



(10) **DE 10 2012 216 425 A1** 2014.03.20

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2012 216 425.1**

(22) Anmeldetag: **14.09.2012**

(43) Offenlegungstag: **20.03.2014**

(51) Int Cl.: **A61L 15/58 (2006.01)**

(71) Anmelder:

Aesculap AG, 78532, Tuttlingen, DE

(74) Vertreter:

Patentanwälte Ruff, Wilhelm, Beier, Dauster & Partner, 70174, Stuttgart, DE

(72) Erfinder:

Bargon, Rainer, Dr., 78532, Tuttlingen, DE; Siedle, Gabriel, Dr., 79117, Freiburg, DE; Erich, Odermatt, Dr., Schaffhausen, CH; Härtel, Claudia, 78532, Tuttlingen, DE; Lippoth, Lisa, 78588, Denkingen, DE; Henke, Matthias, Dr., 78532, Tuttlingen, DE

(56) Ermittelter Stand der Technik:

DE	10 2007 019 043	A1
US	6 214 332	B1
US	6 306 243	B1
US	2008 / 0 319 063	A1
US	2012 / 0 042 880	A1
WO	00/ 54 832	A1
WO	2007/ 042 945	A2

Holl, R. J. u. Chambers, R. P.: The synthesis of semipermeable membrane microcapsules using in situ cyanoacrylate ester polymerization. In: J. Microencaps., 2002, Vol. 19, S. 699-724

Rechercheantrag gemäß § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Zusammensetzung, insbesondere zur Adhäsionsprophylaxe und/oder zum Wundverschluss**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, insbesondere zur Adhäsionsprophylaxe und/oder zum Wundverschluss, mit einer Komponente a) enthaltend Cyanoacrylat-Monomere und einen hydrophoben Zusatz und mit einer Komponente b) enthaltend ein Polymer, welches ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylpyrrolidonderivate, Vinylpyrrolidon als Monomereinheit umfassende Copolymere und Mischungen davon.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein aus der Zusammensetzung hergestelltes oder herstellbares Reaktionsprodukt. Außerdem betrifft die Erfindung ein Kit sowie eine Austragsvorrichtung für die Zusammensetzung.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, insbesondere zur Adhäsionsprophylaxe und/oder zum Wundverschluss, ein aus dieser hergestelltes oder herstellbares Reaktionsprodukt, ein Kit sowie eine Austragsvorrichtung für die Zusammensetzung.

[0002] Die Verwendung von Fibrin zur Verklebung von biologischen Geweben ist bekannt.

[0003] Beispielsweise kommen Fibrinkleber zum Verschluss von Parenchymgewebe, insbesondere nach Entfernung neoplastischer Herde, beispielsweise in Form von Lungenmetastasen, zum Einsatz. Derartige Verschlüsse können durch einfaches Nähen oder Stapeln und anschließendes Besprühen mit einem Fibrinkleber realisiert werden.

[0004] Zwar besitzen Fibrinkleber luft- und flüssigkeitsabdichtende Eigenschaften. Allerdings ist ihre mechanische Stabilität in der Regel vernachlässigbar. Dies schränkt ihre Verwendungsmöglichkeiten hinsichtlich bestimmter Gewebetypen wie beispielsweise der Lunge deutlich ein.

[0005] Ein Verschluss des Lungengewebes ist beispielsweise bei neoplastischen Veränderungen, insbesondere in Form von Lungenmetastasen, erforderlich. Da derartige Veränderungen in der Regel auf der Manifestation einer Vielzahl von neoplastischen Herden beruhen, sind ebenso viele Wundverschlüsse erforderlich. Da die Wundverschlüsse selbst mit einer Gewebeverdichtung einhergehen, wird die Lunge auf diese Weise regelrecht zusammengeschnürt und in ihrem Ausdehnungsvolumen beträchtlich eingeschränkt. Der betroffene Patient besitzt daher insgesamt ein reduziertes in- und expiratorisches Lungenvolumen. Diese Lungenvolumenreduktion wirkt sich beim Patienten wiederum in einer reduzierten physischen Leistungsfähigkeit aus. Ein weiterer Nachteil ist der zusätzliche Zeitaufwand und Materialverbrauch während der Operation für die konventionelle, vorgelagerte Versorgung der alveolaren Luftleckagen. Obendrein erfordern Verschlüsse des Lungengewebes Geschick bei der Anwendung konventioneller Nahttechniken und sind technisch überaus anspruchsvoll.

[0006] Weiterhin bekannt ist die Verwendung von Cyanoacrylatklebstoffzusammensetzungen als Gewebekleber. Entsprechende Zusammensetzungen sind seit mehreren Jahrzehnten bekannt und Gegenstand zahlreicher Patentschriften, beispielsweise der US 3,559,652; US 6,306,243 B1 sowie der US 7,351,426 B2.

[0007] In der US 6,699,940 B2 werden gewebeklebende Zusammensetzungen offenbart, die als Hauptkomponente resorbierbare Polyester oder Polyether, flankiert von Cyanoacrylatresten, umfassen.

[0008] Die US 2006/0251612 A1 offenbart eine auf Cyanoacrylaten basierende Zusammensetzung, die mit Partikeln aus einer in Körperflüssigkeiten löslichen Verbindung versetzt ist, die sich im Zuge der Bioresorption aus der Polycyanoacrylatmatrix herauslösen. Die hierbei entstehenden Poren bewirken eine Oberflächenvergrößerung und damit eine Degradationsbeschleunigung.

[0009] Um die Lagerstabilität bzw. Haltbarkeit von Cyanoacrylatzusammensetzungen zu erhöhen oder eine Sterilisation mit aktivierender Strahlung zu ermöglichen, wird in der EP 0 659 441 A1 die Beimischung von Anionen- und Radikalstabilisatoren vorgeschlagen.

[0010] Die WO 2009/155589 A2 offenbart lagerstabile Alkoxyacrylat-Zusammensetzungen, deren Viskosität durch Zugabe von Poloxameren gezielt eingestellt werden kann.

[0011] Zur Erhöhung der Flexibilität einer ausgehärteten Cyanoacrylatzusammensetzung wird in der DE 43 17 886 B4 die Verwendung von Weichmacherkomponenten, beispielsweise Tributylacetylcitrat, vorgeschlagen.

[0012] Aus der US 2005/0147457 A1 ist eine Austragsvorrichtung für Cyanoacrylatzusammensetzungen bekannt, bei welcher sich auf oder in der Austragsspitze ein Polymerisationsbeschleuniger, insbesondere Polyvinylpyrrolidon, befindet, der unmittelbar vor Austrag der Zusammensetzungen mit diesen in Kontakt gebracht wird.

[0013] Die US 6,214,332 B1 beschreibt eine Cyanoacrylatzusammensetzung, die als antimikrobielle Komponente einen Polyvinylpyrrolidon-Iod-Komplex umfasst, wobei das Iod nach dem Austrag langsam freigesetzt wird.

