



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61H 27/00, C08K 5/09		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/11860 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. März 1998 (26.03.98)
(21) Internationales Aktenzeichen:	PCT/EP97/04868	(81) Bestimmungsstaaten:	AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, 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, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum:	8. September 1997 (08.09.97)	(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).
(30) Prioritätsdaten:	196 38 570.9 20. September 1996 (20.09.96) DE	(72) Erfinder; und	Veröffentlicht
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):	PUDLEINER, Heinz [DE/DE]; Bethelstrasse 16, D-47800 Krefeld (DE). DU-JARDIN, Ralf [DE/DE]; Hochheideweg 35, D-47877 Willich (DE). HOBLER, Hartwin [DE/DE]; Westfalenweg 306, D-42111 Wuppertal (DE).	(74) Gemeinsamer Vertreter:	Mit internationalem Recherchenbericht.
	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).		

(54) Title: THERMOPLASTIC POLYURETHANES CONTAINING ACTIVE SUBSTANCES

(54) Bezeichnung: WIRKSTOFFHALTIGE THERMOPLASTISCHE POLYURETHANE

(57) Abstract

Thermoplastic polyurethanes (TPU) which contain homogeneously distributed pharmaceutical substances are disclosed, as well as a process for producing the same and their use in medical articles. When the TPU are produced, thrombolytic or antibacterial compounds are added to the monomer mixture.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Wirkstoffe in homogener Verteilung enthaltende thermoplastische Polyurethane (TPU). Verfahren zu ihrer Herstellung und deren Verwendung in medizinischen Artikeln. Bei der Herstellung der TPU werden der Monomermischung antithrombotisch oder antibakteriell wirksame Verbindungen zugegeben.

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	Aserbaidschan	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	Brasiliens	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		

Wirkstoffhaltige Thermoplastische Polyurethane

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Wirkstoffe in homogener Verteilung enthaltende thermoplastische Polyurethane (TPU), Verfahren zu ihrer Herstellung und deren Verwendung in medizinischen Artikeln. Bei der Herstellung der TPU werden der Monomermischung pharmakologisch wirksame Verbindungen zugegeben.

In der Medizin verwendete Materialien, die in direktem Kontakt mit dem Blut stehen, z.B. künstliche Organe, künstliche Blutgefäße, Katheter, Bluttransfusionsvorrichtungen, müssen neben geeigneten mechanischen Eigenschaften und guter Biokompatibilität bzw. Blutverträglichkeit auch noch antithrombotische und/oder antibakterielle Wirkung aufweisen.

Polymermaterialien für medizinische Anwendungen, die Beschichtungen aufweisen, in denen Heparin oder ein anderer antithrombotisch wirksamer Stoff enthalten ist, sind bekannt. Da jedoch nur geringe Mengen an Wirkstoff in die aufgetragene Beschichtung eingebracht werden können, steht nicht für die gesamte Anwendungsdauer eine genügend hohe Konzentration des Wirkstoffs an der Oberfläche des medizinischen Artikels zur Verfügung.

Es sind auch Verfahren bekannt, antithrombotisch wirksame Substanzen in die äußere Polymerschicht medizinischer Artikel einzubringen. Nach EP-A 550 875 werden medizinische Artikel aus polymerem Material mit einem Lösungsmittel vorbehandelt, damit eine pharmazeutisch wirksame Schicht in das Polymere eindringen kann. Dieses Verfahren ist technisch aufwendig und verwendet organische Lösungsmittel, die meist nicht restlos aus dem Material entfernt werden können; zudem wird nur eine geringe Beladung der Oberfläche mit der Wirksubstanz erzielt.

Die antithrombotische Wirkung von Acetylsalicylsäure ist bekannt (Münchener Medizinische Wochenschrift 130 (1988) 809). Nach DE-C 42 21 665 werden Polymeren als Additive Ester bzw. Mischester der Acetylsalicylsäure zugesetzt, um die Blutgerinnung zu unterdrücken. Es hat sich jedoch als nachteilig erwiesen, daß nur spezielle Derivate der Acetylsalicylsäure eingesetzt werden können und die Oberflächen erst nach einiger Zeit ihre optimale Biokompatibilität erreichen, da der Wirkstoff erst an die Oberfläche des Polymeren wandern muß.

