

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b>  <b>A61L 29/00</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/48542</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 30. September 1999 (30.09.99)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/01536 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 10. März 1999 (10.03.99)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 12 160.1                      20. März 1998 (20.03.98)                      DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> ALBERS, Reinhard [DE/DE]; Am Junkerkamp 1 a, D-51375 Leverkusen (DE). DUJARDIN, Ralf [DE/US]; 45423 Halston Court, Novi, MI 48374 (US). PUDLEINER, Heinz [DE/DE]; Bethelstrasse 16, D-47800 Krefeld (DE). SIMON, Joachim [DE/DE]; Am Broichgraben 62 D, D-40589 Düsseldorf (DE). EBERZ, Günther [DE/DE]; Holunderweg 12, D-51375 Leverkusen (DE). KREISS, Wolfgang [DE/DE]; Lortzingstrasse 18, D-51467 Bergisch Gladbach (DE). KRASEMANN, Christina [DE/DE]; Friedenstrasse 12, D-40724 Hilden (DE).  <b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
<b>(54) Title:</b> MOULDED BODIES MADE OF THERMOPLASTIC POLYURETHANE CONTAINING AN ACTIVE SUBSTANCE		
<b>(54) Bezeichnung:</b> FORMKÖRPER AUS WIRKSTOFFHALTIGEN THERMOPLASTISCHEN POLYURETHANEN		
<b>(57) Abstract</b>		
<p>The invention relates to thermoplastic polyurethane (TPU) moulded bodies, especially medical articles such as central venous catheters, containing evenly distributed antibiotic active substances. The invention also relates to a method for the production thereof and the production of TPU containing active substances.</p>		
<b>(57) Zusammenfassung</b>		
<p>Die Erfindung betrifft Formkörper aus thermoplastischen Polyurethanen (TPU), insbesondere medizinische Artikel wie zentralvenöse Katheter, die antibiotisch wirksame Stoffe in homogener Verteilung enthalten, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie der Herstellung der wirkstoffhaltigen TPU.</p>		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

### Formkörper aus wirkstoffhaltigen thermoplastischen Polyurethanen

Die Erfindung betrifft Formkörper aus thermoplastischen Polyurethanen (TPU), insbesondere medizinische Artikel wie zentralvenöse Katheter, die antibiotisch wirksame Stoffe in homogener Verteilung enthalten, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie der Herstellung der wirkstoffhaltigen TPU.

Der Einsatz von polymeren Materialien für diagnostische und therapeutische Zwecke hat zu einem signifikanten Technologiesprung in der modernen Medizin geführt. Andererseits hat die häufige Verwendung dieser Materialien in der Medizin zu einem dramatischen Anstieg von sogenannten Fremdkörperinfektionen/Polymer-assoziierten Infektionen geführt.

Neben traumatischen und thromboembolischen Komplikationen sind Katheter-assoziierte Infektionen bis hin zur Sepsis ein gravierendes Problem beim Einsatz zentralvenöser Katheter in der Intensivmedizin.

Zahlreiche Studien haben ergeben, daß koagulase-negative Staphylococci, der transiente Keim Staphylococcus aureus und verschiedene Candida Spezies die Hauptverursacher von Katheter-assoziierten Infektionen sind. Diese ubiquitär auf der Haut vorhandenen Mikroorganismen durchdringen bei der Applikation des Katheters die physiologische Hautbarriere und gelangen so in den subkutanen Bereich und letztendlich in die Blutbahn. Die Adhäsion der Bakterien auf der Kunststoffoberfläche wird als essentieller Schritt bei der Pathogenese von Fremdkörperinfektionen betrachtet. Nach der Adhäsion der Hautkeime an der Polymeroberfläche beginnt die metabolisch aktive Proliferation der Bakterien mit der Besiedlung des Polymers. Damit einher geht die Produktion eines Biofilms durch bakterielle Exkretion von extrazellulärer Glykocalix. Der Biofilm unterstützt die Adhäsion der Erreger und schützt sie vor dem Angriff bestimmter Zellen des Immunsystems. Zudem bildet der Film eine für viele Antibiotika undurchdringliche Barriere. Nach verstärkter Proliferation

der pathogenen Keime an der Polymeroberfläche, kann es schließlich zu einer septischen Bakteriämie kommen. Zur Therapie derartiger Infektionen ist eine Entfernung des infizierten Katheters nötig, da eine Chemotherapie mit Antibiotika unphysiologisch hohe Dosen verlangen würde.

5

Die Häufigkeit von bakteriell induzierten Infektionen bei zentralvenösen Kathetern liegt im Durchschnitt bei ca. 5 %. Insgesamt zeichnen zentralvenöse Katheter für ca. 90 % aller Sepsisfälle in der Intensivmedizin verantwortlich. Die Verwendung von zentralvenösen Kathetern beinhaltet daher nicht nur ein hohes Infektionsrisiko für die Patienten, sondern verursacht auch enorm hohe therapeutische Folgekosten (Nachbehandlung, verlängerte Verweilzeiten in der Klinik).

10

Durch prä-, peri- oder post-operative Maßnahmen (z. B. hygienische Maßnahmen etc.) kann diese Problematik nur teilweise gelöst werden. Eine rationale Strategie zur Prävention von Polymer-assoziierten Infektionen besteht in der Modifizierung der verwendeten polymeren Materialien. Ziel dieser Modifizierung muß die Hemmung der Bakterienadhäsion bzw. der Proliferation bereits adhärierter Bakterien sein, um somit kausal Fremdkörperinfektionen zu vermeiden. Dies kann z.B. durch Inkorporierung eines geeigneten Chemotherapeutikums in die Polymermatrix (z.B. Antibiotika) gelingen, vorausgesetzt, daß der eingearbeitete Wirkstoff auch aus der Polymermatrix herausdiffundieren kann. In diesem Fall kann die Freisetzung des Antibiotikums auf einen längeren Zeitraum ausgedehnt werden, damit für einen entsprechend längeren Zeitraum die Bakterienadhäsion bzw. Proliferation auf dem Polymer verhindert wird.

15

20

25

Methoden zur Herstellung antibakteriell ausgestatteter Polymere für medizinische Anwendungen sind bereits bekannt. In den zahlreich beschriebenen Verfahren erfolgt der Zusatz des Wirkstoffs durch folgende Techniken:

30

- a) Adsorption auf der Polymeroberfläche (passiv oder via Surfactants)

- b) Einbringen in eine Polymerbeschichtung, die auf der Oberfläche eines Formkörpers appliziert wird
- c) Inkorporierung in die bulk-Phase des polymeren Trägermaterials
- d) Kovalente Bindung an der Polymeroberfläche

5

10

15

20

25

30

Aus DE-A-41 43 239 geht beispielsweise ein Verfahren hervor, Wirkstoffe in die äußere Schicht medizinischer Artikel einzubringen (Imprägnierung). Dabei wird die implantierbare Vorrichtung aus polymerem Material in einem geeigneten Lösungsmittel gequollen. Die Polymermatrix wird dabei so verändert, daß ein pharmazeutischer Wirkstoff bzw. eine Wirkstoffkombination in das polymere Material des Implantats eindringen kann. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Wirkstoff in der Polymermatrix eingeschlossen. Nach Kontakt mit dem physiologischen Medium wird der in der implantierbaren Vorrichtung enthaltene Wirkstoff durch Diffusion wieder freigesetzt. Das Freisetzungsprofil kann dabei durch die Wahl des Lösungsmittels und durch Variation der experimentellen Bedingungen eingestellt werden.

