben und andere.
- b) Hydrophobe Pflanzenextrakte
- c) Kohlenwasserstoffe wie beispielsweise Squalene und/oder Squalane
- d) Höhere Fettsäuren, vorzugsweise solche mit wenigstens 12 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Laurinsäure, Stearinsäure, Behensäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Isostearinsäure und/oder mehrfach ungesättigte Fettsäuren und andere.
- e) Höhere Fettalkohole, vorzugsweise solche mit wenigstens 12 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Laurylalkohol, Cetylalkohol, Stearylalkohol, Oleylalkohol, Behenylalkohol, Cholesterol und/oder 2-Hexadecanol und andere.
- f) Ester, vorzugsweise solche wie Cetyloctanoate, Lauryllactate, Myristyllactate, Cetyllactate, Isopropylmyristate, Myristylmyristate, Isopropylpalmitate, Isopropyladipate, Butylstearate, Decyloleate, Cholesterolisostearate, Glycerolmonostearate, Glyceroldistearate, Glyceroltristearate, Alkylactate, Alkylcitrate und/oder Alkyltartrate und andere.
- g) Lipide wie beispielsweise Cholesterol, Ceramide und/oder Saccharoseester und andere.
- h) Vitamine wie beispielsweise die Vitamine A und E, Vitaminalkylester, einschließlich Vitamin C Alkylester und andere.
- i) Sonnenschutzmittel
- j) Phospholipide
- k) Derivate von alpha-Hydroxysäuren

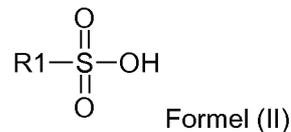
- l) Germizide für den kosmetischen Gebrauch, sowohl synthetische wie beispielsweise Salicylsäure und/oder andere als auch natürliche wie beispielsweise Neemöl und/oder andere.
- m) Silikone

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform kann die polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung als weitere Komponente Parfüms enthalten. Geeignete Parfüms sind dem Fachmann bekannt

In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen polymerisierbaren Klebstoffzusammensetzung kann außerdem zumindest ein biokompatibles Mittel enthalten sein, das wirksam ist, die Konzentrationslevel an aktivem Formaldehyd, das während des biologischen Abbaus des Polymers in vivo produziert wird, zu reduzieren (hierin auch als „Mittel zum Reduzieren der Formaldehydkonzentration“ bezeichnet). Die Menge wird vom Typ des Mittels zum Reduzieren der aktiven Formaldehydkonzentration abhängen und kann von einem Fachmann leicht ohne übermäßiges Experimentieren bestimmt werden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Cyanacrylatkomponente, wobei die folgenden Schritte in der angegebenen Reihenfolge ausgeführt werden:

- (a) Thermisches Cracken eines Cyanacrylat-Präpolymers in Gegenwart mindestens einer anorganischen Säure als primärer anionischer Polymerisationsinhibitor und mindestens einer organischen Sulfonsäure als sekundärer anionischer Polymerisationsinhibitor, wobei die genannte Sulfonsäure durch die generelle Formel (II)



beschrieben wird und R1 für eine unsubstituierte oder eine mono-, di-, tri-, tetra- oder penta-substituierte Arylgruppe steht.

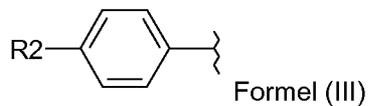
- (b) Abtrennung der erhaltenen vorzugsweise monomeren Cyanacrylats gemäß Formel (I) vom anionischen Polymerisationsinhibitor durch ein geeignetes physikalisches Verfahren, wobei der Siedepunkt des erhaltenen vorzugsweise monomeren Cyanacrylats unterhalb des Siedepunktes des mindestens einen sekundären anionischen Polymerisationsinhibitors liegt und die Trennung des erhaltenen vorzugsweise monomeren Cyanacrylats gemäß Formel (I) vom anionischen Polymerisationsinhibitor bei Normal- oder reduziertem Druck durch Destillation erfolgt.

Als maßgebliche Siedepunkte sind in diesem Zusammenhang vorzugsweise die Siedepunkte der einzelnen Komponenten bei Normaldruck anzusehen.