[0014] Aus der DE 10 2007 019 043 A1 ist ein Kit umfassend eine erste oberflächenmodifizierende Zusammensetzung sowie eine zweite auf Cyanoacrylaten basierende Zusammensetzung zur Behandlung von inneren oder topischen Wunden bekannt. Die oberflächenmodifizierende Zusammensetzung, welche ein Zerflussretardiermittel und einen Polymerisationsbeschleuniger enthält, wird vor der auf Cyanoacrylaten basierenden Zusammensetzung aufgetragen, so dass sich eine die Polymerisationswärme abschirmende Isolationsmatrix auf der Geweboberfläche ausbilden kann.

[0015] Leistungsstarke, zu elastischen Polycyanoacrylatmatrices aushärtbare Zusammensetzungen auf Basis einer flüssigen Cyanoacrylatkomponente sowie einer wässrigen stickstoffhaltigen Polysaccharidkomponente bzw. einer wässrigen Aminosäurekomponente sind aus den Druckschriften DE 10 2005 007 920 A1 und DE 10 2008 033 378 A1 der Anmelderin bekannt.

[0016] Ein prinzipieller Nachteil bei aus dem Stand der Technik bekannten, eine Cyanoacrylat-Komponente und insbesondere eine wässrige Komponente umfassenden Zusammensetzungen besteht häufig darin, dass die Polymerisation der Cyanoacrylat-Komponente aufgrund schlechter oder gar fehlender Löslichkeit der Komponenten untereinander in einer Suspension oder Dispersion erfolgt. Dies führt lokal zur Ausbildung von Poren während des Polymerisationsvorganges, schlimmstenfalls sogar zur Ausbildung von Löchern in der Oberfläche der sich ausbildenden Polycyanoacrylatmatrix. Dies wiederum konterkariert einen luft- und flüssigkeitsdichten Verschluss, was insbesondere bei medizinischen Anwendungen sehr problematisch sein kann.

[0017] Obendrein härten gattungsgemäße Cyanoacrylatzusammensetzungen häufig zu Polycyanoacrylatmatrices mit einer hydrophilen Oberfläche aus. Hydrophile Oberflächen neigen jedoch im Allgemeinen dazu, Adhäsionen zu Körpergeweben, insbesondere durch Verknüpfungen in Form von Fibrinsträngen, auszubilden, wodurch das Risiko des Auftretens von postoperativen Gewebeadhäsionen steigt.

[0018] Vor diesem Hintergrund lag der Erfindung daher die Aufgabe zugrunde, eine technische Lösung, insbesondere in Form einer Zusammensetzung, bereitzustellen, die aus dem Stand der Technik im Zusammenhang mit Gewebeklebern bekannte Unzulänglichkeiten vermeidet und insbesondere die Ausbildung einer flexiblen, im Wesentlichen luft- und flüssigkeitsdichten und insbesondere antiadhäsiven Polycyanoacrylatmatrix erlaubt.

[0019] Diese Aufgabe wird gelöst durch eine Zusammensetzung mit den Merkmalen des unabhängigen Anspruchs 1, ein Reaktionsprodukt mit den Merkmalen des Anspruchs 13, ein Kit mit den Merkmalen des Anspruchs 14 sowie durch eine Austragsvorrichtung mit den Merkmalen des Anspruchs 15. Bevorzugte Ausführungsformen der Zusammensetzung sind Gegenstand der abhängigen Ansprüche 2 bis 12. Der Wortlaut sämtlicher Ansprüche wird hiermit durch ausdrückliche Bezugnahme zum Inhalt der Beschreibung gemacht.

[0020] Die Erfindung schlägt eine Zusammensetzung vor, welche eine Komponente a) und eine Komponente b) umfasst.

[0021] Die Komponente a) enthält Cyanoacrylat-Monomere und einen hydrophoben bzw. hydrophobisierenden Zusatz. Die Komponente b) enthält ein Polymer, welches ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylpyrrolidonderivat(e), Vinylpyrrolidon (1-Vinyl-2-pyrrolidon) als Monomereinheit umfassende Copolymere und Mischungen davon.

[0022] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung ist vorzugsweise eine medizinische, insbesondere chirurgische, Zusammensetzung. Sie eignet sich insbesondere zur Adhäsionsprophylaxe und/oder zum Wundverschluss, worauf im Folgenden noch näher eingegangen werden wird.

[0023] Die Erfindung beruht auf mehreren überraschenden Befunden. Zum Einen stellte sich völlig unerwartet heraus, dass der Zusatz eines (oder gegebenenfalls mehrerer) der oben erwähnten, in der Komponente b) enthaltenen Polymere, insbesondere der Zusatz von Polyvinylpyrrolidon, zu einer raschen Aushärtung der Zusammensetzung unter Ausbildung einer zusammenhängenden, im Wesentlichen luft- und flüssigkeitsdichten Polycyanoacrylatmatrix mit einer insbesondere glatten und nicht gewebereizenden Oberfläche und einer in der Regel einheitlichen Schichtdicke führt, die obendrein fest an einem biologischen, insbesondere menschlichen und/oder tierischen, Gewebe anzuhaften vermag.

[0024] Dies kann im Rahmen der Erfindung insbesondere dadurch erklärt werden, dass das in der Komponente b) enthaltene Polymer, insbesondere Polyvinylpyrrolidon, mit besonderem Vorteil eine emulgierende Wirkung besitzt. Dadurch kommt es zu einer einheitlicheren Vermischung der ansonsten nicht oder nur schlecht mischbaren Komponenten a) und b) und einer homogeneren Verteilung von Polymerisationskeimen in der Mi-

schung. Dies wiederum begünstigt eine raschere und vor allem homogenere Polymerisation der in der Komponente a) enthaltenen Cyanoacrylat-Monomere, wodurch die Entstehung von einen luft- und/oder flüssigkeitsdichten Verschluss gefährdenden Poren oder Löchern in der Oberfläche einer durch Aushärtung der Zusammensetzung gebildeten Polycyanoacrylatmatrix vermieden werden kann.

[0025] Die Wirkungen der im vorhergehenden Absatz beschriebenen Vorteile werden weiterhin durch die filmbildenden und insbesondere polymerisationsbeschleunigenden Eigenschaften des in der Komponente b) enthaltenen Polymers, insbesondere von Polyvinylpyrrolidon, verstärkt.

[0026] Mit anderen Worten wirkt das in der Komponente b) enthaltene Polymer, insbesondere Polyvinylpyrrolidon, mit besonderem Vorteil als Emulgator, Filmbildner und insbesondere Polymerisationsbeschleuniger.

[0027] Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass das in der Komponente b) enthaltene Polymer, insbesondere Polyvinylpyrrolidon, die Ausbildung einer weichen und insbesondere flexiblen Polycyanoacrylatmatrix begünstigt, was vor allem bei der Versiegelung von sich rhythmisch bewegenden Geweben oder Organen, beispielsweise Lunge und/oder Darm, von Vorteil ist. Denn eine derartige Polycyanoacrylatmatrix kann rhythmischen Gewebe- bzw. Organbewegungen besser folgen, ohne sich dabei von den entsprechenden Geweben bzw. Organen abzulösen.