Polymermaterialien für medizinische Anwendungen, die wirkstoffhaltige Beschichtungen aufweisen, werden beispielsweise in EP-A 328 421 erwähnt. Beschrieben werden Verfahren zur Herstellung der antimikrobiell wirksamen Beschichtungen sowie Methoden zur Applikation auf die Oberflächen von medizinischen Devices. Die Beschichtungen bestehen aus einer Polymermatrix, insbesondere aus Polyurethanen, Silikonen oder bioabbaubaren Polymeren, und einer antimikrobiell wirksamen Substanz, vorzugsweise einer synergistischen Kombination eines Silbersalzes mit Chlorhexidin oder einem Antibiotikum.

Allen erwähnten Verfahren ist gemeinsam, daß das Ausrüsten des medizinischen Arbeitsmittels mit einer antibiotisch wirksamen Substanz einen zusätzlichen Arbeitsschritt erforderlich macht, nämlich entweder eine Vorbehandlung des Polymermaterials

vor der Verarbeitung oder eine Nachbehandlung der hergestellten Formkörper. Dies verursacht zusätzliche Kosten und bringt einen erhöhten Zeitaufwand bei der Produktion mit sich. Eine weitere Problematik der Verfahren besteht in der Verwendung von organischen Lösungsmitteln, die meist nicht vollständig aus dem Material entfernt werden können.

Aufgabe der Erfindung war es, antibiotisch ausgerüstete Formkörper, insbesondere medizinische Artikel wie Katheter, bereitzustellen, die für einen längeren Zeitraum (2 bis 4 Wochen) effizient eine Oberflächenbesiedlung durch Keime verhindern.

Es wurde nun gefunden, daß sich dies erreichen läßt, wenn Formkörper eingesetzt werden, die über einen längeren Zeitraum eine die Besiedelung mit Keimen unterbindende Konzentration eines antibiotisch wirksamen Stoffes an der Oberfläche freisetzen und eine geringe Oberflächenrauhtiefe aufweisen.

Gegenstand der Erfindung sind also Formkörper aus einem antibiotisch wirksamen Stoff in homogener Verteilung enthaltendem thermoplastischem Polyurethan, die eine Rauhtiefe  $<5 \mu\text{m}$ , bevorzugt  $<2 \mu\text{m}$ , besonders bevorzugt  $<1 \mu\text{m}$  aufweisen.

Als antibiotisch wirksame Substanzen kommen prinzipiell alle Wirkstoffe in Betracht, die ein breites Wirkungsspektrum gegen die bei Polymer-assoziierten Infektionen involvierten pathogenen Mikroorganismen aufweisen, insbesondere gegen koagulase-negative Staphylokokken, Staphylokokkus aureus und Candida-Spezies. Die antibiotisch wirksamen Substanzen können erfindungsgemäß auch als Wirkstoffkombinationen in den Formkörpern verwendet werden, sofern sich ihre Wirkungen nicht antagonisieren.

Der verwendete Wirkstoff muß eine ausreichende (chemische) Stabilität in der Polymermatrix besitzen. Zudem darf die mikrobiologische Aktivität des Wirkstoffs in der polymeren Matrix und unter den Verfahrensbedingungen der Einarbeitung nicht beeinträchtigt werden, der Wirkstoff muß also bei den für die thermoplastische Ver-

arbeitung des polymeren Materials erforderlichen Temperaturen von 150 bis 200°C und Verweilzeiten von 2 bis 5 min ausreichend stabil sein.

5 Die Inkorporierung der pharmazeutisch wirksamen Substanz sollte weder die Biokompatibilität der Polymeroberfläche noch andere wünschenswerte polymer-spezifische Eigenschaften des polymeren Materials (Elastizität, Reißfestigkeit etc.) beeinträchtigen.

10 Geeignete antibiotisch wirksame Substanzen sind beispielsweise Nalixidinsäure und Nalixidinsäurederivate, wie z.B. Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin, Enoxacin, vorzugsweise Ciprofloxacin, Aminoglycoside, wie z.B. Gentamycin, Kanamycin, Amikacin, Sisomycin, vorzugsweise Gentamycin und Kanamycin, Makrocyclische Antibiotika wie z.B. Rifampicin oder Erythromycin, vorzugsweise Rifampicin, Bacitracin, Mupirocin, Thyrothricine wie z.B. Gramacidin, Tyrocidin, 15 Lincomycin, Clindamycin oder Fusidinsäure.

Die Wirkstoffe werden vorzugsweise in einer ihrer antibiotischen Aktivität entsprechenden Konzentration eingearbeitet. Besonders bevorzugt werden die Wirkstoffe in einem Konzentrationsbereich von 0,1 bis 5,0 Gew.-% verwendet.

20

Die erfindungsgemäß einsetzbaren thermoplastisch verarbeitbaren Polyurethane sind durch Umsetzung der polyurethanbildenden Komponenten

- 25
- A) organisches Diisocyanat,
  - B) lineares hydroxylterminiertes Polyol mit einem Molekulargewicht von 500 bis 10000,
  - C) Kettenverlängerer mit einem Molekulargewicht von 60 bis 500,

30

wobei das Molverhältnis der NCO-Gruppen in A) zu den gegenüber Isocyanat reaktiven Gruppen in B) u. C) 0,9 bis 1,2 beträgt, erhältlich.

5 Als organische Diisocyanate A) kommen beispielsweise aliphatische, cycloaliphatische, heterocyclische und aromatische Diisocyanate in Betracht, wie sie in Justus Liebigs Annalen der Chemie, 562, S.75-136 beschrieben werden. Bevorzugt sind aliphatische und cycloaliphatische Diisocyanate.

10 Im einzelnen seien beispielhaft genannt: aliphatische Diisocyanate, wie Hexamethylen-diisocyanat, cycloaliphatische Diisocyanate, wie Isophorondiisocyanat, 1,4-Cyclohexan-diisocyanat, 1-Methyl-2,4-cyclohexan-diisocyanat und 1-Methyl-2,6-cyclohexan-diisocyanat sowie die entsprechenden Isomerengemische, 4,4'-Dicyclohexylmethan-diisocyanat, 2,4'-Dicyclohexylmethan-diisocyanat und 2,2'-Dicyclohexylmethan-diisocyanat sowie die entsprechenden Isomerengemische, aromatische Diisocyanate, wie 2,4-Toluylendiisocyanat, Gemische aus 2,4-Toluylendiisocyanat und 2,6-Toluylendiisocyanat, 4,4'-Diphenylmethandiisocyanat, 2,4'-Diphenylmethandiisocyanat und 2,2'-Diphenylmethandiisocyanat, Gemische aus 2,4'-Diphenylmethandiisocyanat und 4,4'-Diphenylmethandiisocyanat, urethanmodifizierte flüssige 4,4'-Diphenylmethandiisocyanate und 2,4'-Diphenylmethandiisocyanate, 4,4'-Diisocyanatodiphenyl-ethan-(1,2) und 1,5-Naphthylendiisocyanat. Vorzugsweise verwendet werden 1,6-Hexamethylen-diisocyanat, Isophorondiisocyanat, Dicyclohexylmethandiisocyanat, Diphenylmethandiisocyanat-Isomerengemische mit einem 4,4'-Diphenylmethandiisocyanatgehalt von >96 Gew.-% und insbesondere 4,4'-Diphenylmethandiisocyanat und 1,5-Naphthylendiisocyanat. Die genannten Diisocyanate können einzeln oder in Form von Mischungen untereinander zur Anwendung kommen. Sie können auch zusammen mit bis zu 15 Gew.-% (berechnet auf die Gesamtmenge an Diisocyanat) eines Polyisocyanates verwendet werden, beispielsweise Triphenylmethan-4,4',4''-triisocyanat oder Polyphenyl-polymethylen-polyisocyanaten.