Durch die gezielte Abstimmung der Siedepunkte wird die Effizienz des Destillationsprozesses erhöht, da der eingesetzte Polymerisationsinhibitor auf diese Weise viel effektiver von dem jeweiligen Cyanacrylat abgetrennt werden kann. Die Überstabilisierung der polymerisierbaren Klebstoffzusammensetzung im Bezug auf ihre Polymerisationseigenschaften wird so vermieden, da die Restkonzentration der organischen Säure im erhaltenen Monomer wesentlich geringer ist, als dies bei herkömmlichen Verfahren der Fall ist. Direkt vor der Anwendung auszuführende Reinigungsschritte der polymerisierbaren Klebstoffzusammensetzung sind daher ebenso wenig erforderlich, wie der Zusatz von Polymerisationsinitiatoren oder Promotoren als Additive.

Unter dem Begriff „Cyanacrylat-Präpolymer“ wird im Sinne der Erfindung vorzugsweise das Produkt der Umsetzung eines Cyanacetatderivats mit Formaldehyd, vorzugsweise in Gegenwart eines basischen Katalysators verstanden. Im Zuge der genannten Umsetzung werden Cyanacrylat-Präpolymere unterschiedlicher Kettenlänge und unterschiedlicher Molekulargewichte gebildet, die einer thermischen Depolymerisation zugänglich sind.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des genannten Verfahrens wird R1 in Formel (II) durch die generelle Formel (III) beschrieben, wobei R2 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, ein substituiertes Heteroatom, eine substituierte oder unsubstituierte, geradkettige, verzweigte oder zyklische Alkylkette, die 1 bis 10 C-Atomen umfasst, oder eine aromatische Gruppe und/oder Acylgruppe beinhaltet.



Als Heteroatom sind dabei alle Atome zu verstehen, bei denen es sich nicht um Kohlenstoff oder Wasserstoff handelt.

Vorzugsweise steht R2 für eine Methyl-, Methoxy-, Ethyl-, Ethoxy-, *n*-Propyl-, *i*-Propyl- oder *n*-Butylgruppe, insbesondere für eine Methylgruppe.

Der primäre anionische Polymerisationsinhibitor kann vorzugsweise eine Oxo-, Halogen- oder Lewissäure oder eine Kombination der genannten Säuren sein. Besonders bevorzugte Ausführungsbeispiele beinhalten, ohne sich allerdings auf diese zu beschränken, Schwefeldioxid (SO₂), Bortrifluorid (BF₃), Distickstoffmonoxid (N₂O), Fluorwasserstoff (HF), Chlorwasserstoffsäure (HCl), Schwefelsäure (H₂SO₄), Phosphorsäure (H₃PO₄), Perchlorsäure (HClO₄) oder Phosphorpentoxid (P₂O₅) oder Kombinationen der genannten Säuren.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt die mindestens eine anorganische Säure als primärer anionische Polymerisationsinhibitor beim thermischen Cracken des Cyanacrylat-Präpolymers in einer Konzentration von 800 bis 35000 ppm,

insbesondere in einer Konzentration von 2000 bis 34000 ppm und überaus bevorzugt in einer Konzentration von 29000 bis 33000 ppm vor.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt die mindestens eine erfindungsgemäße, organische Sulfonsäure als sekundärer anionische Polymerisationsinhibitor beim thermischen Cracken des Cyanacrylat-Präpolymers in einer Konzentration von 10 bis 2000 ppm, insbesondere in einer Konzentration von 100 bis 1000 ppm und überaus bevorzugt in einer Konzentration von 500 bis 800 ppm in vor.

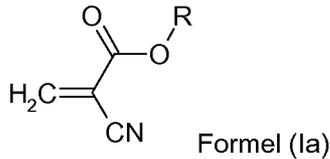
In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens beträgt die Restkonzentration des sekundären anionischen Polymerisationsinhibitors im erhaltenen vorzugsweise monomeren Cyanacrylats der allgemeinen Formel (I) oder in einer Mischung verschiedener Cyanacrylate der allgemeinen Formel (I) weniger als 150 ppm, bevorzugt weniger als 140 ppm, 130 ppm, 120 ppm, 110 ppm, 100 ppm, besonders bevorzugt weniger als 90 ppm, 80 ppm, 70 ppm, 60 ppm, 50 ppm, ganz besonders bevorzugt weniger als 40 ppm, 30 ppm, 20 ppm und überaus bevorzugt weniger als 10 ppm.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist eine erfindungsgemäße, polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung zur topischen und/oder inneren Anwendung an Säugetieren, insbesondere zur medizinischen Anwendung an deren Gewebe, sowie die Verwendung der erfindungsgemäßen polymerisierbaren Klebstoffzusammensetzung zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur topischen und/oder inneren Anwendung an Säugetieren, insbesondere zur medizinischen Anwendung an deren Gewebe.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung handelt es sich bei dem genannten Gewebe um menschliche Haut und/oder es handelt sich bei dem genannten Gewebe um chirurgisch geschnittenes oder traumatisch gerissenes Gewebe, wobei die erfindungsgemäße polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung vorzugsweise aufgebracht wird, um eine Wunde zu schließen oder zu bedecken.

