
Octrooiraad



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8800577**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Werkwijze voor het aanbrengen van een bloedcompatibele bekleding op polyetherurethaanvormstukken.**
- ⑤1 Int.Cl.: A61L 33/00, C08J 7/04, C08L 75/08.
- ⑦1 Aanvrager: Stichting voor de Technische Wetenschappen te Utrecht.
- ⑦4 Gem.: Ir. L.C. de Bruijn c.s.
Nederlandsch Octrooibureau
Scheveningseweg 82
2517 KZ 's-Gravenhage..

②1 Aanvraag Nr. 8800577.

②2 Ingediend 8 maart 1988.

③2 --

③3 --

③1 --

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 2 oktober 1989.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

N.O. 34974

Werkwijze voor het aanbrengen van een bloedcompatibele bekleding op polyetherurethaanvormstukken.

De uitvinding heeft betrekking op het aanbrengen van een bloedcom-
5 patibele bekleding op polyetherurethaanvormstukken zoals catheters, in
het bijzonder zuurstofsensorcatheters alsook velerlei andere voorwerpen
voor biomedische toepassingen, welke bij gebruik bloedcontact maken,
alsmede op de aldus beklede polyetherurethaanvormstukken.

Zoals algemeen bekend hebben polyetherurethanen op grond van hun
10 goede fysische en mechanische eigenschappen alsook hun relatief goede
bloedcompatibiliteit een toepassing verkregen op velerlei biomedische
gebieden. Echter is gebleken, dat voor het overgrote deel van deze
polyetherurethaan-elastomeren voor bepaalde toepassingen, in het bijzon-
der bij langdurig contact met bloed of lichaamswefsel, deze bloedcompa-
15 tibiliteit toch enigermate te wensen overlaat. Hierbij spelen vooral het
oppervlak of beter gezegd de oppervlakte-eigenschappen van de vormstuk-
ken een belangrijke, zo niet doorslaggevende rol. Het oppervlak van exo-
gene materialen dient namelijk bij contact met lichaamswefsels en bloed
een voldoende weerstand tegen bloedcoagulatie, bloedplaatjesadhesie enz.
20 te bezitten. Trombogenese, embolisatie e.d. zijn er derhalve veelal de
oorzaak van, dat de toepassing van biomedische vormstukken tot misluk-
king gedoemd is.

Meer in het bijzonder levert de toepassing van de meeste niet-
fysiologische biomaterialen zoals polyetherurethanen na contact met
25 bijvoorbeeld bloed binnen zeer korte tijd op deze materialen een dunne
proteïne-achtige laag op, welke rijk is aan fibrinogeen, fibronectine en
gamma-globuline. Op grond van de bloedcirculatie zullen verdere
proteïnecomponenten zich op deze aanvankelijk dunne laag vasthechten,
zodat er verschijnselen kunnen optreden, welke tot activering van het
30 afweermechanisme zoals coagulatie, bloedplaatjesadhesie, adhesie van
witte bloedcellen e.d. leiden.

Gezien de bovenbeschreven nadelen van het gebruik van synthetische
biomedische materialen is naarstig gezocht naar methoden tot opheffing
c.q. sterke vermindering van de ongewenste verschijnselen bij het toe-
35 passen van uit deze biomedische materialen vervaardigde vormstukken.

Een der methoden heeft zich gericht op het modificeren van het
oppervlak van biomedische materialen, in het onderhavige geval poly-
etherurethanen, om te trachten de endogene proteïne-adhesie en -agglome-
ratie te voorkomen.

40 Als een der methoden wordt het uit het EP-A- 0.061.312 bekende

8800577

proces voor het aanbrengen van covalent gebonden alifatische ketens met 14-30 koolstofatomen aan het substraatoppervlak, bijv. van polyurethaan genoemd. Bij voorkeur worden n-octadecyl-groepen aan het polymere substraat-oppervlak gehecht. Dergelijke beklede substraten bezitten selectieve en blijkbaar reversibele bindingsplaatsen voor albumine, zodat de aanhechting van thrombogene proteïnen grotendeels wordt voorkomen. Voor het covalent binden van de lange alifatische ketens aan het substraat-oppervlak worden in dit EP-A- 0.061.312 een vijftal methoden beschreven, waarbij steeds een proton-abstraherende base zoals natriummethoxide (NaOEt), natrium-t-butyraat (NaO.t.Bu), kalium- of natriumhydride en methylmagnesiumbromide dient te worden toegepast.

Gezien de uit het EP-A- 0.061.312 bekende specifieke maar enigszins omslachtige bereidingswijzen van met alkylgroepen met 14-30 koolstofatomen beklede polymeersubstraten heeft Aanvraagster gezocht naar een qua techniek eenvoudige methode voor het immobiliseren van een synthetische polymeerlaag op een polyetherurethaanvormstuk, welke een uitstekende bloedcompatibiliteit bezit.

