



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 296 845 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983

5(51) A 61 L 33/00
C 08 C 4/00

in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD A 61 L / 292 987 5 (22) 29.07.86 (44) 19.12.91

- (71) Gummiwerke Thüringen GmbH, Eisenacher Landstraße 70, O - 5812 Waltershausen, DE
(72) Förtsch, Manfred, Dipl.-Chem.; Hecker, Ralf, Dipl.-Chem.; Mertens, Wilfried, Dr. rer. nat.; Gießmann, Konrad, Dipl.-Ing.; Merkmann, Gerhard, Dipl.-Chem.; Jentzsch, Alix, Dipl.-Ing.; Knoll, Herbert, Dr. rer. nat.; Borgmann, Siegfried, Dipl.-Chem.; Höse, Werner, Dr. rer. nat.; Schunk, Werner, MR Prof. Dr. sc. med.; Klöcking, Hans-Peter, Prof. Dr. sc. med. Dr. rer. nat., DE
(73) Gummiwerke Thüringen GmbH, Eisenacher Landstraße 70, O - 5812 Waltershausen; Chemie AG Bitterfeld - Wolfen, O - 4400 Bitterfeld; Medizinische Akademie Erfurt, Nordhäuser Straße 71, O - 5061 Erfurt, DE
-

(54) Verfahren zur Herstellung von Latextauchartikeln mit antikoagulativer Depotwirkung

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Einmischen und zur Vulkanisation von mit entsprechenden Medikamenten beladenen Molekularsieben in NK-Latextypen und vorvulkanisierte Latices zur Herstellung von Tauchartikeln mit antikoagulativen Eigenschaften.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Latextauchartikeln mit antikoagulativer Depotwirkung, welche vorvulkanisierte Latextypen und/oder NK-Latex, vorzugsweise Zentrifugenlatex, verschiedene Füllstoffe, Vulkanisationsmittel, Alterungsschutzmittel und andere Mischungsingredienzen enthalten können, **gekennzeichnet dadurch**, daß den Latexmischungen im Herstellungsprozeß vor der Vulkanisation ein Zeolith/Antikoagulantien-Addukt zugesetzt und die Gesamtmischung bei Temperaturen zwischen 40°C und 80°C vulkanisiert wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß der Anteil an Zeolith/Antikoagulantien-Addukt 0,5–10 Ma.-% bezogen auf die Gesamtmischung beträgt.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß der Antithrombotika-Anteil im Zeolith/Antikoagulantien-Addukt 5–50 Ma.-% beträgt.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Antikoagulantien Heparin und/oder Heparinoide eingesetzt werden.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Zeolithe synthetische kristalline Alumosilikate der Typen A, X, Y, Mordenit oder Gemische derselben eingesetzt werden.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von medizinischen Tauchartikeln mit antikoagulativer Depotwirkung auf Basis von NK-Latex, die für Prothesen und implantierbare Biomaterialien Anwendung finden können.

Es ist bekannt, daß nach künstlichem Organersatz im tierischen und menschlichen Körper durch intramuskuläre Injektionen antikoagulative Medikamente eingesetzt werden.

Ein wesentlicher Nachteil dieser Verfahrensweise ist, daß zur Aufrechterhaltung des Grenzwertes für die Ungerinnbarkeit des Blutes unter einer stetigen Kontrolle mehrmals injiziert werden muß. Die Entstehung der Thromben bzw. Embolien ist eine häufige Todesursache.

Das Ziel der Erfindung besteht in der Entwicklung eines Verfahrens zur Herstellung von Latextauchartikeln mit antikoagulativen Eigenschaften, die nach künstlichem Organersatz im tierischen und menschlichen Körper eine kontinuierliche Dosierung von antikoagulativen Medikamenten gewährleistet und damit die Entstehung von Thromben bzw. Embolien ausschließen soll.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zu entwickeln, bei dem dem NK-Latex, vorzugsweise Zentrifugenlatex oder vorvernetzter Latextypen, neben verschiedenen Füllstoffen, Beschleunigern, Schwefel, Weichmachern und anderen Mischungsingredienzen durch das Einmischen von mit antikoagulativen Medikamenten beladenen Molekularsieben, Zeolith-Antikoagulantien-Addukten in Form von Dispersionen Artikel hergestellt werden können, die antikoagulative Eigenschaften besitzen und die Entstehung von Thromben bzw. Embolien verhindern können. Die anschließende Vulkanisation erfolgt bei Temperaturen zwischen 40°C und 80°C.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß dem NK-Latex, vorzugsweise Zentrifugenlatex und oder vorvernetzter Latex ein Zeolith/Antikoagulantien-Addukt mit einem Masseanteil von 0,5–10 Ma.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der Mischung, während der Antikoagulantien Anteil im Zeolith/Antikoagulantien-Addukt 5–50 Ma.-% betragen soll. Erfindungsgemäß können als Antikoagulantien Heparin und/oder Heparinoide eingesetzt werden.