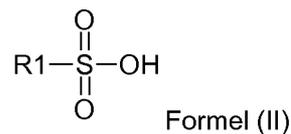
Die erfindungsgemäße polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung kann ungeachtet ihrer an sich vorhandenen bakteriostatischen Wirkung in einer besonderen Ausführungsform der Erfindung direkt nach der Produktion und/oder nach dem Verpacken durch eine Methode beispielhaft ausgewählt aus Hitze, Ultrafiltration und Bestrahlung oder durch eine Kombinationen der genannten Methoden sterilisiert werden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (Ia),



wobei R eine substituierte oder unsubstituierte, geradkettige, verzweigte oder zyklische Alkylgruppe ist, die 5 bis 18 C-Atome umfasst und/oder eine aromatische Gruppe oder Acylgruppe beinhaltet, umfassend die Schritte:

(a) Thermisches Cracken eines Cyanacrylat-Präpolymers in Gegenwart mindestens einer anorganischen Säure als primärer anionischer Polymerisationsinhibitor und mindestens einer organischen Sulfonsäure als sekundärer anionischer Polymerisationsinhibitor, wobei die genannte Sulfonsäure durch die generelle Formel (II)



beschrieben wird und R1 für eine unsubstituierte oder eine mono-, di-, tri-, tetra- oder penta-substituierte Arylgruppe steht.

(b) Abtrennung der erhaltenen vorzugsweise monomeren Verbindung der allgemeinen Formel (Ia) vom primären und sekundären anionischen Polymerisationsinhibitor durch Destillation, wobei die Destillation bei Normal- oder reduziertem Druck durchgeführt wird.

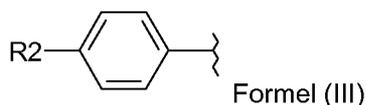
Unter dem Begriff „Cyanacrylat-Präpolymer“ wird im Sinne der Erfindung vorzugsweise das Produkt der Umsetzung eines Cyanacetatderivats mit Formaldehyd, vorzugsweise in Gegenwart eines basischen Katalysators verstanden. Im Zuge der genannten Umsetzung werden Cyanacrylat-Präpolymere unterschiedlicher Kettenlänge und unterschiedlicher Molekulargewichte gebildet, die einer thermischen Depolymerisation zugänglich sind.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) beinhalten, ohne sich auf diese zu beschränken, *n*-pentyl-2-cyanacrylat, *iso*-pentyl-2-cyanacrylat (wie 1-pentyl, 2-pentyl und 3-pentyl), cyclopentyl-2-cyanacrylat, *n*-hexyl-2-cyanacrylat, *iso*-hexyl-2-cyanacrylat (wie 1-hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl und 4-hexyl), cyclohexyl-2-cyanacrylat, *n*-heptyl-2-cyanacrylat, *iso*-heptyl-2-cyanacrylat (wie 1-heptyl, 2-heptyl, 3-heptyl und 4-heptyl), cycloheptyl-2-cyanacrylat, *n*-octyl-2-cyanacrylat, 1-octyl-2-cyanacrylat, 2-octyl-2-cyanacrylat, 3-octyl-2-cyanacrylat, 4-octyl-2-cyanacrylat decyl-2-cyanacrylat, dodecyl-2-cyanacrylat. Besonders bevorzugte Cyanacrylate der allgemeinen Formel (Ia) sind *n*-octyl-2-cyanacrylat oder 2-octyl-2-cyanacrylat. Bevorzugt sind ebenfalls Mischungen der genannten Cyanacrylate

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung liegen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) im Wesentlichen in monomerer Form vor, d.h. der Anteil der

korrespondierenden Polymere und/oder Oligomere beträgt weniger als 5 Gew.%, bevorzugt weniger als 1 Gew.% und überaus bevorzugt weniger als 0,1 Gew.%, jeweils bezogen auf die Gesamtmenge der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia).

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des genannten Verfahrens wird R1 in Formel (II) durch die generelle Formel (III) beschrieben, wobei R2 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, ein substituiertes Heteroatom, eine substituierte oder unsubstituierte, geradkettige, verzweigte oder zyklische Alkylkette, die 1 bis 10 C-Atomen umfasst, oder eine aromatische Gruppe und/oder Acylgruppe beinhaltet.