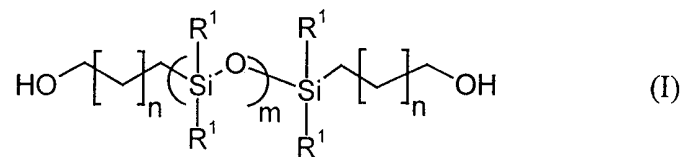
30 Als Komponente B) werden lineare hydroxylterminierte Polyole mit einem mittleren Molekulargewicht  $M_n$  von 500 bis 10000, bevorzugt 500 bis 5000, besonders bevorzugt



600 bis 2000 eingesetzt. Produktionsbedingt enthalten diese oft kleine Mengen an verzweigten Verbindungen. Häufig spricht man daher auch von "im wesentlichen linearen Polyolen". Bevorzugt sind Polyether-Diole, Polycarbonat-Diole, sterisch gehinderte Polyesterdiole, hydroxyterminierte Polybutadiene oder Gemische aus diesen.

5

Als Weichsegmente können allein oder im Gemisch mit den oben genannten Diolen auch Polysiloxan-Diole der Formel (I)



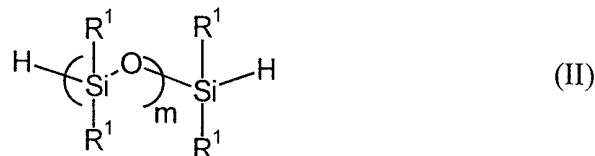
10 wobei

m einen Wert von 1 bis 30 hat, bevorzugt 10 bis 25 und besonders bevorzugt 15 bis 25,

15 n einen Wert von 1 bis 4, und

R<sup>1</sup> eine Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 C-Atomen oder eine Phenyl-Gruppe ist,

eingesetzt werden. Es sind bekannte Produkte und können nach an sich bekannten Synthesemethoden hergestellt werden, beispielsweise durch Umsetzung eines Silans der Formel (II)



im Verhältnis 1:2 mit einem ungesättigten, aliphatischen oder cycloaliphatischen Alkohol wie Allylalkohol, Buten-(1)-ol oder Penten-(1)-ol in Gegenwart eines Katalysators, z.B. Hexachloroplatinsäure.

25

Geeignete Polyether-Diole können dadurch hergestellt werden, daß man ein oder mehrere Alkylenoxide mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylenrest mit einem Startermolekül, das zwei aktive Wasserstoffatome gebunden enthält, umsetzt. Als Alkylenoxide seien z.B. genannt: Ethylenoxid, 1,2-Propylenoxid, Epichlorhydrin und 1,2-Butylenoxid und 2,3-Butylenoxid. Vorzugsweise werden Ethylenoxid, Propylenoxid und Mischungen aus 1,2-Propylenoxid und Ethylenoxid eingesetzt. Die Alkylenoxide können einzeln, alternierend nacheinander oder als Mischungen verwendet werden. Als Startermoleküle kommen beispielsweise in Betracht: Wasser, Aminoalkohole, wie N-Alkyl-diethanolamine, beispielsweise N-Methyl-diethanol-amin, und Diole, wie Ethylenglykol, 1,3-Propylenglykol, 1,4-Butandiol und 1,6-Hexandiol. Gegebenenfalls können auch Mischungen von Startermolekülen eingesetzt werden. Geeignete Polyether-Diole sind ferner die hydroxylgruppen-haltigen Polymerisationsprodukte des Tetrahydrofurans. Es können auch trifunktionelle Polyether in Anteilen von 0 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die bifunktionellen Polyether, eingesetzt werden, jedoch höchstens in solcher Menge, daß ein thermoplastisch verarbeitbares Produkt entsteht. Die im wesentlichen linearen Polyether-Diole können sowohl einzeln als auch in Form von Mischungen untereinander zur Anwendung kommen.

Geeignete sterisch gehinderte Polyester-Diole können beispielsweise aus Dicarbonsäuren mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, und mehrwertigen Alkoholen hergestellt werden. Als Dicarbonsäuren kommen beispielsweise in Betracht: aliphatische Dicarbonsäuren, wie Bernsteinsäure, Glutarsäure, Adipinsäure, Korksäure, Azelainsäure und Sebacinsäure und aromatische Dicarbonsäuren, wie Phthalsäure, Isophthalsäure und Terephthalsäure. Die Dicarbonsäuren können einzeln oder als Gemische, z.B. in Form einer Bernstein-, Glutar- und Adipinsäuremischung, verwendet werden. Zur Herstellung der Polyester-Diole kann es gegebenenfalls vorteilhaft sein, anstelle der Dicarbonsäuren die entsprechenden Dicarbonsäurederivate, wie Carbonsäurediester mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoholrest, Carbonsäureanhydride oder Carbonsäurechloride zu verwenden. Beispiele für mehrwertige Alkohole sind sterisch gehinderte Glykole mit 2 bis 10, vorzugsweise 2

bis 6 Kohlenstoffatomen, die in  $\beta$ -Position zur Hydroxylgruppe mindestens einen Alkylrest tragen, wie 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol, 2-Methyl-2-propyl-1,3-propandiol, 2,2-Diethyl-1,3-propandiol, 2-Ethyl-1,3-hexandiol, 2,5-Dimethyl-2,5-hexandiol, 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentandiol, oder Gemische mit Ethylenglykol, Diethylenglykol, 1,4-Butandiol, 1,5-Pentandiol, 1,6-Hexandiol, 1,10-Decandiol, 1,3-Propandiol und Dipropylenglykol. Je nach den gewünschten Eigenschaften können die mehrwertigen Alkohole allein oder gegebenenfalls in Mischung untereinander verwendet werden. Geeignet sind ferner Ester der Kohlensäure mit den genannten Diolen, insbesondere solchen mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol oder 1,6-Hexandiol, Kondensationsprodukte von Hydroxycarbonsäuren, beispielsweise Hydroxycaprinsäure und Polymerisationsprodukte von Lactonen, beispielsweise gegebenenfalls substituierten Caprolactonen. Als Polyester-Diole werden vorzugsweise verwendet, Neopentylglykol-polyadipate 1,6-Hexandiol-neopentylglykol-polyadipate. Die Polyester-Diole können einzeln oder in Form von Mischungen untereinander zur Anwendung kommen.