Nach EP-A 659 442 wird zur Beschleunigung dieses Migrationsprozesses vor der thermoplastischen Verarbeitung ein Gemisch aus Amidwachs und Acetylsäure-Ethyldiamin an das Polymergranulat angelagert. Das Amidwachs schmilzt bei der Verarbeitung und wandert aufgrund seiner Unverträglichkeit mit dem Polymeren an die Oberfläche des gefertigten Teils. Dadurch wird die Migration des Acetylsalicylsäurederivats unterstützt. Es können jedoch nur begrenzte Mengen an Wirkstoff an das Granulat angelagert und dadurch in das medizinische Arbeitsmittel eingebracht werden. Darüber hinaus wird auch für dieses Verfahren ein spezielles Derivat der Acetylsalicylsäure benötigt.

10 Allen erwähnten Verfahren ist gemeinsam, daß das Ausrüsten des medizinischen Arbeitsmittels mit einer pharmakologisch 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 Zeitauf-

15 wand bei der Produktion mit sich. Es wurde nun gefunden, daß man bei der Herstellung medizinischer Arbeitsmittel aus thermoplastischen Polyurethanen Wirkstoffe schon bei der Polymerherstellung zusetzen kann. Das erhaltene Polymer kann dann ohne zusätzlichen Aufwand in konventioneller Weise zu wirkstoffhaltigen medizinischen Arbeitsmitteln weiterverarbeitet werden

20 Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung wirkstoffhaltiger thermoplastisch verarbeitbarer Polyurethane durch Umsetzung der polyurethanbildenden Komponenten

- A) organisches Diisocyanat,
- B) lineares hydroxylterminiertes Polyol mit einem Molekulargewicht von 500 bis 10000,
- C) Kettenverlängerer mit einem Molekulargewicht von 60 bis 500,
- D) 0,01 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge an Edukten, eines pharmakologisch wirksamen Stoffes

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

30 Als organische Diisocyanate A) kommen beispielsweise aliphatische, cycloaliphatische, araliphatische, 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.

Im einzelnen seien beispielhaft genannt: aliphatische Diisocyanate, wie Hexamethylendiisocyanat, 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-Hexamethylendiisocyanat, 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-poly-methylen-polyisocyanaten.

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 nichtlinearen Verbindungen. Häufig spricht man daher auch von "im wesentlichen linearen Polyolen". Bevorzugt sind Polyester-, Polyether-, Polycarbonat-Diole, hydroxylterminierte Polybutadiene, hydroxylterminierte Polysiloxane oder Gemische aus diesen.

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 hydroxylgruppenhaltigen Polymerisationsprodukte des Tetrahydrofuran. 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.

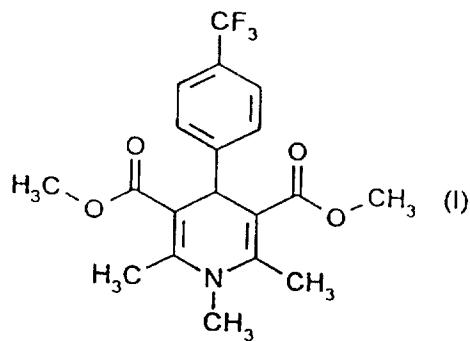
Geeignete Polyester-Diole können beispielsweise aus Dicarbonsäuren mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, und mehrwertigen Alkoholen hergestellt werden. Als Dicarbonsäuren kommen beispielsweise in Betracht: aliphatische Dicarbonsäuren, wie Bernsteinsäure, Glutarsäure, 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 Glykole mit 2 bis 10, vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Ethylenglykol, Diethylenglykol, 1,4-Butandiol, 1,5-Pentandiol, 1,6-Hexandiol, 1,10-Decandiol, 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol, 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 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie 1,4-Butandiol oder 1,6-Hexandiol, Kondensationsprodukte von Hydroxycarbonsäuren, beispielsweise Hydroxycapronsäure und Polymerisationsprodukte von Lactonen, beispielsweise gegebenenfalls substituierten Caprolactonen. Als Polyester-Diole vorzugsweise verwendet werden Ethandiol-polyadipate, 1,4-Butandiol-polyadipate, Ethandiol-1,4-