[0028] Die Polycyanoacrylatmatrix kann insbesondere innerhalb der ersten vier Wochen ausreichend flexibel ausgebildet sein und dadurch die Bewegungen von Organen, beispielsweise der Lunge, imitieren. Danach hat der Körper eines Patienten einen Gewebedefekt in der Regel selbst regeneriert und de novo Adhäsionen können zu diesem Zeitpunkt üblicherweise nicht mehr gebildet werden. Es findet ein Abbau der Polycyanoacrylatmatrix, welche in der Regel wenigstens teilweise, vorzugsweise vollständig, resorbierbar ist, statt, die dann vollständig ausgeschieden werden kann.

[0029] Ein weiterer Vorteil des in der Komponente b) enthaltenen Polymers, insbesondere von Polyvinylpyrrolidon, besteht darin, dass das Polymer in der Lage ist, während des Abbaus von Polycyanoacrylat freigesetztes Formaldehyd zu binden, so dass keine toxischen Abbauprodukte entstehen können.

[0030] Weiterhin von Vorteil ist, dass die Polycyanoacrylatmatrix über kovalente Bindungen mit einem biologischen, insbesondere menschlichen und/ oder tierischen, Gewebe verknüpft werden kann, woraus eine verschiebefeste Matrix resultiert, die insbesondere den oben angesprochenen rhythmischen Gewebe- bzw. Organbewegungen widersteht. Die kovalente Verknüpfung beruht dabei in der Regel auf den sich während der Aushärtung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung abspielenden Reaktionen zwischen Aminogruppen von Gewebeproteinen und den olefinischen Doppelbindungen der Cyanoacrylat-Monomere. Eine unterstützende, konventionelle Wundversorgung unter Verwendung von Nahtmaterialien und/oder Staplern, insbesondere zum Verschluss von Lungengewebe, ist somit nicht erforderlich, kann jedoch ergänzend herangezogen werden.

[0031] Weiterhin überraschend ist gewesen, dass der in der Komponente a) enthaltene hydrophobe Zusatz die Ausbildung einer Polycyanoacrylatmatrix mit einer (im Wesentlichen) hydrophoben, insbesondere proteinrepellierenden, Oberfläche begünstigt. Diese vermeidet eine adhäsive Anlagerung von hydrophilen Proteinsträngen, insbesondere Fibrinogensträngen, wodurch Gewebeadhäsionen, insbesondere post-chirurgische Gewebeadhäsionen, vermieden, zumindest jedoch in einem erheblichen Ausmaß reduziert werden können.

[0032] Kontaktwinkelmessungen konnten eine höhere Hydrophobizität der Polycyanoacrylatmatrixoberfläche bestätigen. Zudem vermeidet die vorzugsweise glatte und nicht gewebeirritierende Oberfläche der Polycyanoacrylatmatrix eine Ausschüttung von Entzündungsmediatoren von benachbartem Gewebe und damit eine postoperative Verwachsung.

[0033] Unter dem Ausdruck „Polycyanoacrylat“ soll im Sinne der vorliegenden Erfindung ein Polymer bzw. eine polymere Matrix verstanden werden, welches bzw. welche durch Polymerisation, insbesondere anionische oder radikalische Polymerisation, der in der Komponente a) enthaltenen Cyanoacrylat-Monomere gebildet wird.

[0034] Unter dem Ausdruck „Copolymere“ sollen im Sinne der vorliegenden Erfindung Polymere verstanden werden, welche aus zumindest zwei unterschiedlichen Monomereinheiten gebildet sind. Entsprechend werden von dem Ausdruck „Copolymere“ nicht nur Copolymere im engeren Sinn, sogenannte Bipolymere, d.h. Polymere aus zwei unterschiedlichen Monomereinheiten, erfasst, sondern auch Terpolymere, Tetrapolymere und

dergleichen. Bei den Copolymeren im Sinne der vorliegenden Erfindung kann es sich dabei weiterhin insbesondere um statistische Copolymere oder Blockcopolymere handeln.

[0035] Das in der Komponente b) enthaltene Polymer kann einen Anteil von 0,1 bis 10 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 6 Gew.-%, bevorzugt 3 bis 5 Gew.-%, aufweisen, bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponente b).

[0036] Bei dem erfindungsgemäß in Frage kommenden Polyvinylpyrrolidon kann es sich beispielsweise um ein solches handeln, welches unter den Bezeichnungen Kollidon® oder Plasdone® kommerziell erhältlich ist.

[0037] Weiterhin kann das in der Komponente b) enthaltene Polymer ein mittleres Molekulargewicht von 1 bis 1000 kDa (kiloDalton), insbesondere 5 bis 500 kDa (kiloDalton), vorzugsweise 5 bis 100 kDa (kiloDalton), aufweisen.

[0038] Bevorzugt weist das Vinylpyrrolidon als Monomereinheit umfassende Copolymer einen Anteil an Vinylpyrrolidon von 5 bis 80 Gew.-%, insbesondere 10 bis 80 Gew.-%, vorzugsweise 40 bis 80 Gew.-%, auf, bezogen auf das Gesamtgewicht der Copolymere.

[0039] In einer weiteren Ausführungsform weist das Vinylpyrrolidon als Monomereinheit umfassende Copolymer ein Comonomer auf, welches ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Vinylacetat, Acrylat, Methacrylat, Ethylen und Mischungen davon.

[0040] Erfindungsgemäß bevorzugte Copolymere können demnach ausgewählt sein aus der Gruppe umfassend Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer (Copolymer, welches aus den Monomeren Vinylpyrrolidon und Vinylacetat zusammengesetzt ist), Vinylpyrrolidon-Acrylat-Copolymer (Copolymer, welches aus den Monomeren Vinylpyrrolidon und Acrylat zusammengesetzt ist), Vinylpyrrolidon-Methacrylat-Copolymer (Copolymer, welches aus den Monomeren Vinylpyrrolidon und Methacrylat zusammengesetzt ist), Ethylen-Vinylpyrrolidon-Copolymer (Copolymer, welches aus den Monomeren Ethylen und Vinylpyrrolidon zusammengesetzt ist) und Mischungen davon.

[0041] Ein geeignetes Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer ist beispielsweise unter der Bezeichnung Kollidon® VA und ein geeignetes Vinylpyrrolidon-Methacrylat-Copolymer beispielsweise unter der Bezeichnung Kollicoat® kommerziell erhältlich.

[0042] Der hydrophobe Zusatz besitzt in einer weitergehenden Ausführungsform neben hydrophoben Eigenschaften auch haftvermittelnde Eigenschaften. In anderen Worten kann es erfindungsgemäß bevorzugt sein, wenn es sich bei dem hydrophoben Zusatz zusätzlich um einen Haftvermittler handelt. Ein solcher Zusatz trägt nicht nur zur Ausbildung einer Polycyanoacrylatmatrix mit hydrophober Oberfläche bei, sondern erhöht zudem die Haftkraft der Matrix auf einem Substrat wie beispielsweise auf einem biologischen, insbesondere menschlichen und/oder tierischen, Gewebe.

[0043] In einer bevorzugten Ausführungsform ist der hydrophobe Zusatz in der Komponente a) in einem Anteil von 0,1 bis 10 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 5 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponente a), enthalten.

[0044] Bei dem hydrophoben Zusatz handelt es sich bevorzugt um eine organische Verbindung, welche vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Terpene, Terpen-Carbonsäuren, Terpen-Carbonsäureester, Terpenoide, Fettsäuren, Fettsäureester, Fette, langkettige Kohlenwasserstoffe (z.B. Vaseline®), tierische Öle, Pflanzenöle, ätherische Öle und Mischungen davon.