Gevonden werd, dat het doel van de uitvinding o.a. kan worden bereikt, wanneer men op een polyetherurethaan-vormstuk direkt een laag van polyethyleenoxide met een $\bar{M}_w$ in het traject van 50.000-600.000, bij voorkeur 100.000-300.000 aanbrengt en vervolgens de opgebrachte polyethyleenoxide-laag aan het polyetherurethaan-vormstuk verknoopt. Voor dit verknopen kunnen verrassenderwijs zeer eenvoudige technieken zoals een thermische behandeling of een bestraling met UV-licht worden toegepast.

Meer in het bijzonder wordt de thermische verknoping volgens de uitvinding bij een temperatuur in het traject van 80-180°C, bij voorkeur 100-150°C uitgevoerd. Met voordeel wordt de thermische verknoping bij aanwezigheid van een bij deze temperatuur bruikbaar organisch peroxide, bijvoorbeeld met de formule R-OO-R', waarbij R en R' onafhankelijk van elkaar een al dan niet vertakte alkylgroep met 4-10 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 5-8 koolstofatomen of een aralkylgroep met 6-10 koolstofatomen voorstellen. De tijdsduur van de thermische verknoping onder deze omstandigheden hangt daarbij mede af van de halfwaardetijd van het toegepaste organische peroxide. Als algemene stelregel geldt dat een systeem volledig is verknoopt, wanneer het organische peroxide voor 95% is omgezet. Bij toepassing van dicumylperoxide kunnen derhalve de in Tabel A vermelde reaktietemperaturen/tijden worden toegepast.

8800577

TABEL A

	<u>T (°C)</u>	<u>t (uren)</u>
5	120	12
	140	2
	150	1

Het grote voordeel van de thermische verknoping is gelegen in de
 10 mogelijkheid om ook inwendige oppervlakken van polyetherurethaan-vorm-
 stukken zoals catheters van een bloedcompatibele bekledingslaag te voor-
 zien.

Een tweede eenvoudige verknopingsmethode betreft het gebruik van
 UV-licht (10-400 nm). Door het enkele gebruik van dit type licht is
 15 namelijk gebleken, dat er een uitstekende hechting tussen het polyether-
 urethaan-vormstuk en de polyethyleenoxidebekleding wordt teweeggebracht.
 Met voordeel wordt ook bij deze methode een organisch peroxide, bijvoor-
 beeld met de formule $R-OO-R'$ toegepast, waarbij R en R' onafhankelijk
 van elkaar een al dan niet vertakte alkylgroep met 4-10 koolstofatomen,
 20 een cycloalkylgroep met 5-8 koolstofatomen of een aralkylgroep met 6-10
 koolstofatomen voorstellen. Als geschikt peroxide voor deze verknopings-
 methode kan bijvoorbeeld dicumylperoxide worden genoemd. Het voordeel
 van het toepassen van een dergelijk peroxide is namelijk gelegen in het
 feit, dat in dezelfde reaktietijd als voor de methode zonder peroxide-
 25 katalysator een polyethyleenoxide-bekleding met optimalere eigenschappen
 verkregen wordt. Het UV-licht zelf kan met behulp van een eenvoudige
 kwiklamp (254 nm) of anderszins worden opgewekt.

Als polyetherurethanen kunnen de uit de stand der techniek bekende
 en op het biomedische gebied toepassing vindende materialen worden
 30 gebruikt. Meer in het bijzonder zijn dergelijke materialen opgebouwd uit
 een polyethersegment en een polyurethaansegment, waarbij tijdens de
 bereiding van dergelijke materialen veelal gebruik wordt gemaakt van een
 ketenverbindingmiddel zoals een alkaandiol of alkyleendiamine. Als
 voorbeeld van een in de handel verkrijgbaar polyetherurethaan wordt het
 35 materiaal "Pellethane 2363" (Upjohn Co.) genoemd, dat in hoofdzaak opge-
 bouwd is uit polytetramethyleenoxide en 4,4'-difenylmethaandiisocynaat
 met als ketenverlengingsmiddel butaandiol-1,4. Andere voorbeelden van in
 de handel verkrijgbare polyetherurethanen zijn de "Biomer"-materialen
 (Du Pont de Nemours & Co.), "Cardiothane" (Kontron Cardiovascular Inc.
 40 USA), "Tecoflex" (Mitra Medical International Inc. USA), en "Esthane"

. 8800577

(Goodrich, USA).