butandiol-polyadipate, 1,6-Hexandiol-neopentylglykol-polyadipate, 1,6-Hexandiol-1,4-butandiol-polyadipate und Poly-caprolactone. 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, Diethyenglykol, 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, Ethylenediamin, 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-Toluylendiamin und 2,6-Toluylendiamin, 3,5-Diethyl-2,4-toluylendiamin und 3,5-Diethyl-2,6-toluylendiamin und primäre mono-, di-, tri- oder tetraalkylsubstituierte 4,4'-Diaminodiphenylmethane oder Aminoalkohole wie Ethanolamin, 1-Aminopropanol, 2-Aminopropanol. Es können auch Gemische der oben genannten Kettenverlängerer eingesetzt werden. Daneben können auch kleinere Mengen an tri- oder höherfunktionellen Vernetzern zugesetzt werden, z.B. Glycerin, Trimethylolpropan, Pentaerythrit, Sorbit.

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.

Als Wirkstoffe D) kann eine Vielzahl von pharmakologisch wirksamen Substanzen eingesetzt werden, beispielsweise antithrombotisch oder antibiotisch wirksame Stoffe. Beispiele für erfundungsgemäß verwendbare antithrombotisch wirksame Substanzen sind Acetylsalicylsäure und deren Alkali- und Erdalkalisalze sowie Derivate des Dihydropyridins wie N-methyl-2,6-dimethyl-3,5-di(methoxycarbonyl)-4-(4-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydropyridin (I).



Beispiele für antibiotisch wirksame Substanzen sind Ciprofloxacin und Fosfomycin. Die Wirkstoffe D) werden in Mengen von 0,01 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,05 bis 7 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge an Edukten, eingesetzt. Da die Wirkstoffe bereits bei der Herstellung des TPU der Reaktionsmischung zugesetzt werden, wird eine homogene Verteilung der pharmakologisch wirksamen Substanzen im Endprodukt erzielt, ohne daß zusätzliche Arbeitsschritte erforderlich wären.

Empfindliche Wirkstoffe wie Heparin sind bei den für die thermoplastische Verarbeitung von Polymeren erforderlichen hohen Temperaturen von etwa 150°C bis 210°C normalerweise nicht stabil. Es hat sich überraschend gezeigt, daß durch das erfindungsgemäße Verfahren solche Wirkstoffe durch Einbindung in die Polymermatrix soweit stabilisiert werden, daß auch nach thermoplastischer Verarbeitung ihre Wirksamkeit erhalten bleibt.

Der Zusatz antithrombotisch wirksamer Substanzen in TPU verbessert die Blutverträglichkeit der aus diesem Material hergestellten Artikel, ein Zusatz von antibiotisch wirksamen Stoffen wirkt einer Ansiedlung von Keimen auf der Oberfläche entgegen. Der eingebaute Wirkstoff kann im Laufe der Zeit zwar teilweise an die Oberfläche der medizinischen Artikel diffundieren, er wird aber nicht in therapeutisch wirksamen Konzentrationen an das umgebende Medium, z.B. Gewebe, Blut oder andere Körperflüssigkeiten, abgegeben. Tritt durch physiologische Prozesse ein Abbau der Wirksubstanzen an der Grenzfläche zwischen Polymer und umgebendem Medium auf, so kann dieser durch den Diffusionsprozeß kompensiert werden. Dadurch ist für einen ständigen Nachschub an Wirksubstanz gesorgt, so daß der gewünschte Schutz der Oberfläche des medizinischen Artikels auch über einen längeren Zeitraum gewährleistet ist.

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 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, 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.