Als Heteroatom sind dabei alle Atome zu verstehen, bei denen es sich nicht um Kohlenstoff oder Wasserstoff handelt.

Vorzugsweise steht R2 für eine Methyl-, Methoxy-, Ethyl-, Ethoxy-, *n*-Propyl-, *i*-Propyl- oder *n*-Butylgruppe und insbesondere für eine Methylgruppe.

Der primäre anionische Polymerisationsinhibitor kann vorzugsweise eine Oxo-, Halogen- oder Lewisäure oder eine Kombination der genannten Säuren sein. Besonders bevorzugte Ausführungsbeispiele beinhalten, ohne sich allerdings auf diese zu beschränken, Schwefeldioxid (SO₂), Bortrifluorid (BF₃), Distickstoffmonoxid (N₂O), Fluorwasserstoff (HF), Chlorwasserstoffsäure (HCl), Schwefelsäure (H₂SO₄), Phosphorsäure (H₃PO₄), Perchlorsäure (HClO₄) oder Phosphorpentoxid (P₂O₅) oder Kombinationen der genannten Säuren.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt die mindestens eine anorganische Säure als primärer anionischer Polymerisationsinhibitor beim thermischen Cracken des Cyanacrylat-Präpolymers in einer Konzentration von 800 bis 35000 ppm, insbesondere in einer Konzentration von 2000 bis 34000 ppm und überaus bevorzugt in einer Konzentration von 29000 bis 33000 ppm vor.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt die mindestens eine erfindungsgemäße, organische Sulfonsäure als sekundärer anionischer Polymerisationsinhibitor beim thermischen Cracken des Cyanacrylat-Präpolymers in einer Konzentration von 10 bis 2000 ppm, insbesondere in einer Konzentration von 100 bis 1000 ppm und überaus bevorzugt in einer Konzentration von 500 bis 800 ppm in vor.

Weiterhin ist bevorzugt, dass bei der Abtrennung der erhaltenen vorzugsweise monomeren Verbindung der allgemeinen Formel (Ia) vom anionischen Polymerisationsinhibitor durch Destillation

der Siedepunkt der erhaltenen vorzugsweise monomeren Verbindung der allgemeinen Formel (Ia) unterhalb des Siedepunktes des sekundären anionischen Polymerisationsinhibitors liegt.

Als maßgebliche Siedepunkte sind in diesem Zusammenhang die Siedepunkte bei Normaldruck anzusehen.

Durch die gezielte Abstimmung der Siedepunkte wird die Effizienz des Destillationsprozesses erhöht, da der eingesetzte sekundäre anionische Polymerisationsinhibitor auf diese Weise viel effektiver von der jeweils erhaltenen vorzugsweise monomeren Verbindung der allgemeinen Formel (Ia) abgetrennt werden kann. Eine Überstabilisierung der vorzugsweise monomeren Verbindung der allgemeinen Formel (Ia) wird vermieden, da die Restkonzentration des erfindungsgemäßen sekundären anionischen Polymerisationsinhibitors in der vorzugsweise monomeren Verbindung der allgemeinen Formel (Ia) wesentlich geringer ist, als dies bei herkömmlichen Verfahren der Fall ist.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens beträgt die Restkonzentration der mindestens einen erfindungsgemäßen, organischen Sulfonsäure als sekundärer anionischer Polymerisationsinhibitor in der erhaltenen vorzugsweise monomeren Verbindung der allgemeinen Formel (Ia) oder in einer Mischung verschiedener Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) weniger als 150 ppm, bevorzugt weniger als 140 ppm, 130 ppm, 120 ppm, 110 ppm, 100 ppm, besonders bevorzugt weniger als 90 ppm, 80 ppm, 70 ppm, 60 ppm, 50 ppm, ganz besonders bevorzugt weniger als 40 ppm, 30 ppm, 20 ppm und überaus bevorzugt weniger als 10 ppm.

Die Aushärtung der erhaltenen vorzugsweise monomeren Verbindung der allgemeinen Formel (Ia) auf einer ABS Oberfläche erfolgt, in einer überaus bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens, ohne den Zusatz eines Polymerisationsinitiators bzw. Polymerisationsbeschleunigers in weniger als 80 s, vorzugsweise in höchstens 50 s, überaus bevorzugt in höchstens 25 s und ganz besonders bevorzugt in höchstens 15 s.