Het polyethyleenoxide wordt als oplossing in een geschikt oplosmiddel, zoals dichloormethaan, ethylacetaat, aceton, chloroform, methyl-ethylketon of dichloorethaan, in een concentratie van bijvoorbeeld
 5 0,5-10% (gew/vol. als kg/l), bij voorkeur 1-5 (gew/vol.) toegepast. De polyethyleenoxide-oplossing, waarin al dan niet een geschikt organisch peroxide is opgenomen, wordt door middel van dippen, sproeien e.d. op het polyetherurethaan-vormstuk opgebracht. Na drogen aan bijvoorbeeld de
 10 de thermische verknopingsmethode resp. de UV-licht-verknopingsmethode onderworpen. Na deze behandeling worden de monsters met een overmaat oplosmiddel zoals bidest, water en aceton gewassen, ter verwijdering van niet-verknoopt polyethyleenoxide en mogelijke andere nevenprodukten, bijvoorbeeld van het mogelijkerwijs toegepaste peroxide.

15 Voorts heeft de uitvinding betrekking op het aanbrengen van een bloedcompatibele polyethyleenoxidelaag op een polyetherurethaanvormstuk, waarbij gebruik gemaakt wordt van een diisocyanaatverbinding. Meer in het bijzonder onderwerpt men het polyetherurethaanvormstuk aan de inwerking van een diisocyanaatverbinding, waarna vervolgens een laag poly-
 20 ethyleenoxide met een $\bar{M}_w$ in het traject van 200-10.000 wordt aangebracht.

De bovenbeschreven methode voor het met behulp van een diisocyanaat bekleden van polyetherurethaanoppervlakken met polyethyleenoxide kan in een tweetal trappen worden onderverdeeld:

- 25 1) de activatie van de polyetherurethaan-oppervlakken met het diisocya-
naat en
- 2) de koppeling van polyethyleenoxide aan de resterende isocyanaatgroep van de omgezette diisocyanaatverbinding.

Als polyetherurethanen kunnen de bovenvermelde materialen worden
 30 toegepast, welke reeds op het biomedische gebied een toepassing hebben gevonden, alsook andere polyetherurethanen.

De diisocyanaatverbinding kan als oplossing in een oplosmiddel worden toegepast. Bij deze trap vormt zich een "bekleding" met onomge-
 zette isocyanaatgroepen op het polymeeroppervlak. Voorbeelden van diiso-
 35 cyanaatverbindingen zijn tolueendiisocyanaat, 4,4'-difenylmethaandiiso-
cyanaat, 2,4-tolueendiisocyanaat en bij voorkeur hexamethyleendiisocya-
naat.

Het oplosmiddel voor de isocyanaatverbinding is met voordeel een oplosmiddel, dat geen reactie aangaat met isocyanaat. Voorbeelden van
 40 dergelijke oplosmiddelen zijn dichloormethaan, ethylacetaat, aceton,

. 8800577

chloroform, methylethylketon en dichloorethaan.

De diisocyaanaatoplossing wordt met voordeel in een zeer hoge concentratie van 50-99,5 gew.% in een organisch oplosmiddel toegepast. Bij voorkeur wordt een diisocyaanaatconcentratie van 80-99,5 gew.% toegepast.

5 Uit proeven is gebleken, dat een dergelijk hoge diisocyaanaatconcentratie nodig is aangezien anders de reactie tussen het polyetherurethaan zoals het in de voorbeelden toegepaste Pellethane 2363 90A (Pell 90A) niet of nauwelijks verloopt. De reactietijd varieert normaliter van 1 tot 100 uren en hangt mede af van de toegepaste reactietemperatuur.

10 Hierna worden de isocyaanaresten door middel van wassen in overmaat oplosmiddel verwijderd. Vervolgens wordt het polyetherurethaan-oppervlak bekleed met polyethyleenoxide met een $\bar{M}_w$ van 200-10.000, bij voorkeur 400-4000. Het polyethyleenoxide wordt als oplossing toegepast. Als geschikte oplosmiddelen voor polyethyleenoxide kunnen dichloormethaan,

15 ethylacetaat, aceton, chloroform, methylethylketon en dichloorethaan worden genoemd. De verhouding van het polyethyleenoxide in de oplossing is bij voorkeur 0,5-15% (gew/vol.) en in het bijzonder 2-12% (gew/vol.). Het polyethyleenoxide in het oplosmiddel wordt door middel van dippen, sproeien e.d. opgebracht. De contacttijd tussen de polyethyleenoxide-op-

20 lossing en het behandelde polyetherurethaan-oppervlak kan van uren tot dagen variëren. Daarna wordt het oplosmiddel van de polyethyleenoxide-oplossing afgedampt, bij voorkeur door drogen aan de lucht. Afgezien van deze laatste trap worden de andere trappen van de werkwijze bij kamertemperatuur uitgevoerd.

