



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 294 866 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1  
Patentgesetz der DDR  
vom 27.10.1983  
in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

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

DEUTSCHES PATENTAMT

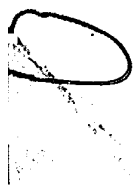
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD A 61 L / 292 988 3 (22) 29.07.86 (44) 17.10.91

- (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.; Brühl, Hans-Dieter, 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 fibrinolytischer Depotwirkung

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung und Vulkanisation von Latexmischungen, vorzugsweise NK-Zentrifugenlatex oder vorvernetztes Latices, die fibrinolytische Eigenschaften besitzen und bei Temperaturen zwischen 40°C und 80°C vulkanisiert werden. Die fibrinolytischen Eigenschaften werden durch den Einsatz von mit entsprechenden Medikamenten beladenen Molekularsieben erreicht.



## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Latextauchartikeln mit fibrinolytischer Depotwirkung, **gekennzeichnet dadurch**, daß dem NK-Latex, vorzugsweise Zentrifugenlatex oder vorvernetztes Latices, neben Vulkanisationsmitteln, Füllstoffen und anderen Mischungsingredienzen vor der Vulkanisation ein Zeolith/Fibrinolytikum-Addukt zugesetzt wird und Latexmischung bei Temperaturen zwischen 40°C und 80°C vulkanisiert wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß der Anteil an Zeolith/Fibrinolytikum-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/Fibrinolytikum-Addukt 5–10 Ma.-% beträgt.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Fibrinolytikum Streptokinase, Urokinase, Plasmin 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.

## Anwendung der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von medizinischen Tauchartikeln aus NK-Latex oder vorvulkanisierten Latextypen mit fibrinolytischer Depotwirkung, die für Prothesen, Katheder und implantierbare Biomaterialien Anwendung finden können.

## Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Bekannt ist, daß nach künstlichem Organersatz im tierischen und menschlichen Körper durch intramuskuläre Injektionen fibrinolytische Medikamente eingesetzt werden. Ein Nachteil dieser Methode ist, daß zur Aufrechterhaltung des Grenzwertes für die Ungerinnbarkeit des Blutes unter einer stetigen Kontrolle mehrmals injiziert werden muß. Thromben bzw. Embolien sind eine häufig auftretende Todesursache.

## Ziel der Erfindung

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

## Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung und Vulkanisation von Latextauchartikeln auf der Basis von NK-Latex, vorzugsweise Zentrifugenlatex oder vorvulkanisierte Latextypen, verschiedenen Füllstoffen, Weichmachern, Beschleunigern, Schwefel und anderen Mischungsbestandteilen durch den Einsatz von mit fibrinolytischen Medikamenten beladenen Molekularsieben/Fibrinolytikum-Addukten zu entwickeln. Diese Artikel besitzen fibrinolytische Eigenschaften und verhindern die Entstehung von Thromben bzw. Embolien.

Die Zeolith/Fibrinolytikum-Addukte werden der Latexmischung in Form von Dispersion vor der Vulkanisation zugesetzt. Die anschließende Vulkanisation erfolgt bei Temperaturen von 40°C bis 80°C.

Der Anteil an Zeolith-Fibrinolytikum-Addukt beträgt 0,5–10 Ma.-%, bezogen auf die Gesamtmischung und der Fibrinolytika-Anteil im Zeolith/Fibrinolytikum-Addukt soll 5–50 Ma.-% betragen.

Als Fibrinolytika können erfindungsgemäß Streptokinase Urokinase und/oder Plasmin eingesetzt werden.

Als Zeolithe werden vorzugsweise synthetische kristalline Alumosilikate der Typen A, X, Y oder Gemische derselben verwendet. Es zeigte sich, daß die fibrinolytischen Eigenschaften der Latextauchartikel ausreichen, um eine Thrombolysen im strömenden Blut auszulösen und somit die Entstehung einer Thrombose bzw. Embolie nach einem künstlichem Organersatz, wie z. B. Herz, Gefäße, Endoprothesen, im tierischen und menschlichen Körper verhindern kann.

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

Zum anderen zeichnet sich das bioaktive, flexible Elastomermaterial durch eine ausgezeichnete Depotwirkung von mindestens 6 Tagen aus. Nachfolgend erläutert ein Beispiel die erfindungsgemäße Lösung, ohne sie damit einzuschränken:

D

**Ausführungsbeispiel**

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 Laborkugelmøhlen, Mahlzeit 2 Tage, hergestellt. Als Dispergiermittel wird ein nichtionogenes Tensid verwendet. Die phys.-mechanischen Kennwerte 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 13X/Awalyisin-Addukt-Dispersion (Beladungsgrad: 50Ma.-%)	4,0

**Prüfergebnisse**

Der Nachweis der biologischen Aktivität von in Werkstoffen inkorporierten Stoffen (Streptokinase) an das Außenmedium wird methodisch wie folgt geführt:

Von der nach o. g. Rezeptur hergestellten Mischung wurden Platten (Ø 50 mm, Wandstärke 5 mm) gegossen. Anschließend wurden diese Platten bei 70°C vulkanisiert.

Von den Platten wurden definierte Gummischeiben (10 mm Ø, 250 mg) auf Fibrin-Agar-Platten gelegt und 5 Tage lang bei 37°C aufbewahrt. Das Ausmaß der Lyse wird in Quadratmillimeter (von 2 senkrecht aufeinander stehenden Durchmessern der Lysezonen) ausgewiesen.

Tabelle: Fibrinolytische Aktivität nach Kontakt des hergestellten Latexartikels an Fibrin-Agar-Platten

Inkubationszeit h	Fibrinolytische Aktivität mm <sup>2</sup>
24	150
48	236
72	289
96	376
120	420
144	462

Es ist eine in Abhängigkeit von der Kontaktzeit aufgetretene Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität festzustellen.

D