Als Zeolith werden unter anderem synthetische, kristalline Alumosilikate der Typen A, X, Y, Mordenit oder Gemische derselben verwendet. Die somit erreichten antikoagulativen Eigenschaften der Latextauchartikel reichen aus, um eine Thrombolysen im strömenden Blut auszulösen und somit die Entstehung einer Thrombose bzw. Embolie nach einem künstlichen Organersatz, wie Herz, Gefäße, Endoprothesen oder Einführung von Kathedern irgendwelcher Art, im tierischen und menschlichen Körper verhindern können.

Der außerordentliche Vorteil der erfindungsgemäßen Lösung besteht darin, daß erstmals Latex gefertigtes, flexibles Elastomermaterial zur Verfügung steht, das eine Thrombose direkt am Fremdmaterial, d. h. an der Prothese, Katheder oder am implantierten Biomaterial, verhindert.

Das bioaktive Elastomermaterial auf NK-Latex-Basis zeichnet sich durch eine hervorragende Depotwirkung von mindestens 6 Tagen aus. Nachfolgend erläutert ein Beispiel die erfindungsgemäße Lösung, ohne sie damit einzuschränken.

Beispiel

Die Latexmischungen wurden in einem Labortechnikum hergestellt und verarbeitet. Alle festen Bestandteile wurden dem Latex in Form von 50 Ma.-%igen wäßrigen Dispersionen zugegeben. Die Dispersionen wurden in Laborkugelmöhlen, Mahlzeit 2 Tage, hergestellt. Als Dispergiermittel wird ein nichtionogenes Tensid verwendet. Die phys.-mechanischen Nennwerte der Vulkanisate wurden nach gültigen TGL-Prüfvorschriften bestimmt.

Rezeptur Bestandteil	Gewichtsteile
60%iger NK-Latex Typ LA-TZ	167
50%ige Schwefeldispersion	3,6
20%ige KOH-Lösung	1,0
50%ige Zinkdiethylphenyldithiocarbamat-Disp.	1,8
50%ige Zinkoxid-Dispersion	2,0
50%ige Zeolith HY/Heparin-Addukt-Dispersion (Beladungsgrad 50 % Ma.-%)	2,0

Von der nach o. g. Rezeptur hergestellten Mischung wurden Platten gegossen und bei 70°C vulkanisiert. Die biologische Aktivität nach Inkubation des Werkstoffes wurde wie folgt nachgewiesen. Definierte Gummischeiben (10 mm Ø; 250 mg) werden in 4 ml Humanzitratsplasma bis 37°C inkubiert und in Abhängigkeit von der Inkubationszeit das Ausmaß der Thrombinzeit bestimmt. Aus dem Gesamtansatz werden jeweils 0,2 ml Plasma mit 0,2 ml Tris-Puffer (0,15 mol/l) und 0,1 ml Thrombin (5 WIH-E/ml) versetzt und die Zeit bis zur Gerinnung gemessen (Gerät KZM-W. „Schwelle 30“)

Tabelle

Biologische Aktivität nach Inkubation von o. g. Werkstoff in Humanzitratsplasma

Inkubationszeit min	Ist-Zustand Thrombinzeit (14,55) %	Werkstoff %
0	100	100
30	100	115
60	100	158
120	100	220
180	100	230
240	100	257

Der Elastomerwerkstoff besitzt im Plasma eine deutliche Verlängerung der Thrombinzeit. Nach 4stündiger Inkubationszeit war die Verlängerung der Thrombinzeit auf 257% angestiegen.