[0045] Bevorzugte Terpen-Carbonsäuren sind ausgewählt aus der Gruppe umfassend Abietinsäure, Neoabietinsäure, Levopimarinsäure und Mischungen davon.

[0046] Abietinsäure ist besonders bevorzugt, da sie neben hydrophoben Eigenschaften auch haftvermittelnde Eigenschaften besitzt. Mit anderen Worten wirkt Abietinsäure mit besonderem Vorteil nicht nur als hydrophober Zusatz, sondern auch als Haftvermittler.

[0047] Ein bevorzugter Terpen-Carbonsäureester ist Abietinsäureester. Bei den oben genannten Fettsäuren kann es sich um gesättigte und/ oder ungesättigte Fettsäuren handeln, insbesondere mit 2 bis 22 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 8 bis 20 Kohlenstoffatomen, weiter bevorzugt 12 bis 18 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugte Fettsäuren sind ausgewählt aus der Gruppe umfassend Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäu-

re, Margarinsäure, Stearinsäure, Palmitoleinsäure, Petroselinensäure, Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Arachidonsäure und Mischungen davon.

[0048] Bevorzugte Pflanzenöle bzw. pflanzliche Öle sind ausgewählt aus der Gruppe umfassend Olivenöl, Rapsöl, Distelöl, Sonnenblumenöl, Walnussöl, Sojabohnenöl und Mischungen davon.

[0049] Bezüglich weiterer geeigneter nicht ionischer, hydrophober Zusätze wird auf die US 2007/0005024 A1 verwiesen, deren Offenbarung insoweit durch ausdrückliche Bezugnahme zum Inhalt der vorliegenden Beschreibung gemacht wird.

[0050] Bei dem hydrophoben Zusatz kann es sich weiterhin auch um eine Mischung handeln, welche wenigstens zwei der in den vorangegangenen Ausführungsformen beschriebenen hydrophoben Zusätze enthält.

[0051] Die Cyanoacrylat-Monomere können resorbierbar, teilresorbierbar und/ oder nicht resorbierbar sein. Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, wenn die Cyanoacrylat-Monomere wenigstens teilresorbierbar sind.

[0052] Die in der Komponente a) enthaltenen Cyanoacrylat-Monomere sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe umfassend Alkyl-cyanoacrylat-Monomere, Alkoxyalkyl-cyanoacrylat-Monomere, Aryl-cyanoacrylat-Monomere, Aalkyl-cyanoacrylat-Monomere, Vinyl-cyanoacrylat-Monomere, Allyl-cyanoacrylat-Monomere, Homoallyl-cyanoacrylat-Monomere, Alkylester-cyanoacrylat-Monomere, multifunktionale Cyanoacrylat-Monomere bzw. Poly-(2-Cyanoacrylat)-Monomere (Monomere, die mehr als zwei Cyanoacrylatgruppen pro Monomer enthalten), Biscyanoacrylat-Monomere, Triscyanoacrylat-Monomere, Tetrakis-cyanoacrylat-Monomere und Mischungen davon.

[0053] Die Cyanoacrylat-Monomere sind in einer weitergehenden Ausführungsform ausgewählt aus der Gruppe umfassend Methyl-2-cyanoacrylat, Ethyl-2-cyanoacrylat, n-Propyl-2-cyanoacrylat, iso-Propyl-2-cyanoacrylat, n-Butyl-2-cyanoacrylat, iso-Butyl-2-cyanoacrylat, 2-Butyl-2-cyanoacrylat, n-Pentyl-2-cyanoacrylat, iso-Pentyl-2-cyanoacrylat, 2-Pentyl-2-cyanoacrylat, 3-Pentyl-2-cyanoacrylat, Cyclopentyl-2-cyanoacrylat, n-Hexyl-2-cyanoacrylat, iso-Hexyl-2-cyanoacrylat, 1-Hexyl-2-cyanoacrylat, 2-Hexyl-2-cyanoacrylat, 3-Hexyl-2-cyanoacrylat, Cyclohexyl-2-cyanoacrylat, n-Heptyl-2-cyanoacrylat, iso-Heptyl-2-cyanoacrylat, 2-Heptyl-2-cyanoacrylat, 3-Heptyl-2-cyanoacrylat, n-Octyl-2-cyanoacrylat, iso-Octyl-2-cyanoacrylat, 1-Octyl-2-cyanoacrylat, 2-Octyl-2-cyanoacrylat, 3-Octyl-2-cyanoacrylat, 4-Octyl-2-cyanoacrylat, n-Nonyl-2-cyanoacrylat, iso-Nonyl-2-cyanoacrylat, n-Decyl-2-cyanoacrylat, n-Undecyl-2-cyanoacrylat, iso-Undecyl-2-cyanoacrylat, n-Dodecyl-2-cyanoacrylat, iso-Dodecyl-2-cyanoacrylat, 1-Methoxy-2-propyl-2-cyanoacrylat, 1-Ethoxyethyl-2-cyanoacrylat, 1-Ethoxy-2-propyl-2-cyanoacrylat, 1-Propoxy-2-ethyl-2-cyanoacrylat, 1-Butoxy-2-ethyl-2-cyanoacrylat, Lactoyl-2-cyanoacrylat, n-Butyllactoyl-2-cyanoacrylat, Phenyl-2-cyanoacrylat, Benzyl-2-cyanoacrylat, Allyl-2-cyanoacrylat, Propan-1,2-diolbiscyanoacrylat, Glycerintriscyanoacrylat, Pentaerithritoltetrakis-2-cyanoacrylat und Mischungen davon.

[0054] Die oben erwähnten Poly-(2-cyanoacrylat)-Monomere sind bevorzugt aus einem Zuckeralkohol, beispielsweise Sorbitol, gebildet, wobei vorzugsweise sämtliche Alkoholfunktionen des Zuckers mit Cyanoacrylatgruppen verestert sind.

[0055] Die Cyanoacrylat-Monomere weisen in der Komponente a) bevorzugt einen Anteil von 10 bis 95 Gew.-%, insbesondere 30 bis 85 Gew.-%, vorzugsweise 50 bis 75 Gew.-%, auf, bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponente a).

[0056] In einer weiteren Ausführungsform weist die Zusammensetzung, insbesondere die Komponenten a) und/oder b), weitere Zusätze auf, welche ausgewählt sein können aus der Gruppe umfassend Weichmacher, Verdickungsmittel, Stabilisatoren bzw. Radikalfänger, Farbstoffe, Polymerisationsbeschleuniger, biologische bzw. medizinische Wirkstoffe und Mischungen davon.

[0057] Ein Weichmacher kann in der Zusammensetzung, insbesondere in der Komponente a) und/oder Komponente b), in einem Anteil von 5 bis 90 Gew.-%, insbesondere 15 bis 70 Gew.-%, bevorzugt 25 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, insbesondere der Komponente a) und/oder Komponente b), enthalten sein. Bevorzugt ist ein Weichmacher in der Komponente a) enthalten. Durch den Zusatz eines Weichmachers lässt sich die Weichheit und Flexibilität, insbesondere Dehnbarkeit, einer nach Aushärtung der Zusammensetzung vorliegenden Polycyanoacrylatmatrix zusätzlich erhöhen.

