(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 33 177 T2** 2005.08.11

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 830 107 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 33 177.2**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US96/05776**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 913 158.0**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 96/033670**
(86) PCT-Anmeldetag: **22.04.1996**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **31.10.1996**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **25.03.1998**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **18.08.2004**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **11.08.2005**

(51) Int Cl.[7]: **A61F 2/04**
A61F 2/06, A61F 2/24, A61F 2/30, A61M 5/00, A61M 5/32, A61M 25/00, A61L 27/00, A61L 29/00, B05D 3/12, B05D 1/18

(30) Unionspriorität:
427379 **24.04.1995** **US**

(73) Patentinhaber:
Baylor College of Medicine, Houston, Tex., US; Board of Regents, The University of Texas System, Austin, Tex., US

(74) Vertreter:
Patentanwälte Lippert, Stachow & Partner, 51427 Bergisch Gladbach

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE, ES, FR, GB, IT

(72) Erfinder:
DAROUICHE, O., Rabih, Houston, US; RAAD, Issam, Houston, US

(54) Bezeichnung: **ANTIMIKROBISCH IMPRÄGNIERTE KATHETER UND MEDIZINISCHE IMPLANTATE SOWIE ENTSPRECHENDES IMPRÄGNIERUNGSVERFAHREN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft innewohnende medizinische Geräte, wie beispielsweise Katheter, wobei das Material dieser mit einem oder mehreren antimikrobischen Agenzien imprägniert ist, um das Wachstum von Bakterien und Pilzorganismen, wie beispielsweise Staphylokokken, andere Gram-positiven Bakterien, Gram-negativen Bazillen und Candida zu inhibieren. Die Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Imprägnierung der innewohnenden medizinischen Geräte mit einem oder mehreren antimikrobischen Agenzien wie beispielsweise Minocyclin und Rifampin.

Beschreibung des Standes der Technik

[0002] Innewohnende Geräte einschließlich Gefäßkathetern werden durch Bereitstellung eines venösen Zugangs immer wesentlicher in der Handhabung von eingelieferten Patienten. Der Vorteil aus sowohl diesen Kathetern als auch aus anderen Arten medizinischer Geräte wie beispielsweise peritonealen Kathetern, Herzgefäßkathetern, orthopädischen Implantaten oder anderen prothetischen Geräten wird meistens durch infektiöse Komplikationen aufgehoben. Staphylokokkus epidermidis und Staphylokokkus aureus sind die am meisten verbreiteten Organismen, die diese infektiöse Komplikationen bewirken. Im Fall von Gefäßkathetern zählen diese zwei Organismen immerhin 70 bis 80% aller infektiösen Organismen, wobei Staphylokokkus epidermidis der geläufigste Organismus ist. Candida albicans, ein Pilzagens, begründet etwa 10–15% der Katheterinfektionen.

[0003] Eine weitere geläufige Infektion bei Aufenthalten im Krankenhaus ist die Harntraktinfektion (UTI). Die überwiegende Mehrheit an Fällen für die UTI liegen im Zusammenhang mit der Verwendung von Harnkathetern, inklusive Sonden durch die Harnröhre, suprapobischer und nephrostomischer Kathetern. Diese Harnkatheter sind in unterschiedlichen Populationen eingeführt, einschließlich älterer Menschen, Schlaganfallpatienten, Patienten mit Rückenmarksverletzungen, Patienten nach der Operation und Patienten mit behinderter Uropathie. Unabhängig von der Befolgung der Sterilisierungsrichtlinien für die Einführung und Versorgung von Harnkathetern stellt die UTI weiterhin in Verbindung mit Kathetern ein großes Problem dar. Beispielsweise wird angenommen, dass immerhin ein Viertel der im Krankenhaus eingewiesenen rückenmarks-verletzten Patienten eine symptomatische UTI während ihres Krankenhausaufenthalts entwickeln. Gramnegative Bazillen begründen immerhin 60–70%, Enterokokki immerhin ca. 25% und Candida Spezies immerhin ca. 10% der Fälle von UTI.