25 Indien bij bovenstaande methode amino-eindstandige in plaats van hydroxy-eindstandige polyethyleenoxides worden gebruikt, dan kan op eenvoudige wijze heparine worden geïmmobiliseerd met behulp van wateroplosbare carbodiimides, dan wel natriumcyanogeenboorhydride (NaBH_3CN)

Gebleken is, dat er een duidelijk verband bestaat tussen enerzijds 30 het $\bar{M}_w$ van het toegepaste polyethyleenoxide en de hydrofiliciteit van het uiteindelijke oppervlak van het beklede polyetherurethaan-vormstuk. In dit verband wordt benadrukt, dat de gewenste hydrofiliciteit niet direkt maar pas na enige tijd in een waterig milieu optreedt.

Gemeend wordt, dat in een polymeer/lucht-grensvlaksituatie de polyethy- 35 leenoxide-ketens zich niet aan het oppervlak bevinden. Wanneer vervolgens het monster in een waterig milieu wordt gebracht, wordt een polymeer/water-grensvlak verkregen, in welk geval het energetisch gunstiger is dat de hydrofiele polyethyleenoxide-keten zich naar het oppervlak bewegen. Gebleken is nu, dat de mate van hydrofiliciteit van het oppervlak

40 van het beklede polyetherurethaan-vormstuk in de tijd toeneemt. Tevens

. 8800577

is gebleken, dat de bovenbeschreven overgang van hydrofoob naar hydrofiel oppervlak sneller verloopt naarmate de lengte van de polyethyleenoxide-keten korter is. Op grond hiervan is de toepassing van polyethyleenoxide beperkt tot een produkt met een $\bar{M}_w$ van ten hoogste 10.000 en wordt bij voorkeur een polyethyleenoxide in het $\bar{M}_w$ -traject van 400-4000 toegepast.

In verband met het bovenstaande wordt gewezen op het bekende uit het EP-A- 0.093.094. In deze Europese octrooiaanvraag wordt een werkwijze voor het aanbrengen van een hydrofiële bekleding op o.a. een polyurethaanoppervlak vermeld, waarbij op dit oppervlak eerst een oplossing van 0,05-40% (gew/vol.) van een diisocyaanatverbinding wordt opgebracht, het betreffende oplosmiddel wordt verdampt, daarna een oplossing met 0.5-50% (gew/vol.) van een polyethyleenoxide op het aldus behandelde polymeeroppervlak wordt aangebracht en vervolgens een afdampen van het oplosmiddel van de laatstgenoemde oplossing alsook een uitharding van de bekleding bij verhoogde temperatuur plaatsvindt. Echter dient bij deze bekende werkwijze een polyethyleenoxide met een gemiddeld $\bar{M}_w$ tussen 10^4 - 10^7 en bij voorkeur ongeveer 10^5 te worden toegepast. Een dergelijk polyethyleenoxide-materiaal met zo'n hoog $\bar{M}_w$ is niet geschikt bij de bovenbeschreven werkwijze volgens de uitvinding.

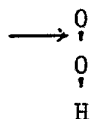
Tenslotte heeft de uitvinding betrekking op de werkwijze voor het aanbrengen van een bloedcompatibele bekleding op een polyetherurethaanvormstuk waarbij het oppervlak ervan, dat aan de inwerking van H_2O_2 onderworpen is geweest, met monomethoxypolyethyleenglycolmethacrylaat met de formule $CH_3O-(CH_2CH_2O)_n-CO-(CH_3)C=CH_2$ met een $\bar{M}_w$ voor polyethyleenglycol in het traject van 100-1000 wordt geënt. Bij voorkeur wordt bij deze werkwijze volgens de uitvinding een monomethoxypolyethyleenglycolmethacrylaat-produkt met een $\bar{M}_w$ voor het polyethyleenglycol in het traject van 100-500 toepast.

Door het gebruik van H_2O_2 wordt een gecontroleerde oxydatie van het polyetherurethaan-oppervlak verkregen, zodat hogere entopbrengsten van het aan te brengen monomethoxypolyethyleenglycolmethacrylaat (MPEGMA) mogelijk blijkt. Als H_2O_2 -produkt worden bij voorkeur geconcentreerde oplossingen van met voordeel ten minste 15% en bij voorkeur 30% toegepast. Deze inwerking van het H_2O_2 , welke bij kamertemperatuur wordt uitgevoerd, bedraagt 0,5-5 uren, met voordeel ongeveer 1 uur. Het behandelde polyetherurethaanoppervlak wordt hierna gewassen in overmaat water. Vervolgens wordt het op deze wijze behandelde polyetherurethaan-oppervlak met monomeer MPEGMA beënt. Dit monomeer wordt als oplossing in water dat tevens Fe^{2+} -ionen bevat toegepast. Bijvoorbeeld

. 880 0577

bedraagt de concentratie van het monomeer 0,05-1,5 M en met voordeel ongeveer 0,1 M. Meer in het bijzonder vormt het H_2O_2 zogenaamde peroxidegroepen op het oppervlak $-C-C-C-C-O-$

5



10 welke onder invloed van Fe^{2+} -ionen (pijl) welke in de MPEGMA-oplossing zijn opgenomen splitsen. De gevormde radicalen zijn het startpunt van de eigenlijke entpolymerisatie van het MPEGMA.