Die Bestimmung des Zeitpunktes der Aushärtung erfolgt dabei nach dem oben beschriebenen Verfahren.

Die Haftscherfestigkeit der erhaltenen vorzugsweise monomeren Verbindung der allgemeinen Formel (Ia) auf Nylon beträgt nach der Aushärtung des genannten Cyanacrylats, in einer überaus bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens mindestens 1.6 N/mm^2 , besonders bevorzugt mindestens 1.8 N/mm^2 und ganz besonders bevorzugt mindestens 2.0 N/mm^2 .

Die Bestimmung der Haftscherfestigkeit erfolgt dabei nach dem oben beschriebenen Verfahren.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1:

2-Octylcyanacetat wird mit einer äquimolaren Menge an Formaldehyd in Gegenwart eines basischen Katalysators umgesetzt. Nachdem die Kondensationsreaktion beendet ist, wird das Lösungsmittel entfernt und Phosphorsäure und *p*-Toluolsulfonsäure zugesetzt. Anschließend erfolgt die thermische Depolymerisation des Präpolymers, wobei das Auffanggefäß eine Stammlösung an Schwefelsäure enthält. Das monomere Rohprodukt wird zusätzlich durch die Zugabe von Butylhydroxyanisol (BHA) und BF_3 aus einer Stammlösung von $\text{BF}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ stabilisiert und anschließend durch Destillation gereinigt, wobei im Auffanggefäß eine Stabilisierung des Monomers mit einer geeigneten Menge an SO_2 und BHA erfolgt. Man erhält 2-Octylcyanacrylat in hoher Reinheit, das auf einer ABS Oberfläche unter den genannten Bedingungen in 45 s aushärtet und dessen Haftscherfestigkeit unter den genannten Bedingungen auf 2.3 N/mm^2 beträgt.

Vergleichsbeispiel 2 zeigt die Änderung der Klebstoffeigenschaften bei Verwendung von Methansulfonsäure als vergleichsweise flüchtiger sekundärer anionischer Polymerisationsinhibitor unter ansonsten identischen Bedingungen:

Vergleichsbeispiel 2

2-Octylcyanacetat wird mit einer äquimolaren Menge an Formaldehyd in Gegenwart eines basischen Katalysators umgesetzt. Nachdem die Kondensationsreaktion beendet ist, wird das Lösungsmittel entfernt und Phosphorsäure und Methansulfonsäure zugesetzt. Anschließend erfolgt die thermische Depolymerisation des Präpolymers, wobei das Auffanggefäß eine Stammlösung an Methansulfonsäure enthält. Das monomere Rohprodukt wird zusätzlich durch die Zugabe von Butylhydroxyanisol (BHA) und BF_3 aus einer Stammlösung von $\text{BF}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ stabilisiert und anschließend durch Destillation gereinigt, wobei im Auffanggefäß eine Stabilisierung des Monomers mit einer geeigneten Menge an SO_2 und BHA erfolgt. Man erhält 2-Octylcyanacrylat, das auf einer ABS Oberfläche unter den genannten Bedingungen in 120 s aushärtet und dessen Haftscherfestigkeit auf Nylon unter den genannten Bedingungen 0.34 N/mm^2 beträgt.

Beispiel 3

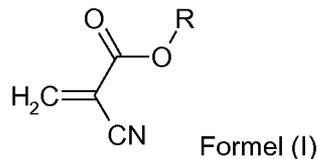
Beispiel 3 zeigt die physikalischen Eigenschaften einiger Cyanacrylatkomponenten, die in einem zum Beispiel 1 analogen Verfahren dargestellt wurden.

Gewichtsanteil^[1] CA^[2] [%]	Haftscher- festigkeit^[3] Nylon [N/mm²]	Haftscher- festigkeit^[4] Nylon [N/mm²]	Aushärtzeit^[5] ABS [s]	Aushärtzeit^[6] ABS [s]
93% 2-Octyl-CA 6% <i>n</i> -Butyl-CA	1.72	2.06	45	50
98% 2-Octyl-CA	1.93	1.82	45	75
99% 2-Octyl-CA	2.57	2.01	15	35

[1] Bezogen auf die Gesamtmenge der Cyanacrylatkomponente; [2] Cyanacrylate (CA) gemäß Formel (I); [3] Haftscherfestigkeit einer NICHT-STERILEN Cyanacrylatkomponente; [4] Haftscherfestigkeit einer STERILEN Cyanacrylatkomponente; [5] Aushärtzeit einer NICHT-STERILEN Cyanacrylatkomponente; [6] Aushärtzeit einer STERILEN Cyanacrylatkomponente. Die Bestimmung der haftscherfestigkeit und der Aushärtzeit erfolgt unter den genannten bedingungen.