Als Kettenverlängerungsmittel C) werden Diole, Diamine oder Aminoalkohole mit einem Molekulargewicht von 60 bis 500 eingesetzt, vorzugsweise aliphatische Diole mit 2 bis 14 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Ethandiol, 1,6-Hexandiol, Diethylenglykol, Dipropylenglykol und insbesondere 1,4-Butandiol. Geeignet sind jedoch auch Diester der Terephthalsäure mit Glykolen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Terephthalsäure-bis-ethylenglykol oder Terephthalsäure-bis-1,4-butandiol, Hydroxyalkylenether des Hydrochinons, wie z.B. 1,4-Di(-hydroxyethyl)-hydrochinon, ethoxylierte Bisphenole, (cyclo)aliphatische Diamine, wie z.B. Isophorondiamin, Ethylendiamin, 1,2-Propylen-diamin, 1,3-Propylen-diamin, N-Methyl-propylen-1,3-diamin, 1,6-Hexamethylendiamin, 1,4-Diaminocyclohexan, 1,3-Diaminocyclohexan, N,N'-Dimethyl-ethylendiamin und 4,4'-Dicyclohexylmethandiamin und aromatische Diamine, wie z.B. 2,4-Toluylen-diamin und 2,6-Toluylen-diamin, 3,5-Diethyl-2,4-toluylen-diamin und 3,5-Diethyl-2,6-toluylen-diamin und primäre mono-, di-, tri- oder tetraalkylsubstituierte 4,4'-Diaminodiphenylmethane oder Aminoalkohole wie Ethanolamin, 1-Aminopropanol, 2-Aminopropanol. Es können auch Gemische der oben ge-

nannten Kettenverlängerer eingesetzt werden. Daneben können auch kleinere Mengen an tri- oder höherfunktionellen Vernetzern zugesetzt werden, z.B. Glycerin, Trimethylolpropan, Pentaerythrit, Sorbit. Besonders bevorzugt werden 1,4-Butandiol, 1,6-Hexandiol, Isophorondiamin und deren Gemische eingesetzt.

5

Weiterhin können in geringen Mengen auch übliche monofunktionelle Verbindungen eingesetzt werden, z.B. als Kettenabbrecher oder Entformungshilfen. Beispielhaft genannt seien Alkohole wie Oktanol und Stearylalkohol oder Amine wie Butylamin und Stearylamin.

10

Die molaren Verhältnisse der Aufbaukomponenten können über einen breiten Bereich variiert werden, wodurch sich die Eigenschaften des Produkts einstellen lassen. Bewährt haben sich molare Verhältnisse von Polyolen zu Kettenverlängerern von 1:1 bis 1:12. Das Molverhältnis von Diisocyanaten und Polyolen beträgt bevorzugt 1,2:1 bis 15 30:1. Besonders bevorzugt sind Verhältnisse von 2:1 bis 12:1. Zur Herstellung der TPU können die Aufbaukomponenten, gegebenenfalls in Gegenwart von Katalysatoren, Hilfsmitteln und Zusatzstoffen, in solchen Mengen zur Reaktion gebracht werden, daß das Äquivalenzverhältnis von NCO-Gruppen zur Summe der NCO-reaktiven Gruppen, insbesondere der Hydroxy- oder Aminogruppen der niedermolekularen Diole/Triole, 20 Amine und der Polyole 0,9:1 bis 1,2:1, vorzugsweise 0,98:1 bis 1,05:1, besonders bevorzugt 1,005:1 bis 1,01:1 beträgt.

25

Die erfindungsgemäß verwendbaren Polyurethane können ohne Katalysatoren hergestellt werden; in manchen Fällen kann der Einsatz von Katalysatoren jedoch angezeigt sein. Im allgemeinen werden die Katalysatoren in Mengen von bis zu 100 ppm, bezogen auf die Gesamtmenge an Edukten, verwendet. Geeignete erfindungsgemäße Katalysatoren sind die nach dem Stand der Technik bekannten und üblichen tertiären Amine, wie z.B. Triethylamin, Dimethylcyclohexylamin, N-Methylmorpholin, N,N'-Dimethyl-piperazin, 2-(Dimethylamino-ethoxy)-ethanol, Diazabicyclo-(2,2,2)-octan und ähnliche sowie insbesondere organische Metallverbindungen wie Titansäureester, 30 Eisenverbindungen, Zinnverbindungen, z.B. Zinndiacetat, Zinndioctoat, Zinndilaurat

oder die Zinndialkylsalze aliphatischer Carbonsäuren. Bevorzugt sind Dibutylzinn-diacetat und Dibutylzinn-dilaurat; von diesen genügen Mengen von 1 bis 10 ppm, um die Reaktion zu katalysieren.

- 5 Neben den TPU-Komponenten und den Katalysatoren können auch andere Hilfsmittel und Zusatzstoffe zugesetzt werden. Genannt seien beispielsweise Gleitmittel wie Fett-säureester, deren Metallseifen, Fettsäureamide und Siliconverbindungen, Antiblock-mittel, Inhibitoren, Stabilisatoren gegen Hydrolyse, Licht, Hitze und Verfärbung, Flammschutzmittel, Farbstoffe, Pigmente, anorganische oder organische Füllstoffe und
- 10 Verstärkungsmittel. Verstärkungsmittel sind insbesondere faserartige Verstärkungs-stoffe wie anorganische Fasern, die nach dem Stand der Technik hergestellt werden und auch mit einer Schlichte beaufschlagt sein können. Nähere Angaben über die ge-nannten Hilfs- und Zusatzstoffe sind der Fachliteratur zu entnehmen, beispielsweise J.H. Saunders, K.C. Frisch: "High Polymers", Band XVI, Polyurethane, Teil 1 und 2,
- 15 Interscience Publishers 1962 bzw. 1964, R.Gächter, H.Müller (Ed.): Taschenbuch der Kunststoff-Additive, 3.Ausgabe, Hanser Verlag, München 1989, oder DE-A 29 01 774.

Der Aufbau der thermoplastisch verarbeitbaren Polyurethanelastomeren erfolgt bevor-zugt schrittweise im sogenannten Prepolymerverfahren. Beim Prepolymerverfahren

20 wird aus dem Polyol und dem Diisocyanat ein isocyanathaltiges Prepolymer gebildet, das in einem zweiten Schritt mit dem Kettenverlängerer umgesetzt wird. Die TPU können kontinuierlich oder diskontinuierlich hergestellt werden. Die bekanntesten technischen Herstellverfahren sind das Bandverfahren und das Extruderverfahren.