Zoals in het bovenstaande is weergegeven bezitten de beklede polyetherurethaan-oppervlakken volgens de uitvinding een uitstekende bloed-
15 compatibiliteit. Voor het karakteriseren van de overeenkomstig de uitvinding gemodificeerde polyetherurethaan-oppervlakken zijn de onderstaande methoden toegepast.

1) De "captive bubble"-techniek.

20 Met behulp van deze techniek kan de mate van hydrofiliciteit van oppervlakken worden bepaald. Deze techniek omvat de volgende stappen:

a) de monsters worden gedurende 1 nacht in een vacuumoven ($T = 60^\circ C$) gedroogd;

25 b) na het drogen worden de monsters ondersteboven in een bidestbad geplaatst, waarna men het monster 1 uur laat equilibreren;

c) vervolgens brengt men met behulp van een microspuit een luchtbel aan, waarna direkt een foto wordt genomen (zie fig. 1);

d) de kontakthoek, zoals uitgedrukt in de onderstaande formule met de in fig. 1 weergegeven symbolen:

30

$$\theta = \cos^{-1} \left(\frac{2H}{D} - 1 \right)$$

geeft de maat aan van de hydrofiliciteit van het onderzochte oppervlak. (Deze methode wordt in King R.N., Andrade J. et al, J. of Colloid and Interface Science, 103, 62 (1985) beschreven).

35 2) Bloedplaatjesadhesie.

Bij de in vitro evaluatie wordt de bloedplaatjes-adhesie aan de overeenkomstig de uitvinding beklede polyetherurethaan-oppervlakken bepaald. Bij dit onderzoek zijn zowel proeven met bloedplaatjes in buffer als met bloedplaatjes in plasma uitgevoerd.

40 De bij deze bloedplaatjes-adhesie-techniek toegepaste perfusie-

experimenten worden in Poot A., Procedure voor het Wassen van Humane Bloedplaatjes volgens J.P. Casenave e.a., interne publikatie, Universiteit Twente, (1984) vermeld. Meer in het bijzonder kunnen per proef de volgende trappen worden onderscheiden:

- 5 A) isoleren van de bloedplaatjes;
- B) wassen van de bloedplaatjes;
- C) perfusaatbereiding;
- D) perfusie; en
- E) bloedplaatjesadhesiebepaling.

10

Ad A) Het bloedplaatjesrijke plasma wordt verkregen door bloed met een anticoagulans ACD (acidic citrate dextrose) gedurende 15 min. te centrifugeren bij 175 g. Het bloedplaatjesrijke plasma wordt afgepipetteerd en vervolgens gecentrifugeerd (1570 g, 13 min.). Tenslotte wordt

15 het plasma met een pipet afgezogen.

Ad B) Het wassen van de bloedplaatjes wordt als volgt uitgevoerd:

- a) de bloedplaatjes worden gesuspenderd in een Hepes-gebufferde Tyrode-Albumine (HBTA)-oplossing;
- 20 b) na een incubatietijd van 15 min. bij 37°C vindt een centrifugeerbehandeling bij 1100 g gedurende 10 min. plaats;
- c) het verkregen produkt wordt geresuspenderd in 10 ml HBTA-oplossing, waarna de bovenstaande wasprocedure wordt herhaald;
- d) vervolgens wordt de verkregen bloedplaatjespellet in 10 ml HBTA-op-
- 25 lossing geresuspenderd.

Het labelen van de bloedplaatjes vindt plaats tijdens de eerste wastrap door het toevoegen van 10/u Ci^{III} In-oxinaat per ml.

Ad C) Er worden een tweetal perfusaten bereid, namelijk:

- 30 - een perfusaat, opgebouwd uit op de bovenstaande wijze gewassen bloedplaatjes in een HBTA-buffer; en
- een perfusaat, opgebouwd uit op bovenstaande wijze gewassen bloedplaatjes in een plasma (zie trap A).