[0058] Geeignete Weichmacher können ausgewählt sein aus der Gruppe umfassend Zitronensäureester, Glycerinester, Sebacinsäureester, Sebacinsäurefettsäureester, Polyethylenglykolfettsäureester, Poloxamere, Propan-1,2,3-tricarbonsäureester und Mischungen davon. Insbesondere geeignete Weichmacher können aus der Gruppe umfassend Glycerintriacetat, Tributylacetyltricitrat, Glycerintripropionat, Glycerintributyrat, Glycerintrioctanoat, Tricaproin, Trivalerin, Tricaprin, Isobutylmyristat, Ethylmyristat, Ethylstearat, Methylsebacat, Ethylsebacat, Ethylcellulose und Mischungen davon ausgewählt sein.

[0059] Bevorzugte Stabilisatoren, welche insbesondere eine radikalische oder anionische Polymerisation der Cyanoacrylat-Monomere verhindern, können ausgewählt sein aus der Gruppe umfassend tert.-Butylhydroxyanisol, α -Tocopherol, β -Tocopherol, γ -Tocopherol, δ -Tocopherol, 3,5-di-tert.-Butyl-4-hydroxytoluol, Schwefeldioxid, Carbonsäuren, Ascorbinsäure, Isoascorbinsäure, phosphorige Säure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und Mischungen davon. Bezüglich weiterer geeigneter Stabilisatoren wird auf die EP 0 659 441 A1 Bezug genommen, deren Offenbarung insoweit durch ausdrückliche Bezugnahme zum Inhalt der vorliegenden Beschreibung gemacht wird.

[0060] Stabilisatoren können in der Zusammensetzung, insbesondere in der Komponente a) und/oder Komponente b), in einem Anteil von 50 bis 2000 ppm (parts per million) vorliegen. Bevorzugt sind Stabilisatoren in der Komponente a) enthalten.

[0061] Als geeignete Farbstoffe seien beispielhaft D & C Farbstoffe, insbesondere grüne D & C Farbstoffe, genannt. Farbstoffe können in der Zusammensetzung, insbesondere in der Komponente a) und/oder Komponente b), in Anteilen bis 0,1 Gew.-% enthalten sein. Bevorzugt sind Farbstoffe in der Komponente b) enthalten. Hierdurch können Wechselwirkungen zwischen einer sauer stabilisierten Komponente a) und einem Farbstoff vermieden werden.

[0062] Geeignete biologische bzw. medizinische Wirkstoffe können aus der Gruppe umfassend antimikrobielle, insbesondere antibiotische, Wirkstoffe, desinfizierende Wirkstoffe, entzündungshemmende Wirkstoffe, schmerzlindernde Wirkstoffe, zelluläre Wachstumsfaktoren, zelluläre Rekrutierungsfaktoren, zelluläre Differenzierungsfaktoren, zelluläre Adhäsionsfaktoren, gerinnungsbeeinflussende Wirkstoffe, zytostatische Wirkstoffe und Mischungen davon ausgewählt sein.

[0063] Insbesondere können die biologischen bzw. medizinischen Wirkstoffe ausgewählt sein aus der Gruppe umfassend Silber, Silbersalze, Polyhexamethylenbiguanid, Triclosan, Mucopolysaccharide wie beispielsweise Hyaluronsäure, Proteine wie beispielsweise Kollagen, Gelatine, Elastin, Retikulin, Albumin oder dergleichen, Desoxyribonukleinsäuren (DNA), Ribonukleinsäuren (RNA), Lipide, Lipidpolysaccharide und Mischungen davon.

[0064] Die Zusammensetzung kann in einer weiteren Ausführungsform aus den Komponenten a) und b), insbesondere wie in den vorangegangenen Ausführungsformen beschrieben, bestehen.

[0065] In einer weiteren Ausführungsform liegen die Komponenten a) und b) der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einem Volumen-Mischungsverhältnis von 5:95 bis 95:5, insbesondere 15:85 bis 70:30, bevorzugt 25:75 bis 50:50, vor.

[0066] In einer weiteren Ausführungsform ist die Zusammensetzung mittels Mischen der Komponenten a) und b) innerhalb eines Zeitraumes von 3 bis 180 s, insbesondere 6 bis 260 s, bevorzugt 10 bis 200 s, aushärtbar.

[0067] Die Komponente a) liegt in der Regel in flüssiger Form, insbesondere in Form einer Lösung, vor. Üblicherweise bilden die Cyanoacrylat-Monomere dabei das Lösungsmittel.

[0068] Die Komponente b) liegt ebenfalls in der Regel in flüssiger Form vor, insbesondere in Form einer wässrigen Lösung, vorzugsweise mit einem sauren pH-Wert, insbesondere mit einem pH-Wert von 2,5 bis 6,5, bevorzugt 3,5 bis 5,5.

[0069] Des Weiteren liegen die Komponenten a) und b) üblicherweise räumlich bzw. physikalisch getrennt voneinander vor, um eine vorzeitige Aushärtung der Zusammensetzung zu vermeiden.

[0070] Die Komponenten a) und b) können jeweils in einem Kompartiment, insbesondere Behältnis, einer geeigneten Austragsvorrichtung enthalten sein. Bei der Austragsvorrichtung kann es sich beispielsweise um

eine Zwillings- oder Zweikammerspritze oder um eine Sprüh- bzw. Sprayvorrichtung, beispielsweise um einen Zerstäuber, handeln.

[0071] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung eignet sich insbesondere zur Herstellung einer luft- und/oder flüssigkeitsdichten, insbesondere luft- und/oder wasserabdichtenden, Polycyanoacrylatmatrix, vorzugsweise in Form eines Films oder einer Membran, insbesondere eines resorbierbaren Films oder einer resorbierbaren Membran.

[0072] Abhängig von der Beschaffenheit der Zusammensetzung, kann die Polycyanoacrylatmatrix neben dem in der Komponente a) enthaltenen hydrophoben Zusatz und dem in der Komponente b) enthaltenen Polymer (Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylpyrrolidonderivate, Vinylpyrrolidon als Monomereinheit umfassende Copolymere oder Mischungen davon) weitere Zusätze enthalten, insbesondere wie in den vorangegangenen Ausführungsformen beschrieben.

[0073] Bevorzugt wird die erfindungsgemäße Zusammensetzung zur Verklebung bzw. Versiegelung von menschlichen und/oder tierischen Geweben, insbesondere Hart- und/oder Weichgeweben, verwendet. Die Zusammensetzung eignet sich insbesondere zur Verklebung bzw. Versiegelung von Flüssigkeits- und/oder Luftleckagen und/oder zur Versiegelung bzw. zum Verschluss von Hohlräumen und/oder Gefäßen im menschlichen und/oder tierischen Körper.

[0074] Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung der Zusammensetzung zur Verklebung bzw. Versiegelung von Gewebeleckagen, welche ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Lungenleckagen, Blasenleckagen, Harnleiterleckagen und Herzbeutelleckagen. Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung der Zusammensetzung zur Verklebung bzw. Versiegelung von alveolaren Luftleckagen, insbesondere von Leckagen eines Lungenparenchymgewebes, bevorzugt nach Entfernung von neoplastischen Herden wie beispielsweise Lungenmetastasen.