Die erfundungsgemäßen 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 erfundungsgemäße 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, Eisenverbindungen, Zinnverbindungen, z.B. Zinndiacetat, Zinndioctoat, Zinndilaurat oder die Zinndialkylsalze aliphatischer Carbonsäuren. Bevorzugt sind Dibutylzinndiacetat und Dibutylzinndilaurat; von diesen genügen Mengen von 1 bis 10 ppm, um die Reaktion zu katalysieren.

Neben den TPU-Komponenten und den Katalysatoren können auch andere Hilfsmittel und Zusatzstoffe zugesetzt werden. Genannt seien beispielsweise Gleitmittel wie Fettsäureester, deren Metallseifen, Fettsäureamide und Siliconverbindungen, Antiblockmittel, Inhibitoren, Stabilisatoren gegen Hydrolyse, Licht, Hitze und Verfärbung, Flammschutzmittel, Farbstoffe, Pigmente, anorganische oder organische Füllstoffe und Verstärkungsmittel. Verstärkungsmittel sind insbesondere faserartige Verstärkungsstoffe wie anorganische Fasern, die nach dem Stand der Technik hergestellt werden und auch mit einer Schichte beaufschlagt sein können. Nähere Angaben über die genannten Hilfs- und Zusatzstoffe sind der Fachliteratur zu entnehmen, beispielsweise J.H. Saunders, K.C. Frisch: "High Polymers", Band XVI, Polyurethane, Teil 1 und 2, 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 bevorzugt schrittweise im sogenannten Prepolymerverfahren. Beim Prepolymerverfahren 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.

10 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäß behandelten thermoplastischen Polyurethane zur Herstellung medizinischer Artikel, z.B. von Kathetern, Schläuchen, Blutbeuteln, Folien oder Formkörpern für Implantate.

15 Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen TPU können nach üblichen Verfahren wie Extrusion oder Spritzgießen zu Formkörpern, Schläuchen oder Folien verarbeitet werden. Diese sind stippenfrei, flexibel, kleben nicht und können problemlos nach den gängigen Verfahren sterilisiert werden.

BeispieleBeispiel 1

In einem 6l-Planschliffkolben mit Rührer, Thermometer und Rückflußkühler wurden 2880 g (1,373 mol) Polytetrahydrofuran mit einem mittleren Molekulargewicht von 2000 g/mol vorgelegt und bei 120°C/14 mbar 1 Stunde lang getrocknet. Dann wurden 0,12 g Dibutylzinnlaurat als Katalysator und 1528,9 g (5,829 mol) H₁₂MDI zugegeben und es wurde bei 120°C bis zum Erreichen eines NCO-Wertes von 8,5 Gew.-% gerührt. In dieses Prepolymer wurden zunächst 48,8 g (1,0 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Eduktmenge) Calcium-Acetylsalicylat und anschließend als Kettenverlängerer 391,1 g (4,341 mol) 1,4-Butandiol eingerührt. Nach ca. 60 Sekunden wurde die Reaktionsmischung auf ein beschichtetes Blech gegossen, wo sie nach wenigen Minuten erstarrte. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde 12 Stunden lang bei 100°C nachgetempert.

Die ausreagierten Platten wurden zerschnitten und zerkleinert. Das Häckselgranulat wurde auf einem Zweiwellen-Brabender-Meßextruder extrudiert und stranggranuliert. Für die Blutverträglichkeitstests wurden aus dem Zylindergranulat Schläuche mit 3 mm Innendurchmesser extrudiert.

Beispiel 2

In einem 6l-Planschliffkolben mit Rührer, Thermometer und Rückflußkühler wurden 2880 g (1,373 mol) Polytetrahydrofuran mit einem mittleren Molekulargewicht von 2000 g/mol vorgelegt und bei 120°C/14 mbar 1 Stunde lang getrocknet. Dann wurden 0,12 g Dibutylzinnlaurat als Katalysator und 1528,9 g (5,829 mol) H₁₂MDI zugegeben und es wurde bei 120°C bis zum Erreichen eines NCO-Wertes von 8,5 Gew.-% gerührt. In dieses Prepolymer wurden zunächst 4,8 g (0,1 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Eduktmenge) N-methyl-2,6-dimethyl-3,5-di(methoxycarbonyl)-4-(4-trifluormethylphenyl)-1,4-dihdropyridin und anschließend als Kettenverlängerer 391,1 g (4,341 mol) 1,4-Butandiol eingerührt. Nach ca. 60 Sekunden wurde die Reaktionsmischung auf ein beschichtetes Blech gegossen, wo sie nach wenigen Minuten erstarrte. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde 12 Stunden lang bei 100°C nachgetempert.