[0004] Die Kolonienbildung von Bakterien an der Oberfläche der Katheter oder anderen Teilen des Gerätes kann für den Patienten ernsthafte Probleme bewirken. Es kann auch erforderlich sein, das Implantat zu entfernen und/oder zu ersetzen und sekundäre Infektionsbedingungen ernsthaft zu behandeln. Ein beachtlicher Aufwand an Aufmerksamkeit und Studien wurde auf die Vorbeugung der Bildung von Kolonien durch die Verwendung von antimikrobischen Agenzien wie beispielsweise Antibiotika gerichtet, die an die Oberfläche von den in solchen Geräten verwendeten Materialien binden. In diesen Ansätzen war es die Aufgabe, eine ausreichende bakteriostatische oder baktericidale Wirkung zur Vorbeugung der Koloniebildung bereitzustellen.

[0005] Verschiedene Verfahren wurden vorher verwendet, um die Oberflächen der medizinischen Geräte mit einem Antibiotikum zu überziehen. Zum Beispiel ist eine der einfachsten Methoden, die Oberfläche des Gerätes mit einer Lösung der antibiotischen Kombination zu spülen. Im Allgemeinen erfordert das Überziehen der Oberfläche mit einer einfachen Spültechnik den praktischen Zugang zu dem implantierbaren Gerät. Zum Beispiel sind im Allgemeinen Katheter zugänglich für das Spülen mit einer Lösung aus Rifampin und Minocyclin oder Rifampin und Novobiocin. Für die Verwendung in Spülungslösungen liegt eine wirksame Konzentration der Antibiotika in einem Bereich von etwa 1–10 µg/ml für Minocyclin, vorzugsweise bei etwa 2 µg/ml; 1 bis 10 µg/ml für Rifampin, vorzugsweise etwa 2 µg/ml, und 1 bis 10 µg/ml für Novobiocin, vorzugsweise etwa 2 µg/ml. Die Spülungslösung wird üblicherweise aus sterilem Wasser oder sterilen normalen salzhaltigen Lösungen zusammengesetzt.

[0006] Ein weiteres bekanntes Verfahren zur Beschichtung der Geräte ist, zunächst die Oberfläche des medizinischen Geräts mit einer Schicht aus Tridodecylmethylammoniumchlorid (TDMAC) als oberflächenaktivem Mittel und danach mit einer antibiotischen Überzugsschicht zu überziehen oder diese auf der Oberfläche zu absorbieren. Beispielsweise kann ein medizinisches Gerät mit einer polymeren Oberfläche wie beispielsweise Polyethylen, silastischen Elastomeren, Polytetrafluoroethylen oder Dacron in einer 5 Gew.-%igen Lösung von TDMAC für 30 Minuten bei Raumtemperatur getränkt werden, danach luftgetrocknet werden und in Wasser

ausgespült werden, um überschüssiges TDMAC zu entfernen. Alternativ sind TDMAC vorbeschichtete Katheter kommerziell erhältlich. Zum Beispiel sind Zentralgefäßkatheter mit einer TDMAC Beschichtung von Cook Critical Care, Bloomington, Ind. erhältlich. Das Gerät mit der absorbierten TDMAC Tensidbeschichtung kann danach in einer antibiotischen Lösung bis zu in etwa einer Stunde inkubiert werden, danach getrocknet und anschließend im sterilen Wasser gewaschen werden, um das ungebundene Antibiotikum zu entfernen. Anschließend wird das Gerät in einer sterilen Verpackung bis zur Implantation gelagert. Im Allgemeinen ist die antibiotische Lösung zusammengesetzt aus einer Konzentration von 0,01 mg/ml bis 60 mg/ml eines jeden Antibiotikums in einer wässrigen pH-7,4 bis 7,6 gepufferten Lösung sterilen Wassers oder Methanols. Nach einem Verfahren wird eine antibiotische Lösung aus 60 mg Minocyclin und 30 mg Rifampin pro ml Lösung auf den TDMAC beschichteten Katheter angewendet.

[0007] Ein weiteres bekanntes Verfahren zur Beschichtung der Oberfläche von medizinischen Geräten mit Antibiotika beinhaltet zunächst die Beschichtung der ausgewählten Oberfläche mit Benzalkoniumchlorid, gefolgt von einer ionischer Bindung der antibiotischen Verbindung. Siehe dazu beispielsweise Solomon, D. D. und Sherertz, R. J., J. Controlled Release, 6: 343–352 (1987) und US-Patent Nr, 4,442,133.