[0075] Des Weiteren bevorzugt ist die Verwendung der Zusammensetzung zur Verklebung bzw. Versiegelung von Anastomosen, insbesondere Darmund/oder Blutgefäßanastomosen.

[0076] Außerdem bevorzugt ist die Verwendung der Zusammensetzung zum Wundverschluss, insbesondere zum Verschluss von topischen und/oder inneren Wunden. Die Zusammensetzung kann dabei insbesondere für einen antimikrobiellen Wundverschluss vorgesehen sein.

[0077] In Ergänzung oder alternativ zu den vorstehend beschriebenen Verwendungsmöglichkeiten wird die erfindungsgemäße Zusammensetzung bevorzugt zur Prophylaxe bzw. Vermeidung von Gewebeadhäsionen, insbesondere post-operativen Gewebeadhäsionen, verwendet.

[0078] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Reaktionsprodukt, in der Regel in Form einer Polycyanoacrylatmatrix, welches (bzw. welche) aus der erfindungsgemäßen Zusammensetzung, in der Regel mittels Mischen der Komponenten a) und b), hergestellt oder herstellbar ist.

[0079] Die Bildung des Reaktionsproduktes beruht auf einer Aushärtung der Zusammensetzung, welche wiederum auf einer Polymerisation, in der Regel anionischen oder radikalischen Polymerisation, der in der Komponente a) enthaltenen Cyanoacrylat-Monomere zu Polycyanoacrylat beruht. Wie bereits erwähnt, wirkt dabei das in der Komponente b) enthaltene Polymer mit besonderem Vorteil als Polymerisationsbeschleuniger.

[0080] Das Reaktionsprodukt bzw. die Polycyanoacrylatmatrix kann dabei in Form eines Films oder einer Membran, insbesondere eines resorbierbaren Films oder einer resorbierbaren Membran, vorliegen.

[0081] Das erfindungsgemäße Reaktionsprodukt weist mit besonderem Vorteil eine glatte und insbesondere luft- und/oder flüssigkeitsdichte, insbesondere wasserabdichtende, Oberfläche auf. Insbesondere besitzt das Reaktionsprodukt eine hydrophobe, insbesondere proteinrepellierende, Oberfläche, die medizinische Adhäsionen weitgehend verhindert.

[0082] Bezüglich weiterer Merkmale und Vorteile des Reaktionsproduktes, insbesondere hinsichtlich der Zusammensetzung sowie deren Komponenten a) und/oder b), wird vollständig auf die bisherige Beschreibung Bezug genommen.

[0083] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Kit umfassend räumlich voneinander getrennt die Komponenten a) und b).

[0084] Vorzugsweise weist das Kit zwei Behältnisse auf, wobei das eine Behältnis die Komponente a) und das andere Behältnis die Komponente b) enthält.

[0085] Bevorzugt sind die beiden Behältnisse als Kammern einer Zweikammerspritze oder einer Sprühvorrichtung, vorzugsweise eines Zerstäubers, ausgebildet. Alternativ dazu kann es sich bei den Behältnissen auch um zumindest zwei Einzelspritzen oder -kartuschen handeln, welche über eine Halterung bzw. einen Konnektor miteinander verbunden sein können. Der Austrag kann in diesem Fall beispielsweise mit Hilfe eines Zwillingsaustragsgerätes erfolgen. Dadurch ist mit besonderem Vorteil eine getrennte Abfüllung, Sterilisierung und Lagerung der Komponenten a) und b) möglich.

[0086] Erfindungsgemäß kann es zudem vorgesehen sein, dass das Kit eine Einrichtung zur Vermischung der Komponenten a) und b), insbesondere einen statischen oder dynamischen Mischer oder einen Sprühkopf, aufweist. Die Einrichtung zur Vermischung ist vorzugsweise austauschbar. Ferner ist diese Einrichtung vorzugsweise auf eine Zweikammerspritze oder Sprühvorrichtung mit oder ohne inertes Druckgas aufsteckbar. Durch das Versprühen der Komponenten a) und b) kann in vorteilhafter Weise eine homogene Durchmischung dieser Komponenten erzielt werden. Daneben kann durch Sprühen der Komponenten a) und b) eine bei Aushärtung der Zusammensetzung auftretende Exothermie verringert werden. Die Vermischung der Komponenten a) und b) kann grundsätzlich vor oder nach dem Sprühen erfolgen, vorzugsweise erst nach dem Sprühen.

[0087] Ein Versprühen der Zusammensetzung kann beispielsweise mittels Druckluft, eines geeigneten Gases wie beispielsweise Stickstoff oder Kohlendioxid, eines Pumpsprühsystems oder mittels Druckbeaufschlagung eines Spritzenstempels erfolgen.

[0088] Bezüglich weiterer Merkmale und Vorteile des Kits, insbesondere hinsichtlich der Zusammensetzung, der Komponente a) und/oder Komponente b), wird ebenfalls vollständig auf die bisherige Beschreibung Bezug genommen.

[0089] Die Erfindung betrifft schließlich noch eine Austragsvorrichtung, welche die Zusammensetzung enthält. Bevorzugt weist diese Vorrichtung zumindest zwei voneinander getrennt vorliegende Kompartimente, insbesondere Behältnisse, auf, wobei das eine Kompartiment die Komponente a) und das andere Kompartiment die Komponente b) enthält. Die Austragsvorrichtung ist bevorzugt als Zweikammerspritze oder Sprühvorrichtung, insbesondere Zerstäuber, ausgebildet. Weiterhin kann die Vorrichtung auch zwei Einzelspritzen oder -kartuschen umfassen. Ferner kann die Austragsvorrichtung auch als Dosiervorrichtung ausgebildet sein.

[0090] Bezüglich weiterer Merkmale und Vorteile der Austragsvorrichtung, insbesondere hinsichtlich der Zusammensetzung, der Komponente a) und/oder Komponente b), wird ebenso vollständig auf die bisherige Beschreibung verwiesen.

[0091] Weitere Merkmale und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung von bevorzugten Ausführungsformen in Form von Beispielen. Dabei können einzelne Merkmale jeweils für sich alleine oder zu mehreren in Kombination miteinander verwirklicht sein. Die Beispiele dienen lediglich der Erläuterung der vorliegenden Erfindung, die in keiner Weise darauf beschränkt sein soll.

Beispiele

Versuch 1: Herstellung einer Adhäsionsbarrieremembran mit fester Gewebearbeitung

[0092] Eine Mischung (Komponente a)) aus 2-Ethoxyethyl-2-cyanoacrylat (EECA), Tributylacetylcitrat (TBAC) und Abietinsäure (75:20:5 w/w) wurde mit einer Mischung (Komponente b)) aus einer wässrigen 4,0 Gew.-%igen Polyvinylpyrrolidonlösung (Plasdone® C-12, $M_w = 10$ kDa), eingestellt mit Natronlauge und Salzsäure auf einen pH-Wert von 4,5, im Verhältnis 1:1 (v/v) mittels eines Sprühapplikators vermischt. Nach dem Austrag konnte ein homogener, sehr weicher und flexibler Polycyanoacrylatfilm mit einer glatten, hydrophoben Oberfläche erhalten werden.