Die ausreagierten Platten wurden zerschnitten und zerkleinert. Das Häckselgranulat wurde auf einem Zweiwellen-Brabender-Meßextruder extrudiert und stranggranuliert. Für die Blutverträglichkeitstests wurden aus dem Zylindergranulat Schläuche mit 3 mm Innendurchmesser extrudiert.

5

Beispiel 3 (Vergleich)

In einem 6l-Planschliffkolben mit Rührer, Thermometer und Rückflußkühler wurden 2880 g (1,373 mol) Polytetrahydrofuran mit einem mittleren Molekulargewicht von 2000 g/mol vorgelegt und bei 120°C/14 mbar 1 Stunde lang getrocknet. Dann wurden 0,12 g Dibutylzinnlaurat als Katalysator und 1528,9 g (5,829 mol) H₁₂MDI zugegeben und es wurde bei 120°C bis zum Erreichen eines NCO-Wertes von 8,5 Gew.-% gerührt. In dieses Prepolymer wurden als Kettenverlängerer 391,1 g (4,341 mol) 1,4-Butandiol eingerührt. Nach ca. 60 Sekunden wurde das Reaktionsgemisch auf ein beschichtetes Blech gegossen, wo es nach wenigen Minuten erstarrte. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde 12 Stunden lang bei 100°C nachgetempert. Die ausreagierten Platten wurden zerschnitten und zerkleinert.

10

Ein Teil des Häckselgranulats wurde auf einem Zweiwellen-Brabender-Meßextruder extrudiert und stranggranuliert. Für die Blutverträglichkeitstests wurden aus dem Zylindergranulat Schläuche mit 3 mm Innendurchmesser extrudiert.

15

Beispiel 4 (Vergleich)

20

Zur Herstellung eines Masterbatchs wurden 475,2 g des Häckselgranulats aus Beispiel 3 in Ethanol suspendiert und mit 4,8 g N-methyl-2,6-dimethyl-3,5-di-(methoxycarbonyl)-4-(4-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydropyridin versetzt. Die Suspension wurde am Rotationsverdampfer vom Ethanol befreit und im Trockenschrank bei 40°C am Vakuum getrocknet.

25

Der 1 Gew.-% Masterbatch wurde mit 4320 g wirkstofffreiem Häckselgranulat gemischt und auf einem Zweiwellen-Brabender-Meßextruder extrudiert. Es wurde eine klare, stippenfreie Schmelze erhalten, die nach Abkühlung im Wasserbad und Stranggranulation ein farbloses, klares und nicht klebriges Zylindergranulat ergab. Für die Blutverträglichkeitstests wurden aus dem Zylindergranulat Schläuche mit 3 mm Innendurchmesser extrudiert.

30

Beispiel 5 (Vergleich)

Zur Herstellung eines Masterbatchs wurden 432 g des Häckselgranulats aus Beispiel 3 in Ethanol suspendiert und mit 48 g Calcium-Acetylsalicylat versetzt. Die Suspension wurde am Rotationsverdampfer vom Ethanol befreit und im Trockenschrank bei 40°C am Vakuum getrocknet.

Der 10 Gew.-% Masterbatch wurde mit 4320 g wirkstofffreiem Häckselgranulat gemischt und auf einem Zweiwellen-Brabender-Meßextruder extrudiert. Es wurde eine klare, stippenfreie Schmelze erhalten, die nach Abkühlung im Wasserbad und Stranggranulation ein farbloses, klares und nicht klebriges Zylindergranulat ergab. Für die Blutverträglichkeitstests wurden aus dem Zylindergranulat Schläuche mit 3 mm Innendurchmesser extrudiert.