[0008] Andere Verfahren zur Beschichtung von Oberflächen medizinischer Geräte mit Antibiotika werden durch US-Patent Nr. 4,895,566 (einem medizinischen Gerätesubstrat mit einer negativ geladenen Gruppe und einem pKa von weniger als 6 und einer kationischen antibiotischen Bindung zu der negativ geladenen Gruppe), US-Patent Nr. 4,917,686 (Antibiotika werden in einem Quellagens, welches in die Matrix des Oberflächenmaterials des medizinischen Geräts aufgesogen worden ist, gelöst), US-Patent Nr. 4,107,121 (Aufbau des medizinischen Geräts mit einem ionogenem Hydrogel, welches danach Antibiotika absorbiert oder ionisch bindet), US-Patent Nr. 5,013,306 (Laminierung eines Antibiotikums auf eine polymere Oberflächenschicht eines medizinischen Geräts) und US-Patent Nr. 4,952,419 (Anwendung eines Films aus Silikonöl auf die Oberfläche eines Implantats und dann Inkontaktbringen der den Silikonfilm tragenden Oberfläche mit antibiotischen Pulvern) gelehrt. US-Patent Nr. 4,612,337 offenbart ein implantierbares medizinisches Gerät mit einem nichtmetallischen Material und einer antimikrobischen Zusammensetzung einer wirksamen Konzentration zur Wachstumsinhibierung von bakteriellen Organismen und Pilzorganismen, die Beschichtung der Oberfläche des Implantats und die Imprägnierung des nichtmetallischen Materials des medizinischen Implantats. Die antimikrobische Zusammensetzung umfasst ein Gemisch eines antimikrobischen Agens (beispielsweise Norfluxacin), ein organisches Lösungsmittel (Essigsäure) und ein Durchdringungsagens (Chloroform). Es wird jedoch kein alkalisierendes Agens verwendet.

[0009] Diese und verschiedene andere Verfahren zur Beschichtung von medizinischen Geräten mit Antibiotika werden in einer Vielzahl von Patenten und Artikeln in medizinischen Journalen erwähnt. In der Praxis der Beschichtungsverfahren nach dem Stand der Technik wird in einem Katheter oder medizinischem Gerät nur die Oberfläche des Geräts mit dem Antibiotikum beschichtet. Während die oberflächenbeschichteten Katheter einen wirksamen Schutz gegen Bakterien zunächst bereitstellen, wird die Wirksamkeit der Beschichtung mit der Zeit vermindert. Während der Verwendung des medizinischen Geräts oder Katheters werden die Antibiotika aus der Oberfläche des Geräts in das nahegelegene Umfeld extrahiert. Mit der Zeit nimmt die Menge der Antibiotika auf der Oberfläche bis zu einem Punkt ab, an dem der Schutz gegen Bakterien nicht länger wirksam besteht.

[0010] Diesbezüglich besteht ein Bedarf an einem Katheter oder medizinischen Gerät, welches für längere Zeit in einem lebenden Körper verbleiben kann ohne seine antimikrobische Wirksamkeit zu verlieren. Ferner besteht ebenfalls ein Bedarf an einem einfachen und kostengünstigen Verfahren zur Aufbringung eines antimikrobischen Agens auf ein medizinisches Gerät wie beispielsweise einem Katheter, wobei das Verfahren den Schutz gegen bakterielle Organismen und Pilzorganismen für eine lange Zeitdauer bereitstellt.

Zusammenfassung der Erfindung

[0011] Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein medizinisches Implantat und ein Verfahren zur Beschichtung eines medizinischen Implantats bereitzustellen, wobei ein antimikrobisches Agens die exponierten Oberflächen des Implantats durchdringt und wobei das Material des Implantats durch und durch imprägniert ist.

[0012] Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein zweckmäßiges, kostengünstiges, sicheres und wirkungsvolles Verfahren zur Beschichtung oder zur Imprägnierung des Materials von verschiedenen Kathetertypen oder anderen medizinischen Implantaten mit einem antimikrobischen Agens wie beispielsweise Rifampin und Minocyclin bereitzustellen.