- 25 Systematische Untersuchungen haben ergeben, daß eine homogene Verteilung der pharmazeutisch wirksamen Substanz in der Polymermatrix notwendig ist, um die Wirkstoffdiffusion als einstellbaren Freisetzungsmechanismus nutzen zu können. Die antibiotisch wirksame Substanz und das verwendete polymere Trägermaterial sollten daher eine hohe physiko-chemische Kompatibilität besitzen. Ein Maß für die Kompa-
- 30 tibilität von Wirkstoff und Matrix ist die im System auftretende Grenzflächenenergie. Ist diese hoch, so sind Wirkstoff und Matrix wenig kompatibel und der Wirkstoff

wird rasch abgegeben; die Konzentration des Wirkstoffs an der Polymeroberfläche sinkt nach kurzer Zeit unter die Wirkungsschwelle. Ist die Grenzflächenenergie sehr niedrig, wird der Wirkstoff von der Polymermatrix stark gebunden; eine Freisetzung effektiver Mengen an der Oberfläche unterbleibt. Bei guter physikalisch-chemischer Kompatibilität von Wirkstoff und Matrix wird ein hoher Diffusionskoeffizient des Wirkstoffs im Polymer erzielt. Die Höhe der Abgaberate der antibiotisch wirksamen Substanz kann in diesem Fall durch Variation der eingearbeiteten Wirkstoffmenge reguliert werden, da dann die freigesetzte Menge Wirkstoff der Konzentration in der Matrix proportional ist.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Formkörper werden bevorzugt Kombinationen von Matrix und Wirkstoff gewählt, die eine Grenzflächenenergie von 3 bis 30 mN/m, besonders bevorzugt 8 bis 15 mN/m, ganz besonders bevorzugt 10 bis 13 mN/m aufweisen. Eine erfindungsgemäß bevorzugte Kombination ist Ciprofloxacin in einer Matrix eines aus Polytetrahydrofuran, Isophorondiisocyanat, Isophorondiamin und 1,6-Hexandiol hergestellten TPU, das unter dem Handelsnamen Texin<sup>®</sup> 5590 (Bayer Corp., Pittsburgh, PA 15205-9741) vertrieben wird. Wirkstoffkonzentrationen zwischen 0,1 und 1,0 Gew.-% Ciprofloxacin sind ausreichend, um eine bakterielle Oberflächenbesiedlung der Polymeroberfläche effizient zu verhindern. In-vivo und in-vitro Experimente haben gezeigt, daß erfindungsgemäße Katheter aus ciprofloxacin-haltigem Texin<sup>®</sup> 5590 über einen Zeitraum von wenigstens 7 Tagen eine Verringerung der Bakterienbesiedlung um bis zu 75 % im Vergleich zum wirkstofffreien Referenzmaterial bewirken.

Die erfindungsgemäßen Formkörper zeichnen sich dadurch aus, daß sie eine molekulardisperse Verteilung der antibiotisch wirksamen Substanz in der polymeren Matrix aufweisen. Die hohe morphologische Homogenität der extrudierten wirkstoffhaltigen Kunststoffe konnte anhand licht- und rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen belegt werden. Zudem konnte mit Hilfe der rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen demonstriert werden, daß das Polymer vor und nach der Freisetzung des eingearbeiteten Wirkstoffs eine glatte Oberfläche besitzt, d.h. die Biokompatibilität der

Polymeroberfläche wird weder durch den Zusatz noch durch die Freisetzung des Wirkstoffs beeinträchtigt. Die Oberfläche der erfindungsgemäßen Formkörper weist eine Rauhtiefe  $<5 \mu\text{m}$ , bevorzugt  $<2 \mu\text{m}$ , besonders bevorzugt  $<1 \mu\text{m}$  auf. Dies ist ein wesentlicher Faktor für die gute Biokompatibilität der erfindungsgemäßen Formkörper und erschwert die Ansiedlung von Keimen und Adhärenz von zellulären Blutbestandteilen auf der Oberfläche zusätzlich.

Vergleichbare wirkstoffhaltige Proben, die mittels der Gießfilmmethode (solvent casting) hergestellt wurden, sind dagegen deutlich inhomogener. Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen belegen, daß die eingearbeiteten Wirkstoffe in der Polymermatrix und auf der Oberfläche z.T. in Form von Kristallverbänden vorliegen. Die Kristallverbände bewirken eine drastische Verschlechterung der mechanischen Eigenschaften des Polymers. Zudem hinterlassen die herausgelösten Kristallverbände eine rauhe Oberfläche, was zu verminderter Biokompatibilität führt.

Wider Erwarten wurde weiterhin gefunden, daß die mechanischen Eigenschaften des Polymers durch den Zusatz der antibiotisch wirksamen Substanzen in Mengen von 0,01 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 5 Gew.-% merklich verbessert werden.

Die eingebrachten Wirkstoffe verändern die Oberflächenspannung der aus im wesentlichen der Komponenten (B) gebildeten Weichphase des TPU, erhöhen damit die Phasentrennung des Block-Copolymeren und verbessern damit die Morphologie des Polymers. Infolge der verbesserten Morphologie bewirken die eingebrachten Wirkstoffe zusätzlich zur verbesserten Biokompatibilität noch eine deutliche Verbesserung der mechanischen Eigenschaften. So steigen die Zugfestigkeiten der wirkstoffhaltigen TPU im Vergleich zu den wirkstofffreien TPU signifikant an und die bleibenden Dehnungen werden meßbar reduziert. Die Bruchdehnungen reduzieren sich nur geringfügig, was ebenfalls auf eine verbesserte elastomere Struktur der TPU hinweist.

Die erfindungsgemäßen Formkörper können durch Extrudieren einer Schmelze bestehend aus dem Polymer und Wirkstoff hergestellt werden. Die Schmelze kann 0,01 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 bis 5 Gew.-% Wirkstoff enthalten. Das Vermischen der Komponenten kann nach bekannten Techniken in jeglicher Weise erfolgen. Der Wirkstoff kann beispielsweise direkt in fester Form in die Polymerschmelze eingebracht werden. Es kann auch ein wirkstoffhaltiger Masterbatch direkt mit dem Polymer verschmolzen werden oder mit der bereits vorliegenden Polymerschmelze gemischt werden. Der Wirkstoff kann auch vor dem Schmelzen des Polymers mittels bekannter Techniken auf das Polymer aufgebracht werden (durch Tumbeln, Besprühen etc.)

Im übrigen kann die Vermischung/Homogenisierung der Komponenten nach bekannten Techniken über Knetter oder Schneckenmaschinen erfolgen, vorzugsweise in Ein- oder Doppelschneckenextrudern in einem Temperaturbereich zwischen 150 und 200°C.

Durch das Vermischen der Komponenten während des Extrusionsprozesses, wird eine homogene, molekulardisperse Verteilung des Wirkstoffs in der Polymermatrix erzielt, ohne daß zusätzliche Arbeitsschritte erforderlich wären.

Das auf diese Weise erhaltene wirkstoffhaltige Granulat kann durch die bekannten Techniken der Thermoplastverarbeitung (Spritzguß, Extrusion etc.) weiterverarbeitet werden. Die Formkörper sind stippenfrei, flexibel, kleben nicht und können problemlos nach den gängigen Verfahren sterilisiert werden.