35 Ad D) De perfusie wordt uitgevoerd met behulp van het in fig. 2 weergegeven perfusiesysteem. De toegepaste procedure is als volgt:

- 1) de capillair-slangetjes met een inwendige diameter van 0,8 mm worden 10 min. met bidest (shear-rate: 1000 s^{-1}) doorspoeld en vervolgens met een HBTA-oplossing (via de onderste pomp in fig. 2) gevuld;
- 40 2) het betreffende perfusaat wordt door het capillair-slangetje gepompt

. 880 0577

gedurende 5 min. bij 300 s^{-1} (via de bovenste pomp in fig. 2);

en

- 3) het capillair-slangetje wordt tenslotte met een HBTA-oplossing gedurende 5 min. bij 1000 s^{-1} (via de onderste pomp in fig.2) nagespoeld.

Ad E) De bloedplaatjesadhesie-bepaling wordt uitgevoerd door het gebruikte capillair in een drietal segmenten van 2 cm te verdelen, waarbij de uiteinden van het capillair worden verwijderd. Vervolgens wordt per segment de radioactiviteit bepaald.

In de onderstaande voorbeelden ter toelichting van de uitvinding zijn films van Pellethane 2363 90A (Upjohn Co.) toegepast, welke op de onderstaande wijze zijn bereid:

- 1) het Pellethane 2363 90A wordt opgelost in tetrahydrofuraan (5 gew.%);
- 2) de verkregen polymeeroplossing wordt in een petrischaal uitgegoten, waarna het oplosmiddel langzaam verdampt;
- 3) na 3 dagen worden uit de verkregen film monsters met een oppervlak van 8 cm^2 gesneden, welke gedurende 24 uur in methanol worden geëxtraheerd;
- 4) de uiteindelijk verkregen monsters worden aan de lucht gedroogd en vervolgens 1 nacht in een vacuumoven ($T=60^\circ\text{C}$) geplaatst.

De kontakthoek welke op de bovengedefinieerde wijze van deze, als uitgangsmateriaal toegepaste films werd bepaald, bedroeg 64° .

De uitvinding wordt toegelicht aan de hand van de onderstaande voorbeelden, welke niet beperkend dienen te worden uitgelegd.

30 Voorbeeld I

Een op bovenstaande wijze verkregen Pellethane 2363 90A-film werd gedurende 30 sec. in een 1 gew.procents oplossing van polyethyleenoxide in dichloormethaan gedipt. Het toegepaste polyethyleenoxide had een $\bar{M}_w$ van 100.000 (Polysciences, Warrington, USA). Vervolgens werden de Pellethane-films gedurende 1,5 uur aan de lucht gedroogd. Daarna werden de monsters 1 uur met een UV-lamp (254 nm) bestraald voor het initiëren van de verknopingsreactie. Na de bestraling werden de behandelde films gewassen met overmaat bidest voor het verwijderen van onverknoot polyethyleenoxide en met overmaat aceton voor het verwijderen van radicaalprodukten.

. 8800577

De kontakthoek, welke op de bovengedefinieerde wijze van de behandelde Pellethane-films werd bepaald, bedroeg $34 \pm 4^\circ$.

Voorbeeld II

- 5 De werkwijze volgens voorbeeld I werd herhaald maar met dit verschil, dat in plaats van een 1 gew.procents oplossing van polyethyleenoxide in dichloormethaan een 1 gew.procents oplossing van polyethyleenoxide/dicumylperoxide (95/5) in dichloormethaan werd toegepast. Het dicumylperoxide werd van Schuchardt (West-Duitsland) betrokken.
- 10 Na het uitvoeren van de in voorbeeld I beschreven methode werd een film verkregen, welke een kontakthoek van $30 \pm 3^\circ$ bezat.

Voorbeeld III

- Volgens dit voorbeeld werden Pellethane 2363 90A-films gedurende 30
- 15 sec. in een 1 gew. procents oplossing van polyethyleenoxide met een $\bar{M}_w$ 100.000 in dichloormethaan gedipt en vervolgens 1,5 uur aan de lucht gedroogd. Vervolgens werden de films in een oven 2 uren op 140°C verhit. Daarna werden de beklede films met water en tenslotte met aceton gewassen.
- 20 De kontakthoek van het monster bedroeg $37 \pm 3^\circ$.

Voorbeeld IV

- De werkwijze volgens Voorbeeld III werd herhaald maar met dit verschil, dat in plaats van een 1 gew.procents oplossing van polyethyleenoxide in dichloormethaan een 1 gew.procents oplossing van polyethyleenoxide/dicumylperoxide (95/5) in dichloormethaan werd toegepast. Het dicumylperoxide werd van Schuchardt (West-Duitsland) betrokken.
- 25 De kontakthoek van het volgens dit voorbeeld verkregen monster bedroeg $30 \pm 3^\circ$.