Patentansprüche

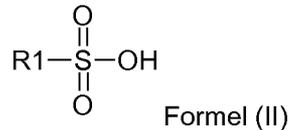
- (1) Eine Cyanacrylatkomponente zur Anwendung in Klebstoffen, dadurch gekennzeichnet, dass die Cyanacrylatkomponente ein Cyanacrylat gemäß Formel (I) oder eine Mischung eines Cyanacrylats gemäß Formel (I) mit weiteren Cyanacrylaten gemäß Formel (I) enthält und die Aushärtung der sterilen oder nicht-sterilen Cyanacrylatkomponente ohne Zusatz eines Polymerisationsinitiators bzw. Polymerisationsbeschleunigers auf einer ABS Oberfläche, bestimmt durch Anwendung einer Zugkraft von 1 kg für mindestens 5s, in weniger als 80 s erfolgt, wobei der Anteil an Cyanacrylat gemäß Formel (I) mindestens 90 Gew.% bezogen auf die Gesamtmenge der Cyanacrylatkomponente ausmacht und R eine substituierte oder unsubstituierte, geradkettige, verzweigte oder zyklische Alkylgruppe ist, die 5 bis 18 C-Atome umfasst und/oder eine aromatische Gruppe oder Acylgruppe beinhaltet.



- (2) Sterile Cyanacrylatkomponente nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Aushärtung auf einer ABS Oberfläche, bestimmt durch Anwendung einer Zugkraft von 1 kg für mindestens 5 s, in höchstens 75 s, vorzugsweise in höchstens 50 s, besonders bevorzugt in höchstens 35 s erfolgt.
- (3) Nicht-sterile Cyanacrylatkomponente nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Aushärtung auf einer ABS Oberfläche, bestimmt durch Anwendung einer Zugkraft von 1 kg für mindestens 5 s, in höchstens 50 s, vorzugsweise in höchstens 25 s, besonders bevorzugt in höchstens 15 s erfolgt.
- (4) Sterile Cyanacrylatkomponente nach mindestens einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Haftscherfestigkeit der Cyanacrylatkomponente bei Anwendung einer Zugkraft parallel zur Bindungsfläche und zur Hauptachse der Probe auf Nylon mindestens 1.6 N/mm², vorzugsweise mindestens 1.8 N/mm², besonders bevorzugt mindestens 2.0 N/mm² beträgt.
- (5) Nicht-sterile Cyanacrylatkomponente nach mindestens einem der Ansprüche 1 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Haftscherfestigkeit der Cyanacrylatkomponente bei Anwendung einer Zugkraft parallel zur Bindungsfläche und zur Hauptachse der Probe auf Nylon mindestens 1.6 N/mm², vorzugsweise mindestens 1.9 N/mm², besonders bevorzugt mindestens 2.5 N/mm² beträgt.
- (6) Cyanacrylatkomponente nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass R aus folgenden Gruppen ausgewählt wird: *n*-pentyl, *iso*-pentyl, cyclopentyl, *n*-hexyl, *iso*-hexyl, cyclohexyl, *n*-heptyl, *iso*-heptyl, cycloheptyl, *n*-octyl, 1-octyl, 2-octyl,

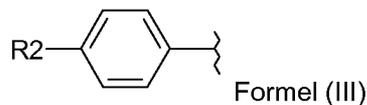
3-octyl, 4-octyl, decyl und dodecyl. .

- (7) Polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung, die als mindestens einen Bestandteil eine Cyanacrylatkomponente gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 enthält.
- (8) Polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung als primären anionischen Polymerisationsinhibitor mindestens eine anorganische Säure und als sekundären Polymerisationsinhibitor mindestens eine organische Sulfonsäure enthält, wobei die genannte Sulfonsäure durch die generelle Formel (II)



beschrieben wird und R1 für eine unsubstituierte oder eine mono-, di-, tri-, tetra- oder penta-substituierte Arylgruppe steht.