## Beispiele

### Beispiel 1 (Vergleich)

5 700 Gew.-Teile Terathane® 2000 (DuPont) und 74,5 Gew.-Teile 1,6-Hexandiol wurden in einen Planschliffkolben mit Rührer und Innenthermometer vorgelegt und bei 110°C/20 mbar 1 Stunde lang getrocknet. Dann wurden 320,6 Gew.-Teile Iso-  
phorondiisocyanat zugegeben und das Reaktionsgemisch bis zum Erreichen des  
10 theoretischen NCO-Wertes von 3,5 Gew.-% bei 120°C gerührt. Anschließend wurden 11,8 Gew.-Teile Höchstwachs C (Hoechst AG) und 7,5 Gew.-Teile Di-n-butylamin zugesetzt. Das Prepolymer wurde in Toluol gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 71,6 Gew.-Teilen Isophorondiamin in 2456 Gew.-Teilen eines Gemisches aus Toluol und Isopropanol (70/30) getropft. Es wurde eine farblose, transparente und homogene Lösung erhalten. Nach Entfernen  
15 des Lösungsmittels bei 65°C/15 mbar wurden farblose, transparente Polymerplatten erhalten, welche mit Hilfe einer Häckselmaschine zerkleinert wurden. Das Häckselgranulat wurde schließlich auf einem Zweiwellenextruder ZSK1 extrudiert und stranggranuliert. Man erhielt ein farbloses, klares und nicht klebriges Zylindergranulat.

20

Ein Teil des Zylindergranulates wurde für mikrobiologische in vitro Untersuchungen sowie für die Bestimmung des Freisetzungsprofils des eingearbeiteten Wirkstoffs (Kontrollversuche) zu Prüfkörpern spritzgegossen.

25

Ein weiterer Teil wurde für mikrobiologische in vivo Untersuchungen (Tiermodell) zu Schläuchen mit einem Innendurchmesser von 3 mm extrudiert.

### Beispiel 2

30

700 Gew.-Teile Terathane® 2000 (DuPont) und 74,5 Gew.-Teile 1,6-Hexandiol wurden in einen Planschliffkolben mit Rührer und Innenthermometer vorgelegt und

bei 110°C/20 mbar 1 Stunde lang getrocknet. Dann wurden 320,6 Gew.-Teile Isophorondiisocyanat zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde bis zum Erreichen des theoretischen NCO-Wertes von 3,5 Gew.-% bei 120°C gerührt. Anschließend wurden 11,8 Gew.-Teile Höchstwachs C und 7,5 Gew.-Teile Di-n-butylamin zuge-  
5 setzt. Das Prepolymer wurde in 616 Gew.-Teilen Toluol gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 71,6 Gew.-Teilen Isophorondiamin in 2456 Gew.-Teilen eines Gemisches aus Toluol und Isopropanol (70/30) getropft. Danach wurden 11,74 g Ciprofloxacin-Betain (1,0 Gew.-% bezogen auf die Polymer-  
10 masse) eingerührt. Es wurde eine farblose, transparente und homogene Lösung erhalten. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei 65°C/15 mbar erhielt man farblose, transparente Polymerplatten, welche mit Hilfe einer Häckselmaschine zerkleinert wurden. Das wirkstoffhaltige Häckselgranulat wurde schließlich auf einem Zweiwellenextruder ZSK1 extrudiert und stranggranuliert. Man erhielt ein farbloses, klares und nicht klebriges Zylindergranulat.

15

Ein Teil des Zylindergranulates wurde für mikrobiologische in vitro Untersuchungen sowie für die Bestimmung des Freisetzungspfilms des eingearbeiteten Wirkstoffs in Spritzguß zu Prüfkörpern (Platten) verarbeitet.

20

Ein weiterer Teil des Zylindergranulates wurde für mikrobiologische in vivo Untersuchungen (Tiermodell) zu Schläuchen mit einem Innendurchmesser von mm extrudiert.

### **Beispiel 3 (Vergleich)**

25

Handelsübliches aliphatisches Polyetherurethan: Tecoflex® EG 85 A (Fa. Thermedics, Woburn MA 01888-1799)

**Beispiel 4**

5 g Bacitracin wurden in einem Intensivmischer auf 995 g wirkstofffreies Tecoflex® EG 85 A aufgebracht. Das wirkstoffhaltige Zylindergranulat wurde auf einem Zweiwellenextruder ZSK1 extrudiert. Es wurde eine klare Schmelze erhalten, die nach Abkühlung im Wasser/Luftbad und Stranggranulation ein farbloses, klares Zylindergranulat ergab.

Für mikrobiologische in vitro Untersuchungen sowie für die Bestimmung des Freisetzungssprofils des eingearbeiteten Wirkstoffs wurde das Granulat zu Prüfkörpern (Platten) spritzgegossen.

**Beispiel 5**

5 g Gramicidin wurden in einem Intensivmischer auf 995 g wirkstofffreies Tecoflex® EG 85 A aufgebracht. Das wirkstoffhaltige Zylindergranulat wurde auf einem Zweiwellenextruder ZSK1 extrudiert. Es wurde eine klare Schmelze erhalten, die nach Abkühlung im Wasser/Luftbad und Stranggranulation ein farbloses, klares Zylindergranulat ergab.

Für mikrobiologische in vitro Untersuchungen sowie für die Bestimmung des Freisetzungssprofils des eingearbeiteten Wirkstoffs wurde das Granulat zu Prüfkörpern (Platten) spritzgegossen.

**Beispiel 6**

Aus den Prüfkörperplatten der in den Beispielen 3 bis 5 hergestellten Materialien wurden S2-Zugstäbe gestanzt und die Festigkeitskennwerte nach DIN 53 455 ermittelt. Die Zugverformungsreste der Prüfkörper wurde in Anlehnung an DIN 53 518 bestimmt.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Sie dokumentieren, daß die in den Polymeren enthaltenen Wirkstoffe die mechanischen Eigenschaften deutlich verbessern.

5 **Tabelle 1**

<b>Meßwerte</b>	<b>Tecoflex® EG 85 A (Beispiel 3)</b>	<b>Tecoflex® EG 85 + 0,5 Gew.% Bacitracin (Beispiel 4)</b>	<b>Tecoflex® EG 85 + 0,5 Gew.-% Gramicidin (Beispiel5)</b>
Zugfestigkeit	20,3 MPa	29,2 MPa	25 MPa
Bruchdehnung	750 %	630 %	700 %
Bleibende Dehnung bei 200% Dehnung	29 %	25 %	27 %
Bleibende Dehnung bei 400% Dehnung	74 %	66 %	72 %

**Beispiel 7**

10 Zur Herstellung eines wirkstoffhaltigem Masterbatches wurden 749 g wirkstofffreies  
Zylindergranulat aus thermoplastischem Polyurethan (Texin® 5590, Bayer Corp.) in  
Chloroform gelöst und mit 27,16 g Ciprofloxacin-Betain versetzt. Das Gemisch  
wurde erwärmt (ca. 70°C) bis eine farblose, homogene Lösung erhalten wurde. Nach  
15 Entfernen des Lösungsmittels bei 65°C/15 mbar erhielt man farblose, leicht opake  
Polymerplatten, welche mit Hilfe einer Häckselmaschine zerkleinert wurden.

Der 3,5 gew.-%-ige Masterbatch wurde mit 1664 g wirkstofffreiem Zylindergranulat  
gemischt und auf einem Zweiwellenextruder ZSK1 extrudiert. Es wurde eine klare  
Schmelze erhalten, die nach Abkühlung im Wasser/Luftbad und Stranggranulation  
20 ein farbloses, klares Zylindergranulat ergab.

Für mikrobiologische in vitro Untersuchungen wurde das Granulat in Spritzguß zu Prüfkörpern (Platten) verarbeitet.