30

Voorbeeld V

- Pellethane 23634 90A-films werden 48 uren in een oplossing van hexamethyleendiisocynaat in dichloormethaan (90/10 w/w) behandeld. Vervolgens werden de monsters in een overmaat dichloormethaan gewassen.
- 35 Daarna werden de behandelde films 72 uren in een 10 %'s oplossing van een der in Tabel B vermelde polyethyleenoxiden in dichloormethaan behandeld.

- De kontakthoek van de beklede films is, zoals uit de onderstaande Tabel B blijkt, afhankelijk van het $\bar{M}_w$ van het toegepaste polyethyleenoxide (PEO). De uitdrukking Pell90A betreft een Pellethane 2363
- 40

8800577

90A-film.

TABEL B

5	<u>Monster</u>	<u>Kontakthoek</u>
	Pell190A-PEO400	40 $\pm$ 5
	Pell190A-PEO1000	30 $\pm$ 4
	Pell190A-PEO4000	28 $\pm$ 4

- 10 De bovenstaande waarden van de kontaktgroep werden bepaald nadat de monsters zich enige tijd in bidest hadden bevonden. Hierbij wordt aange-
tekend, dat dit proces meer tijd vraagt naarmate de lengte van de PEO-
ketens langer is.

15 Voorbeeld VI

- Pellethane 2363 90A-films werden gedurende 1 uur in 30 gew. pro-
cents H₂O₂ geplaatst. Vervolgens werden de monsters in bidest gewas-
sen, waarna een polymerisatie van monomethoxypolyethyleenglycolmethacry-
laat (MPEGMA), afkomstig van Polysciences (Warrington, USA) als een 0,1
20 M-oplossing in water, welke oplossing tevens 8 mM Fe²⁺/l en 0,05 M
H₂SO₄ bevatte, gedurende 1 uur werd uitgevoerd.

Als MPEGMA-produkten werden produkten met een $\bar{M}_w$ voor het
polyethyleenglycol van 200, 400 en 1000 toegepast.

De kontakthoeken van de verkregen monsters zijn respectievelijk

25

TABEL C

	<u>Monster</u>	<u>Kontakthoek</u>
	Pell190A-MPEGMA-200	30 $\pm$ 3
	Pell190A-MPEGMA-400	32 $\pm$ 3
30	Pell190A-MPEGMA-1000	43 $\pm$ 5

De uitdrukking Pell190A betreft een Pellethane 2363 90A-film.

Voorbeeld VII

- 35 Overeenkomstig de bovenstaand beschreven bloedplaatjesadhesie-tech-
niek werden proeven uitgevoerd met de in de voorbeelden I-VI verkregen
behandelde respectievelijk onbehandelde Pellethane 2363 90A-films. Als
verder vergelijkingsmateriaal werd tevens het polyetheenprodukt PT.51
(THALAS B.V. Nederland) toegepast.

- 40 De verkregen gegevens zijn in de onderstaande tabellen D en E

. 8800577

samengevat, waarbij Tabel D de bloedplaatjesadhesie vanuit een HBTA-bu-fer en Tabel E de bloedplaatjesadhesie vanuit plasma weergeeft. De uitdrukking "Pell90A" betreft een Pellethane 2363 90A-film.

TABEL D

Bloedplaatjesadhesie vanuit buffer

Materiaal	Aantal plaatjes per cm ²
Pell90A	276.000 $\pm$ 28.000
Pell90A na methanolextractie en enten met PEO 100.000 (over- eenkomstig de methode vlg. IV)	12.000 $\pm$ 4.000
Pell90A na methanolextractie en enten met MPEGMA 400 (overeenkomstig de methode vlg. Vg. VI)	7.300
Polyetheen	422.000 $\pm$ 99.000

TABEL E

Bloedplaatjesadhesie vanuit plasma

Materiaal	Aantal plaatjes per cm ²
Pell90A	115.000 $\pm$ 33.000
Pell90A na methanolextractie en enten met PEO 100.000 (over- eenkomstig de methode vlg. Vb.IV)	6.000 $\pm$ 4.000
Pell90A na methanolextractie en enten met PEO 300.000 (overeenkomstig de methode vlg. Vb.IV)	12.000 $\pm$ 3.000
Pell90A na methanolextractie en enten met PEO 600.000 (overeenkomstig de methode vlg. Vb.IV)	15.000 $\pm$ 3.000
Polyetheen	719.000 $\pm$ 139.000