Versuch 2: Herstellung einer weiteren Adhäsionsbarrieremembran mit fester Gewebearbeitung

[0093] Eine Mischung (Komponente a)) aus 2-Ethoxy-2-cyanoacrylat (EECA), Tributylacetyltriat (TBAC) und nativem Olivenöl (75:20:5 w/w) wurde mit einer Mischung (Komponente b)) aus einer wässrigen 4,0 Gew.-%igen Polyvinylpyrrolidonlösung (Plasdone® C-12, $M_w = 10$ kDa), eingestellt mit Natronlauge und Salzsäure auf einen pH-Wert von 4,5, im Verhältnis 1:1 (v/v) mittels eines Sprühapplikators vermischt. Nach dem Austrag erhielt man einen gleichmäßigen, sehr weichen und flexiblen Polycyanoacrylatfilm mit einer glatten, hydrophoben Oberfläche.

Versuch 3: Charakterisierung der in den Versuchen 1 und 2 erhaltenen Polycyanoacrylatfilmen

[0094] Von den Komponenten a) und b) wurden jeweils 0,7 g abgenommen und für eine rheologische Charakterisierung verwendet. Hierzu wurde im Viskosimetriemodus unter Verwendung eines Platte-Platte-Rheometers mit VD40 Geometrie bei 22°C und 100 Hz Kreisfrequenz die Viskosität der beiden Komponenten a) und b) bestimmt. Die Komponente a) zeigte dabei eine kinematische Viskosität von 7,5 bis 8,5 mPa·s. Bei der Komponente b) wurde eine kinematische Viskosität von 1,4 bis 1,6 mPa·s festgestellt.

Versuch 4: Bestimmung des pH-Werts der wässrigen Komponente b)

[0095] Mittels eines pH-Meters wurde der pH-Wert von wässrigen Polyvinylpyrrolidonlösungen (PVP K-15, Fa. Merck) in einem Konzentrationsbereich von 2 bis 10 Gew.-% untersucht. Der pH-Wert von allen Lösungen lag dabei im Bereich von 3,5 bis 4,5.

Versuch 5: Bestimmung der Haftfestigkeit der nach den Versuchen 1 und 2 hergestellten Filmen

[0096] Metallplättchen wurden mit Aceton gereinigt und auf diesen eine Sollklebefläche von 1 cm² markiert. Die Komponenten a) und b) gemäß den Versuchen 1 und 2 wurden jeweils in einem Volumen von 2,5 µl auf den markierten Bereichen der Plättchen mit einer Eppendorpipette aufgetragen, wobei sich die Tropfen nicht berührten. Anschließend wurde ein zweites Metallplättchen auf beide Flüssigkeitstropfen gelegt, wobei sich die beiden Komponenten vermischten. Die Klebestelle wurde dann für 3 min mit einem Gewicht beschwert. Danach ließ man die geklebten Metallplättchen für 1 h im Klimaschrank bei 23°C und 55 % relativer Feuchtigkeit aushärten. Unter Verwendung einer Zugprüfmaschine (Fa. Zwick Roell) wurden die verklebten Metallplättchen jeweils eingespannt und mit einem Klemmbackenabstand von 20 mm und einer Zuggeschwindigkeit von 50 mm/min belastet. Die so ermittelte Klebekraft ist in untenstehender Tabelle 1 wiedergegeben:

Klebesystem	Zusammensetzung	Lineare Reißkraft auf Metallplättchen [in Newton]
Kleber aus Versuch 1	EECA / TBAC / Abietinsäure = 75:20:5 (w/w) und 4 %ige PVP-Lösung	Mittelwert: 254 Standardabweichung: 51
Kleber aus Versuch 2	EECA / TBAC / Olivenöl = 75:20:5 (w/w) und 4 %ige PVP-Lösung	Mittelwert: 261 Standardabweichung: 59
Kontrolle	EECA / TBAC = 80:20 (w/w) und 4 %ige PVP-Lösung	Mittelwert: 280 Standardabweichung: 106

Tabelle 1: ermittelte Klebekraft

Versuch 6: Bestimmung der Leckagedichtigkeit der nach den Versuchen 1 und 2 hergestellten Filme

[0097] An eine Schweinelunge wurde mit Hilfe eines Beatmungsgerätes ein Druck von 60 mbar angelegt. Dazu wurde die Luftröhre der Schweinelunge mit einem dem Luftröhrendurchmesser entsprechenden Trokar verbunden, mit Kabelbindern fixiert und an einen Druckluftschlauch des Beatmungsgerätes angeschlossen. Die Lunge wurde mehrere Minuten mit etwa 60 mbar belüftet, bis sich alle Lungenlappen ausgeweitet hatten. Mit Hilfe eines HF-Skalpells wurde dann aus einer unbelüfteten Lunge ein kreisförmiges Gewebestück mit einem Durchmesser von ca. 2 cm und mit einer Tiefe von 5 mm herausgetrennt. Die Lunge wurde belüftet und der Defekt bei 30 mbar vermessen. Dann wurde die Lunge unter Wasser gehalten, um den Grad der Undichtigkeit zu bestimmen.

[0098] Anschließend wurde die Lunge aus dem Wasser genommen, entlüftet und der Lungendefekt trocken getupft. Auf den Lungendefekt wurden die Komponenten a) und b) gemäß den Versuchen 1 und 2 mittels eines Sprühapplikators appliziert, wobei der Rand des Defektes in etwa 1 cm übersprüht wurde. Daraufhin ließ man die Mischung während 3 Minuten ohne Einwirkung einer Belastung polymerisieren. Anschließend wurde die Lunge wieder manuell belüftet, bis sie sich richtig ausgeweitet hatte. Dann wurde der Druck auf 30 mbar eingeregelt und die Lunge unter Wasser gehalten, um die Undichtigkeit zu beurteilen. Dabei wurde die Lunge während eines Zeitraums von 5 Minuten mit 30 mbar in einem automatischen Modus zyklisch beatmet. Anschließend wurde die Haftung des sich ausgebildeten Filmes überprüft. Dabei wurde der Grad der Undichtigkeit der versiegelten Stelle in 3-facher Abstufung ermittelt:

- Grad 0: keine Luftblasen wurden beobachtet,
 Grad 1: vereinzelt wurden kleine Luftblasen (Durchmesser < 2 mm) beobachtet,
 Grad 2: eine „Perlsch nur“ von kleinen Luftblasen (Durchmesser < 2 mm) wurde beobachtet und
 Grad 3: Entstehung großer Luftblasen (Durchmesser > 2 mm).