Dynamische in-vitro-Blutverträglichkeitstests

Für die Charakterisierung der in-vitro-Thrombogenität der Polymeroberflächen im Blutkontakt wurde frisch entnommenes menschliches Vollblut mit Citrat oder Hirudin versetzt, um die Gerinnung zu unterdrücken. Nachdem ein Schlauch aus dem zu prüfenden Material mit Blut gefüllt und die Schlauchenden verbunden worden waren, wurde der Schlauchring für eine vorgegebene Zeit auf eine vertikal mit konstanter Drehzahl rotierende Trommel gespannt.

Zur Beurteilung der Blutverträglichkeit wurden verschiedene Blutgerinnungsfaktoren aus unterschiedlichen Stadien der Gerinnungskaskade, Blutplättchen, sowie weiße und rote Blutkörperchen bestimmt und nach folgendem Score-Punktesystem bewertet: Plättchenaktivierung 0-10 Punkte, Plasmatische Gerinnung 0-30 Punkte, Hämolyse 0-10 Punkte, Proteolyse 0-10 Punkte. Maximal konnten 60 Punkte erreicht werden; je geringer die erzielte Punktzahl, desto besser die Blutverträglichkeit. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1: In-vitro-Blutverträglichkeit

	Beispiel 1	Beispiel 2	Beispiel 3*	Beispiel 4*	Beispiel 5*
Plättchenaktivierung	3	3	2	3	2
Plasmatische Gerinnung	1	2	7	3	3
Hämolyse	5	1	4	0	0
Proteolyse	1	1	1	0	1
Summe	10	7	14	6	6

* nicht erfindungsgemäße Vergleichsbeispiele

Beispiel 6 (Vergleich)

In einem Planschliffkolben mit Rührer und Innenthermometer wurden 720 Gew.-Teile Polytetrahydrofuran mit einem mittleren Molekulargewicht von 2000 g/mol und 76,6 Gew.-Teile 1,6-Hexandiol vorgelegt und bei 120°C/14 mbar 1 Stunde lang getrocknet. Dann wurden 329,8 Gew.-Teile Isophorondiisocyanat zugegeben und es wurde 3 Stunden lang bei 120°C bis zum Erreichen eines NCO-Wertes von 3,5 Gew.-% gerührt. Anschließend wurden 12 Gew.-Teile Ethylenbisstearylamin und 15,3 Gew.-Teile Di-n-butylamin zugegeben. Dieses Prepolymer wurde in 634 Gew.-Teilen Toluol gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur einer Lösung von 73,6 Gew.-Teilen 5-Amino-3-aminomethyl-1,3,3-trimethylcyclohexan in 2990 Gew.-Teilen eines Gemischs aus Toluol und Isopropanol im Verhältnis 70:30 zugetropft. Es wurde eine farblose, transparente und homogene Lösung erhalten, die nach Trocknung einen farblosen, transparenten und nicht klebenden Film ergab. Dieser wurde gehäckselt und zu Prüfkörpern spritzgegossen, an denen die Bakterienadhäsion in Suspensionen von S. aureus bzw. S. epidermidis gemessen wurde.

Beispiel 7

Ein analog Beispiel 6 hergestelltes Prepolymer wurde in 634 Gew.-Teilen Toluol gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur einer Lösung von 73,6 Gew.-Teilen 5-Amino-3-aminomethyl-1,3,3-trimethylcyclohexan und 12,4 Gew.-Teilen Cipro-

5 floxacin in 2990 Gew.-Teilen eines Gemisches aus Toluol und Isopropanol im Verhältnis 70:30 zugetropft. Es wurde eine farblose, transparente und homogene Lösung erhalten, die nach Trocknung einen farblosen, transparenten und nicht klebenden Film ergab. Dieser wurde gehäckselt und zu Prüfkörpern spritzgegossen, an denen die Bakterienadhäsion in Suspensionen von *S. aureus* bzw. *S. epidermidis* gemessen wurde. Im Vergleich zu der nach Beispiel 6 hergestellten wirkstofffreien Probe wurde eine Verringerung der Bakterienadhäsion um mehr als 99% festgestellt.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung wirkstoffhaltiger thermoplastisch verarbeitbarer Polyurethane durch Umsetzung der polyurethanbildenden Komponenten