### Beispiel 8

5

10 g Ciprofloxacin-Betain wurden in einem Intensivmischer auf 990 g des wirkstofffreien Zylindergranulates (aus Beispiel 1) aufgebracht. Das wirkstoffhaltige Zylindergranulat wurde auf einem Zweiwellenextruder ZSK1 extrudiert. Es wurde eine klare Schmelze erhalten, die nach Abkühlung im Wasser/Luftbad und Stranggranulation ein farbloses, klares Zylindergranulat ergab.

10

Für mikrobiologische in vitro Untersuchungen sowie für die Bestimmung des Freisetzungssprofils des eingearbeiteten Wirkstoffs wurde das Granulat zu Prüfkörpern (Platten) spritzgegossen.

15

### Beispiel 9

Die Ermittlung der Freisetzungssprofile von Ciprofloxacin-haltigen Polymerproben erfolgte durch Elution in Millipore Wasser (0,1 %  $\text{NaN}_3$ ). In einem typischen Experiment wurden dazu 5 g wirkstoffhaltige Schlauchstücke aus Texin<sup>®</sup> 5590 (Länge: ca. 1 cm) bei 37°C mit 20 ml Millipore Wasser versetzt und mit konstanter Geschwindigkeit gerührt. In regelmäßigen Zeitabständen von 24 h wurde das Elutionsmittel durch frisches Millipore Wasser ersetzt. Die Quantifizierung des freigesetzten Ciprofloxacins in den entsprechenden Lösungen erfolgte via HPLC-Analytik.

20

25

Die Freisetzungssprofile wurden für verschiedene Konzentrationen des eingearbeiteten Wirkstoffs ermittelt. Probe 1 enthielt kein Ciprofloxacin und wurde als negative Kontrolle verwendet, Probe 2 enthielt 0,1 Gew.-% und Probe 3 1,0 Gew.-% Ciprofloxacin. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Sie dokumentieren, daß die Wirkstoffdiffusion aus dem Polymer als einstellbarer Freisetzungsmechanismus genutzt werden kann: Je höher die eingearbeitete

30

Wirkstoffmenge, desto größer ist die aus der Polymermatrix freigesetzte Wirkstoffkonzentration im Elutionsmedium.

**Tabelle 2**

Freisetzungsprofile Ciprofloxacin-haltiger Schlauchproben, freigesetzte Menge Ciprofloxacin [mg/l]

5

Zeit [h]	0	24	48	72	91	168	192	216	240
Probe 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Probe 2	0	1,01	1,61	2,22	-	2,95	3,59	4,21	4,85
Probe 3	0	22,58	29,01	34,12	37,84	49,53	53,4	57,08	60,79

**Beispiel 10**

Die mikrobiologische Bewertung und das Quantifizieren der Wirkstofffreisetzung erfolgte durch eine neue Bioimaging-Technik. Die Methode nutzt die selektive wirkungsabhängige Biolumineszenz von Sensorbakterien (E. coli-Teststamm), um die biologische Aktivität des vom Polymer freigesetzten Wirkstoffs sichtbar zu machen. Im erfindungsgemäßen System Texin® 5590/Ciprofloxacin wird die Gyrasehemmende Wirkung des Ciprofloxacins ausgenutzt.

15

Für das Imaging der antibakteriellen Wirkung wurden ca. 1 cm<sup>2</sup> große Proben des wirkstoffhaltigen Materials in eine Petrischale gebracht und mit einer Suspension von Sensorbakterien in Agarose überschichtet. Nach einer Inkubationszeit von ca. 30 Minuten wird die wirkungsabhängige Biolumineszenz mit einem Videoimaging System (z.B. EG&G Berthold, Luminograph LB 980) ausgewertet. Antibiotisch aktive Proben treten dabei als lumineszierende Flächen hervor.

20

Mit Hilfe der Methode konnte u. a. bewiesen werden, daß die mikrobiologische Wirksamkeit des aus der Polymermatrix freigesetzten Ciprofloxacin auch nach Anwendung der für die thermoplastische Verarbeitung von Polymeren erforderlichen hohen Temperaturen von ca. 200°C erhalten bleibt. Zudem konnten lokale Konzen-

25

trationsunterschiede (z. B. Oberflächenstörungen, frische Schnittkanten) die sich durch unterschiedlich starke Intensität der Lumineszenz auszeichnen, abgebildet werden.

- 5      Figur 1 zeigt Biolumineszenz-Images von Ciprofloxacin-haltigen Polymermustern: Proben 1 und 2 sind Ciprofloxacin-haltige Spritzguß-Folien, Probe 3 eine Ciprofloxacin-haltige Gießfolie, Probe 4 ein wirkstofffreies Polymermuster (Negativkontrolle). Das linke Bild der Figur zeigt den Querschnitt der 1 cm<sup>2</sup> großen Musterplatten, das rechte die Aufsicht. Die Lumineszenz-Images belegen, daß die Gießfolie  
10      (3) höhere Dosen Ciprofloxacin freisetzt als die Spritzgußfolien (1 + 2). Die Negativkontrolle (4) zeigt erwartungsgemäß keine Lumineszenz.

### **Beispiel 11**

- 15      Die Evaluierung der mikrobiologischen in vivo Aktivität der Ciprofloxacin-haltigen Katheter erfolgte durch qualitativem Vergleich mit wirkstofffreien Kontrollkathetern an einem an der RWTH Aachen entwickeltem Schweinmodell (KLOSTERHALFEN). In dem Modell wurden Schweine verwendet, deren Immunsystem durch Infusion von sublethalen Dosen eines Lipopolysaccharids (LPS) supprimiert wurde.  
20      Auf diese Weise soll ein dem septischen Schock des Menschen entsprechendes Stadium bei den Versuchstieren hervorgerufen werden.

- Für die Untersuchung wurde den Versuchstieren (n = 10) unter sterilen Bedingungen jeweils ein Ciprofloxacin-haltiger Testkatheter und ein wirkstofffreier Kontrollkatheter in die rechte bzw. linke vena jugularis externa implantiert. Nach Ablauf  
25      einer Woche wurden die Katheter unter sterilen Bedingungen entnommen, in 5 Segmente unterteilt und mikrobiologisch untersucht.

- Die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen der einzelnen Kathetersegmente können wie folgt zusammengefaßt werden:  
30



- Koagulase-negative Staphylokokken spielen die wichtigste Rolle bei der Keimbesiedlung des Katheters.
- Die Analyse verschiedener Kathetersegmente nach einer Implantationsdauer von 7 Tagen belegen eine descendierende, extraluminale Keimbesiedlung mit einem Maximum in dem Katheterteil, der subcutan in der Haut liegt. Die Keimdichte bzw. -besiedlung wird zur Katheterspitze hin progressiv geringer (vgl. Tabelle 3).
- Die Keimbesiedlung des Ciprofloxacin-haltigen Testkatheters ist gegenüber dem wirkstofffreien Kontrollkatheter bis auf den Bereich der Katheterspitze signifikant geringer (vgl. Tabelle 3).

### Tabelle 3

Keimbesiedlung der verschiedenen Kathetersegmente nach 7 Tagen Implantation.

Statistische Auswertung von 10 Kathetern pro Gruppe (T-Test).