[0099] Hierbei ergab sich folgendes Ergebnis:

Defekt unbelüftet: 24 × 21 × 5 mm

Defekt belüftet: 34 × 31 × 10 mm

aufgetragene Klebermenge: 3,8 ml, feiner Sprühnebel

Grad der Undichtigkeit ohne Kleber: 3

Grad der Undichtigkeit mit Kleber nach 3 min Aushärtungszeit zum Zeitpunkt $t = 0$: 0

Grad der Undichtigkeit nach $t = 5$ min Belastung mit 30 mbar: 0

Grad der Undichtigkeit nach $t = 5$ min Belastung und zusätzlicher kurzzeitiger Spitzenbelastung mit 60 mbar: 0

Versuch 7: Bestimmung der Abbaugeschwindigkeit der nach den Versuchen 1 und 2 hergestellten Filme

[0100] Die Filme wurden in Sörensenpufferlösung bei pH = 7,4 eingelegt und in einem Schüttelwasserbad bei 37 °C gelagert. Durch Auswiegen wurde der prozentuale Massenabbau in bestimmten Zeitabständen ermittelt:

Nach 14 Tagen: 61 %

Nach 28 Tagen: 59 %

Nach 42 Tagen: 55 %

Versuch 8: Bestimmung der Hydrophobizität der nach den Versuchen 1 und 2 hergestellten Filme durch Ermittlung des Kontaktwinkels

[0101] Die in den Versuchen 1 und 2 verwendeten Komponenten a) und b) wurden in 2 ml Omnifix-Spritzen aufgezogen. Die Spritzen wurden dann in die Halterung eines M-Systems der Fa. Medix eingeklickt. Auf die Spritzen wurde danach ein Verbindungsteil geschraubt, auf welches eine Sprühdüse aufgesteckt wurde.

[0102] Nach 5 min. Polymerisationszeit wurde der durch Mischen der Komponenten a) und b) entstandene Klebefilm samt Folie in einem Kontaktwinkelmessgerät (Data Physics OCA 15 Plus) vermessen.

[0103] Aus einer Dosierspritze wurde softwaregesteuert ein Tropfen voll entsalztes Wasser (VE-Wasser) von 8 µl Volumen ausgedrückt, so dass der Tropfen an der Nadelspitze hing. Anschließend wurde ein Probenteller, auf welchem der Klebefilm lag, manuell an den Wassertropfen herangefahren, bis der Tropfen auf den Klebefilm fiel. Sofort wurde softwaregesteuert die Grundlinie in das Kamerabild des Tropfens gelegt, die Winkel angelegt und anschließend berechnet. Dabei wurde versucht, durch Variation des Lichtes eine möglichst scharfe Linie zu erhalten. Durch Drehen der Kamera konnten die gezeichnete und die tatsächliche Grundlinie möglichst genau zur Übereinstimmung gebracht werden. Die abgelesenen Winkel (Mittelwert aus 17 Messungen pro Oberfläche) wurden notiert.

[0104] Als Kontrolle wurde ein Klebefilm ohne den Zusatz Olivenöl mit 80 Gew.-% Cyanoacrylat-Monomer (anstelle von 75 Gew.-%) hergestellt. Der Kontaktwinkel des Klebefilms ohne hydrophoben Zusatz betrug $64 \pm 4^\circ$.

[0105] Der mittlere Kontaktwinkel der Klebefilme mit Abietinsäure aus Versuch 1 betrug $68 \pm 4^\circ$. Es konnte ein deutlicher Trend zu höheren Kontaktwinkeln verzeichnet werden.

[0106] Der mittlere Kontaktwinkel der Klebefilme mit Olivenöl aus Versuch 2 betrug $81^\circ \pm 5^\circ$. Die durch den hydrophoben Zusatz erzeugten Unterschiede waren bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $< 0.1\%$ signifikant ausgeprägt.

ZITATE ENHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- US 3559652 [0006]
- US 6306243 B1 [0006]
- US 7351426 B2 [0006]
- US 6699940 B2 [0007]
- US 2006/0251612 A1 [0008]
- EP 0659441 A1 [0009, 0059]
- WO 2009/155589 A2 [0010]
- DE 4317886 B4 [0011]
- US 2005/0147457 A1 [0012]
- US 6214332 B1 [0013]
- DE 102007019043 A1 [0014]
- DE 102005007920 A1 [0015]
- DE 102008033378 A1 [0015]
- US 2007/0005024 A1 [0049]

Patentansprüche

1. Zusammensetzung, insbesondere zur Adhäsionsprophylaxe und/ oder zum Wundverschluss, mit einer Komponente a) enthaltend Cyanoacrylat-Monomere und einen hydrophoben Zusatz und mit einer Komponente b) enthaltend ein Polymer, welches ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylpyrrolidonderivate, Vinylpyrrolidon als Monomereinheit umfassende Copolymere und Mischungen davon.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Polymer in der Komponente b) in einem Anteil von 0,1 bis 10 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 6 Gew.-%, bevorzugt 3 bis 5 Gew.-%, enthalten ist.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Copolymer ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer, Vinylpyrrolidon-Acrylat-Copolymer, Vinylpyrrolidon-Methacrylat-Copolymer, Ethylen-Vinylpyrrolidon-Copolymer und Mischungen davon.
4. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass der hydrophobe Zusatz in der Komponente a) in einem Anteil von 0,1 bis 10 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 5 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 5 Gew.-%, enthalten ist.
5. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass der hydrophobe Zusatz eine organische Verbindung ist, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend Terpene, Terpen-Carbonsäuren, Terpen-Carbonsäureester, Terpenoide, Fettsäuren, Fettsäureester, Fette, langkettige Kohlenwasserstoffe, tierische Öle, Pflanzenöle, ätherische Öle und Mischungen davon.
6. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass der hydrophobe Zusatz ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Abietinsäure, Neoabietinsäure, Levopimarinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Margarinsäure, Stearinsäure, Palmitoleinsäure, Petroselinensäure, Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Arachidonsäure, pflanzliche Öle wie beispielsweise Olivenöl, Rapsöl, Distelöl, Sonnenblumenöl, Walnussöl und/oder Sojabohnenöl, langkettige Kohlenwasserstoffe und Mischungen davon.
7. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Cyanoacrylat-Monomere aus der Gruppe umfassend Alkyl-cyanoacrylat-Monomere, Alkoxyalkylcyanoacrylat-Monomere, Aryl-cyanoacrylat-Monomere, Alkylestercyanoacrylat-Monomere, Biscyanoacrylat-Monomere, Poly-(2-cyanoacrylat)-Monomere und Mischungen davon ausgewählt sind.
8. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Cyanoacrylat-Monomere in der Komponente a) in einem Anteil von 10 bis 95 Gew.-%, insbesondere 30 bis 85 Gew.-%, bevorzugt 50 bis 75 Gew.-%, enthalten sind.
9. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Komponenten a) und b) in einem Volumen-Mischungsverhältnis von 5:95 bis 95:5, insbesondere 15:85 bis 70:30, bevorzugt 25:75 bis 50:50, vorliegen.
10. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Komponente b) als wässrige Lösung, vorzugsweise mit einem sauren pH-Wert, vorliegt.
11. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Komponenten a) und b) räumlich voneinander getrennt vorliegen.
12. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung einer luft- und/oder flüssigkeitsdichten, insbesondere wasserdichten, Polycyanoacrylatmatrix, vorzugsweise in Form eines Films oder einer Membran.
13. Reaktionsprodukt bzw. Polycyanoacrylatmatrix, hergestellt oder herstellbar aus einer Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche.
14. Kit umfassend räumlich voneinander getrennt eine Komponente a) und Komponente b) nach einem der Ansprüche 1 bis 12.

15. Austragsvorrichtung enthaltend eine Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12.

Es folgen keine Zeichnungen