- 5 A) organisches Diisocyanat,
- B) lineares hydroxylterminiertes Polyol mit einem Molekulargewicht von 500 bis 10000,
- C) Kettenverlängerer mit einem Molekulargewicht von 60 bis 500,
- D) 0,01 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge an Edukten, eines pharmakologisch wirksamen Stoffes

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

2. Verwendung der gemäß Anspruch 1 hergestellten wirkstoffhaltigen Polyurethane zur Herstellung medizinischer Artikel.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/04868

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61H27/00 C08K5/09

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 A61H C08K A61L

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.
X	US 4 973 320 A (BRENNER ET AL) 27 November 1990 see column 3, line 9 - column 5, line 57; claims 1-9 ---	1
A	EP 0 659 442 A (REHAU) 28 June 1995 cited in the application see column 2, line 22 - column 3, line 53; claims 1-3 ---	1
A	US 4 925 668 A (KHAN ET AL) 15 May 1990 see column 2, line 11 - column 5, line 2; claim 1 ---	1
A	DE 42 21 665 A (REHAU) 12 August 1993 cited in the application see page 2, line 31 - page 5, line 60; claim 1 -----	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

2

Date of the actual completion of the international search

10 December 1997

Date of mailing of the international search report

22/12/1997

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 97/04868

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 4973320 A	27-11-90		DE 3725728 A DE 3871016 A DK 170231 B EP 0302186 A FI 91827 B JP 1230368 A JP 1845515 C NO 174573 B	16-02-89 17-06-92 10-07-95 08-02-89 13-05-94 13-09-89 25-05-94 21-02-94
EP 659442 A	28-06-95		DE 4341628 A	06-07-95
US 4925668 A	15-05-90		CA 2004367 A,C DE 69004106 D DE 69004106 T EP 0379271 A ES 2062316 T JP 1839947 C JP 2234764 A	18-07-90 02-12-93 21-04-94 25-07-90 16-12-94 25-04-94 17-09-90
DE 4221665 A	12-08-93		EP 0576868 A JP 6169983 A	05-01-94 21-06-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/04868

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61H27/00 C08K5/09

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61H C08K A61L

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.
X	US 4 973 320 A (BRENNER ET AL) 27.November 1990 siehe Spalte 3, Zeile 9 - Spalte 5, Zeile 57; Ansprüche 1-9 ---	1
A	EP 0 659 442 A (REHAU) 28.Juni 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe Spalte 2, Zeile 22 - Spalte 3, Zeile 53; Ansprüche 1-3 ---	1
A	US 4 925 668 A (KHAN ET AL) 15.Mai 1990 siehe Spalte 2, Zeile 11 - Spalte 5, Zeile 2; Anspruch 1 ---	1
A	DE 42 21 665 A (REHAU) 12.August 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 2, Zeile 31 - Seite 5, Zeile 60; Anspruch 1 -----	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 erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher 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

2

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
10.Dezember 1997	22/12/1997
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 97/04868

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4973320 A	27-11-90	DE 3725728 A DE 3871016 A DK 170231 B EP 0302186 A FI 91827 B JP 1230368 A JP 1845515 C NO 174573 B	16-02-89 17-06-92 10-07-95 08-02-89 13-05-94 13-09-89 25-05-94 21-02-94
EP 659442 A	28-06-95	DE 4341628 A	06-07-95
US 4925668 A	15-05-90	CA 2004367 A,C DE 69004106 D DE 69004106 T EP 0379271 A ES 2062316 T JP 1839947 C JP 2234764 A	18-07-90 02-12-93 21-04-94 25-07-90 16-12-94 25-04-94 17-09-90
DE 4221665 A	12-08-93	EP 0576868 A JP 6169983 A	05-01-94 21-06-94