Gruppe	Haut	Mitte	V <sub>prox</sub>	V <sub>dist</sub>	Endol
Kontrolle	99.8±107.7	195±139.7	7.7±13.03	2.2±6.9	0±0
Test	5.9±12.6	48.5±71.6	0±0	0.1±0.32	0±0
p<	0.014	0.009	0.078	0.353	0

Werte angegeben in CFU, p = Signifikanzniveau

V<sub>dist</sub> = Katheterspitze, V<sub>prox</sub> = 5 cm, Mitte = 10 cm, Haut = 15 cm,

**Patentansprüche**

1. Formkörper aus einem antibiotisch wirksamen Stoff in homogener Verteilung enthaltendem thermoplastisch verarbeitbarem Polyurethan, die eine Rauhtiefe <math><5 \mu\text{m}</math> aufweisen.  
5
2. Formkörper aus einem antibiotisch wirksamen Stoff in homogener Verteilung enthaltendem thermoplastisch verarbeitbarem Polyurethan, die höhere Zugfestigkeiten aufweisen als Formkörper aus dem entsprechenden wirkstofffreien Polyurethan.  
10
3. Verfahren zur Herstellung der Formkörper gemäß Anspruch 1 oder 2 durch Extrusion oder Spritzguß eines antibiotisch wirksamen Stoff in homogener Verteilung enthaltenden thermoplastisch verarbeitbaren Polyurethans.  
15
4. Verfahren zur Herstellung der Formkörper gemäß Anspruch 1 oder 2 durch gemeinsame Extrusion eines antibiotisch wirksamen Stoffs und eines thermoplastisch verarbeitbaren Polyurethans.
- 20 5. Verfahren zur Herstellung von einem antibiotisch wirksamen Stoff in homogener Verteilung enthaltendem thermoplastisch verarbeitbarem Polyurethan durch Vermischen des antibiotisch wirksamen Stoffs mit dem Polyurethan.
- 25 6. Durch Umsetzung von Polytetrahydrofuran, Isophorondiisocyanat, Isophorondiamin und 1,6-Hexandiol erhältliches thermoplastisch verarbeitbares Polyurethan, das Ciprofloxacin in homogener Verteilung enthält.
7. Verwendung des Polyurethans gemäß Anspruch 6 in medizinischen Artikeln.

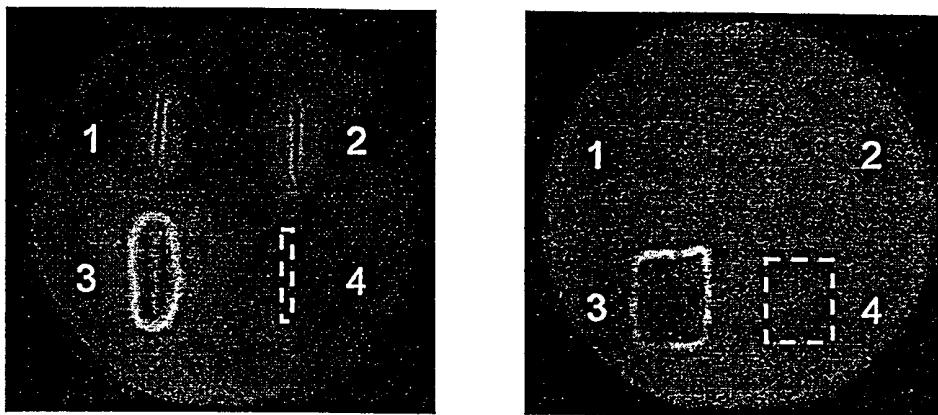


Fig. 1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/01536

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 6 A61L29/00

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)

IPC 6 A61L A61M

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)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 22114 A (VITAPHORE) 25 July 1996 (1996-07-25) page 5, line 25 - line 30 page 6, line 32 - page 10, line 26 page 11, line 15 - line 25; claims 1,10,12-19 ---	1,3-5
A	US 5 707 366 A (SOLOMON ET AL) 13 January 1998 (1998-01-13) column 1, line 15 - column 6, line 32; claims; examples 1,3,4 ---	1,3-5
A	EP 0 596 615 A (MEDTRONIC) 11 May 1994 (1994-05-11) page 2, line 48 - page 6, line 11 -----	1

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in 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

7 July 1999

Date of mailing of the international search report

16/07/1999

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

Bourgonje, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/01536

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9622114      A	25-07-1996	AU 4763696 A	07-08-1996
		CA 2210119 A	25-07-1996
		EP 0804256 A	05-11-1997
		JP 11500330 T	12-01-1999
US 5707366      A	13-01-1998	US 5451424 A	19-09-1995
		US 5165952 A	24-11-1992
		US 5013306 A	07-05-1991
		AT 103497 T	15-04-1994
		CA 2004366 A,C	18-07-1990
		DE 69007631 D	05-05-1994
		DE 69007631 T	25-08-1994
		EP 0379269 A	25-07-1990
		ES 2054229 T	01-08-1994
		IE 64997 B	04-10-1995
		JP 1993226 C	22-11-1995
		JP 2234767 A	17-09-1990
		JP 5023790 B	05-04-1993
US 4999210 A	12-03-1991		
EP 596615      A	11-05-1994	US 5344455 A	06-09-1994
		JP 2691854 B	17-12-1997
		JP 7016291 A	20-01-1995
		US 5476509 A	19-12-1995
		US 5545213 A	13-08-1996

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01536

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 6 A61L29/00

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

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61L A61M

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

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

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 96 22114 A (VITAPHORE) 25. Juli 1996 (1996-07-25) Seite 5, Zeile 25 - Zeile 30 Seite 6, Zeile 32 - Seite 10, Zeile 26 Seite 11, Zeile 15 - Zeile 25; Ansprüche 1,10,12-19	1,3-5
A	US 5 707 366 A (SOLOMON ET AL) 13. Januar 1998 (1998-01-13) Spalte 1, Zeile 15 - Spalte 6, Zeile 32; Ansprüche; Beispiele 1,3,4	1,3-5
A	EP 0 596 615 A (MEDTRONIC) 11. Mai 1994 (1994-05-11) Seite 2, Zeile 48 - Seite 6, Zeile 11	1

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

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

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

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

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

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

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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Juli 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16/07/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
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

Bevollmächtigter Bediensteter

Bourgonje, A

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01536

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9622114 A	25-07-1996	AU 4763696 A	07-08-1996
		CA 2210119 A	25-07-1996
		EP 0804256 A	05-11-1997
		JP 11500330 T	12-01-1999
US 5707366 A	13-01-1998	US 5451424 A	19-09-1995
		US 5165952 A	24-11-1992
		US 5013306 A	07-05-1991
		AT 103497 T	15-04-1994
		CA 2004366 A,C	18-07-1990
		DE 69007631 D	05-05-1994
		DE 69007631 T	25-08-1994
		EP 0379269 A	25-07-1990
		ES 2054229 T	01-08-1994
		IE 64997 B	04-10-1995
		JP 1993226 C	22-11-1995
		JP 2234767 A	17-09-1990
		JP 5023790 B	05-04-1993
		US 4999210 A	12-03-1991
EP 596615 A	11-05-1994	US 5344455 A	06-09-1994
		JP 2691854 B	17-12-1997
		JP 7016291 A	20-01-1995
		US 5476509 A	19-12-1995
		US 5545213 A	13-08-1996