CONCLUSIES

1. Werkwijze voor het aanbrengen van een bloedcompatibele bekleding op een polyetherurethaan-vormstuk, met het kenmerk, dat men op het poly-
5 etherurethaan-vormstuk een laag van polyethyleenoxide met een molecuulgewicht in het traject van 50.000-600.000 aanbrengt en vervolgens de opgebrachte polyethyleenoxide-laag aan het polyethyleenurethaan-vormstuk verknoopt.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men poly-
10 ethyleenoxide met een molecuulgewicht in het traject van 100.000-300.000 toepast.
3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat men de verknoping thermisch bij een temperatuur in het traject van 80-180°C uitvoert.
- 15 4. Werkwijze volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat men de verknoping thermisch bij een temperatuur in het traject van 100-150°C uitvoert.
5. Werkwijze volgens conclusie 3 of 4, met het kenmerk, dat men de verknoping bij aanwezigheid van een organisch peroxide met de formule
20 $R-O-O-R'$ uitvoert, waarbij R en R', onafhankelijk van elkaar, een alkylgroep met 4-10 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 5-8 koolstofatomen of een alkarylgroep met 6-10 koolstofatomen voorstellen.
6. Werkwijze volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat men de verknoping bij aanwezigheid van dicumylperoxide uitvoert.
- 25 7. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat men de verknoping onder toepassing van UV-licht uitvoert.
8. Werkwijze volgens conclusie 7, met het kenmerk, dat men de verknoping onder toepassing van UV-licht van 254 nm uitvoert.
9. Werkwijze volgens conclusie 7 of 8, met het kenmerk, dat men de
30 verknoping bij aanwezigheid van een organisch peroxide met de formule $R-O-O-R'$ uitvoert, waarbij R en R', onafhankelijk van elkaar, een alkylgroep met 4-10 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 5-8 koolstofatomen of een alkarylgroep met 6-10 koolstofatomen voorstellen.
10. Werkwijze volgens conclusie 9, met het kenmerk, dat men de
35 verknoping bij aanwezigheid van dicumylperoxide uitvoert.
11. Werkwijze voor het aanbrengen van een bloedcompatibele bekleding op een polyetherurethaan-vormstuk, met het kenmerk, dat men het te bekleden polyetherurethaan-vormstuk aan de inwerking van een diisocyaan-
naatverbinding onderwerpt en vervolgens een laag van polyethyleenoxide
40 met een molecuulgewicht in het traject van 200-10.000 aanbrengt.

. 8800577

12. Werkwijze volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat men als diisocyaanatverbinding hexamethyleendiisocyaanat toepast.

13. Werkwijze volgens conclusie 12, met het kenmerk, dat men hexamethyleendiisocyaanat als oplossing in een concentratie van 50-99,5
5 gew.% in een organisch oplosmiddel toepast.

14. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat men het hexamethyleendiisocyaanat als oplossing in een concentratie van 80-99,5 gew.% in een organisch oplosmiddel toepast.

15. Werkwijze volgens een of meer der conclusies 11-14, met het
10 kenmerk, dat men polyethyleenoxide met een molecuulgewicht in het traject van 400-4000 toepast.

16. Werkwijze voor het aanbrengen van een bloedcompatibele bekleding op een polyetherurethaan-vormstuk, met het kenmerk, dat men aan het te bekleden polyetherurethaan-vormstuk, dat aan de inwerking van
15 H_2O_2 is onderworpen, met monomethoxypolyethyleenglycolmethacrylaat met een molecuulgewicht voor het polyethyleenglycol in het traject van 100-1000 ent.

17. Werkwijze volgens conclusie 16, met het kenmerk, dat men monomethoxypolyethyleenglycolmethacrylaat met een molecuulgewicht voor het
20 polyethyleenglycol in het traject van 100-500 toepast.

18. Werkwijze volgens conclusie 16 of 17, met het kenmerk, dat men een 15-30%'s H_2O_2 -oplossing toepast.

19. Polyetherurethaan-vormstuk, zoals een catheter, voorzien van een polyethyleenoxide-bekleding, aangebracht overeenkomstig de werkwijze
25 volgens een of meer der conclusies 1-18.

8800577

fig-1

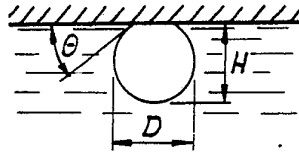
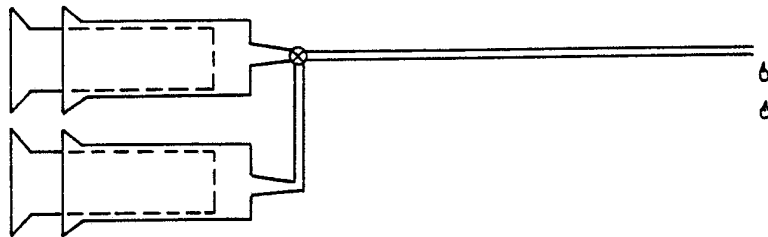


fig-2



. 880 0577