- (9) Polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der primäre anionische Polymerisationsinhibitor eine Oxo-, Halogen- oder Lewissäure oder eine Kombination der genannten Säuren ist.
- (10) Polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass der primäre anionische Polymerisationsinhibitor ausgewählt ist aus Schwefeldioxid, Bortrifluorid, Distickstoffmonoxid, Fluorwasserstoff, Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Perchlorsäure oder Phosphorpentoxid oder aus Kombinationen der genannten Säuren.
- (11) Polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass R1 durch die generelle Formel (III) beschrieben wird,



wobei R2 ein Wasserstoffatom, ein substituiertes Heteroatom, eine substituierte oder unsubstituierte, geradkettige, verzweigte oder zyklische Alkylkette, die 1 bis 10 C-Atome umfasst oder eine aromatische Gruppe und/oder Acylgruppe beinhaltet.

- (12) Polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass R2 aus folgenden Gruppen ausgewählt wird: Methyl, methoxy, ethyl, ethoxy, *n*-propyl-, *i*-propyl- oder *n*-butyl.
- (13) Polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung nach einem der Ansprüche 7 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil des sekundären Polymerisationsinhibitors bezogen auf das Cyanacrylat gemäß Formel (I) oder auf die Mischung eines Cyanacrylats gemäß Formel (I) mit weiteren Cyanacrylaten gemäß Formel (I) weniger

als 150 ppm ausmacht.

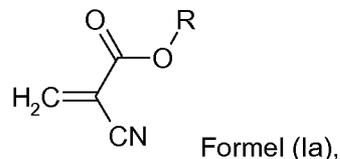
(14) Polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung nach einem der Ansprüche 7 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich mindestens eine weitere Komponente ausgewählt aus den Gruppen der Weichmacher, der Verdickungsmittel, der antimikrobiellen Wirkstoffe, der Thixotropiermittel, der hautpflegende Aktivstoffe, der Parfüms und der Mittel zum Reduzieren der Formaldehydkonzentration enthalten ist.

(15) Verfahren zur Herstellung einer Cyanacrylatkomponente gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 umfassend die Schritte:

(a) Thermisches Cracken eines Cyanacrylat-Präpolymers in Gegenwart mindestens einer anorganischen Säure als primärer anionischer Polymerisationsinhibitor und mindestens einer organischen Sulfonsäure gemäß Anspruch 8 als sekundärer anionischer Polymerisationsinhibitor;

(b) Abtrennung der erhaltenen vorzugsweise monomeren Cyanacrylats gemäß Formel (I) vom anionischen Polymerisationsinhibitor durch ein geeignetes physikalisches Verfahren, wobei der Siedepunkt des erhaltenen vorzugsweise monomeren Cyanacrylats unterhalb des Siedepunktes des sekundären anionischen Polymerisationsinhibitors liegt und die Trennung des erhaltenen vorzugsweise monomeren Cyanacrylats vom anionischen Polymerisationsinhibitor bei Normal- oder reduziertem Druck durch Destillation erfolgt.

(16) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (Ia)



wobei R eine substituierte oder unsubstituierte, geradkettige, verzweigte oder zyklische Alkylgruppe ist, die 5 bis 18 C-Atome umfasst und/oder eine aromatische Gruppe oder Acylgruppe beinhaltet, umfassend die Schritte:

(a) Thermisches Cracken eines Cyanacrylat-Präpolymers in Gegenwart mindestens einer anorganischen Säure als primärer anionischer Polymerisationsinhibitor und mindestens einer organischen Sulfonsäure gemäß Anspruch 8 als sekundärer anionischer Polymerisationsinhibitor;

(b) Abtrennung der erhaltenen vorzugsweise monomeren Verbindung gemäß Formel (Ia) vom primären und sekundären anionischen Polymerisationsinhibitor durch Destillation, wobei die Destillation bei Normal- oder reduziertem Druck durchgeführt wird. .

(17) Polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 14 zur topischen und/oder inneren Anwendung an Säugetieren.

- (18) Polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung gemäß Anspruch 17 zur medizinischen Anwendung an Gewebe.
- (19) Polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung gemäß Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewebe menschliche Haut ist.
- (20) Polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 17 bis 19, wobei das Gewebe chirurgisch geschnittenes oder traumatisch gerissenes Gewebe ist.
- (21) Polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 17 bis 20, wobei die polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung aufgebracht wird, um eine Wunde zu schließen oder zu bedecken.
- (22) Polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung nach einem der Ansprüche 7 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die polymerisierbare Klebstoffzusammensetzung durch folgende Methoden oder Kombinationen folgender Methoden sterilisiert wurde: Hitze, Ultrafiltration, Bestrahlung.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/054256

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C09J4/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C09J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 530 037 A (MCDONNELL PATRICK F [IE] ET AL) 25 June 1996 (1996-06-25) the whole document abstract columns 3,4,5 column 6, lines 5-38	1-14, 17-22
X	US 5 455 369 A (MEIER ERIC A [US] ET AL) 3 October 1995 (1995-10-03) the whole document columns 2-3, lines 44-2	1-14
X	EP 1 632 478 A (TOAGOSEI CO LTD [JP]) 8 March 2006 (2006-03-08) the whole document	15,16
A	US 4 139 693 A (SCHOENBERG JULES E) 13 February 1979 (1979-02-13) the whole document	1-22

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

9 Mai 2008

Date of mailing of the international search report

16/05/2008

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Droghetti, Anna

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2008/054256

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5530037	A	25-06-1996	AU 688418 B2	12-03-1998
			AU 8166494 A	29-06-1995
			BR 9405219 A	01-08-1995
			CA 2138689 A1	24-06-1995
			EP 0659441 A1	28-06-1995
			ES 2173908 T3	01-11-2002
			JP 3245830 B2	15-01-2002
			JP 7252455 A	03-10-1995
			PT 659441 T	30-08-2002
US 5455369	A	03-10-1995	DE 69502374 D1	10-06-1998
			DE 69502374 T2	03-09-1998
			EP 0714887 A1	05-06-1996
EP 1632478	A	08-03-2006	CN 1795170 A	28-06-2006
			WO 2004106284 A1	09-12-2004
			KR 20060015320 A	16-02-2006
			US 2007027335 A1	01-02-2007
US 4139693	A	13-02-1979	BE 872946 A1	17-04-1979
			CA 1101144 A1	12-05-1981
			DE 2849965 A1	04-10-1979
			FR 2421200 A1	26-10-1979
			GB 2017716 A	10-10-1979
			JP 1087041 C	26-02-1982
			JP 54133528 A	17-10-1979
			JP 56027546 B	25-06-1981
			NL 7811842 A	02-10-1979

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/054256

<p>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C09J4/00</p>		
<p>Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC</p>		
<p>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</p>		
<p>Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C09J</p>		
<p>Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen</p>		
<p>Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data</p>		
<p>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</p>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 530 037 A (MCDONNELL PATRICK F [IE] ET AL) 25. Juni 1996 (1996-06-25) das ganze Dokument Zusammenfassung Spalten 3,4,5 Spalte 6, Zeilen 5-38	1-14, 17-22
X	US 5 455 369 A (MEIER ERIC A [US] ET AL) 3. Oktober 1995 (1995-10-03) das ganze Dokument Spalten 2-3, Zeilen 44-2	1-14
X	EP 1 632 478 A (TOAGOSEI CO LTD [JP]) 8. März 2006 (2006-03-08) das ganze Dokument	15,16
A	US 4 139 693 A (SCHOENBERG JULES E) 13. Februar 1979 (1979-02-13) das ganze Dokument	1-22
<p><input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie</p>		
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*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)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*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</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>** 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</p> <p>* & * Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
<p>Datum des Abschlusses der internationalen Recherche</p> <p>9. Mai 2008</p>		<p>Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts</p> <p>16/05/2008</p>
<p>Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde</p> <p>Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016</p>		<p>Bevollmächtigter Bediensteter</p> <p>Droghetti, Anna</p>

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/054256

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5530037	A	25-06-1996	AU	688418 B2	12-03-1998
			AU	8166494 A	29-06-1995
			BR	9405219 A	01-08-1995
			CA	2138689 A1	24-06-1995
			EP	0659441 A1	28-06-1995
			ES	2173908 T3	01-11-2002
			JP	3245830 B2	15-01-2002
			JP	7252455 A	03-10-1995
			PT	659441 T	30-08-2002
US 5455369	A	03-10-1995	DE	69502374 D1	10-06-1998
			DE	69502374 T2	03-09-1998
			EP	0714887 A1	05-06-1996
EP 1632478	A	08-03-2006	CN	1795170 A	28-06-2006
			WO	2004106284 A1	09-12-2004
			KR	20060015320 A	16-02-2006
			US	2007027335 A1	01-02-2007
US 4139693	A	13-02-1979	BE	872946 A1	17-04-1979
			CA	1101144 A1	12-05-1981
			DE	2849965 A1	04-10-1979
			FR	2421200 A1	26-10-1979
			GB	2017716 A	10-10-1979
			JP	1087041 C	26-02-1982
			JP	54133528 A	17-10-1979
			JP	56027546 B	25-06-1981
			NL	7811842 A	02-10-1979