[0013] Noch eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein antimikrobisches Agens auf einen Katheter oder ein anderes medizinisches Implantat anzuwenden, so dass ein recht lang anhaltender Schutz gegen eine Vielzahl von Bakterien oder Pilzorganismen bereitgestellt wird.

[0014] Zur Lösung der vorbenannten Aufgaben wird nach einem Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Imprägnierung eines nicht-metallischen medizinischen Implantats mit einem antimikrobischen Agens bereitgestellt, umfassend die Schritte der Bildung einer antimikrobischen Zusammensetzung einer wirksamen Konzentration zur Inhibierung des Wachstums von bakteriellen Organismen und Pilzorganismen durch Lösen des antimikrobischen Agens in einem organischen Lösungsmittel und Hinzufügen eines durchdringenden Agens zu der Zusammensetzung, und das Anwenden der antimikrobischen Zusammensetzung auf zumindest einen Bereich eines medizinischen Implantats unter Bedingungen, bei denen die antimikrobische Zusammensetzung das Material des medizinischen Implantats durchdringt.

[0015] In einer bevorzugten Ausführungsform kann der Schritt der Bildung einer antimikrobischen Zusammensetzung auch den Schritt des Hinzufügens eines alkalisierenden Agens zu der Zusammensetzung umfassen, um die Reaktivität des Materials des medizinischen Implantats zu verbessern. Ferner wird gemäß der bevorzugten Ausführungsform die antimikrobische Zusammensetzung auf eine Temperatur zwischen etwa 30°C und 70°C aufgeheizt, bevor diese auf das medizinische Implantat angewendet wird. Die gesteigerte Temperatur erhöht die Haftung des antimikrobischen Agens auf dem Material des medizinischen Implantats. Nachdem das imprägnierte Implantat aus der antimikrobischen Lösung entfernt und getrocknet wurde, wird das imprägnierte Implantat vorzugsweise mit einer Flüssigkeit gespült und zur Entfernung überschüssiger körniger Ablagerungen und Sicherstellung einer einheitlichen Farbgebung des imprägnierten Implantats die Flüssigkeit entfernt. Die antimikrobische Zusammensetzung kann auch auf das medizinische Implantat durch Eintauchen des Implantats in die antimikrobische Zusammensetzung für eine Dauer zwischen 15 und 120 Minuten aufgebracht werden, wonach das imprägnierte Implantat aus der Zusammensetzung entfernt wird. Vorzugsweise wird das Implantat in die Zusammensetzung für eine Dauer von etwa 60 Minuten eingetaucht.

[0016] Ein weiterer Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung ist ein implantierbares medizinisches Gerät, umfassend ein medizinisches Implantat mit einem nicht-metallischen Material und eine antimikrobische Zusammensetzung mit einer wirksamen Konzentration zur Inhibierung des Wachstums von bakteriellen Organismen und Pilzorganismen, Beschichten der Oberfläche des Implantats und Imprägnieren des nicht-metallischen Materials des medizinischen Implantats. Gemäß der bevorzugten Ausführungsform umfasst die antimikrobische Zusammensetzung ein Gemisch aus einem antimikrobischen Agens, einem organischen Lösungsmittel und einem Durchdringungsagens. Die antimikrobische Zusammensetzung kann auch ein alkalisierendes Agens enthalten.

[0017] Das nicht-metallische Material des medizinischen Implantats ist vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus Gummi, Kunststoff, Silikon, Polyurethan, Polyethylen, Polytetrafluoroethylen, Polyethylentetraphthalat und mit Gelatine, Kollagen oder Albumin versiegeltem Polyethylentetraphthalat ausgewählt.

[0018] Als antimikrobisches Agens können Antibiotika wie beispielsweise Tetracycline (insbesondere Minocyclin), Penicilline (insbesondere Nafcillin), Makrolide (insbesondere Erythromycin), Rifampin und Kombinationen von diesen verwendet werden. Antiseptika (insbesondere Hexachlorophen), Desinfektionsmittel und synthetische Einheiten können ebenfalls verwendet werden. Vorzugsweise umfasst das antimikrobische Agens eine Kombination aus Minocyclin und Rifampin.

[0019] Das organische Lösungsmittel kann aus der Gruppe bestehend aus Alkoholen (insbesondere Methanol, Ethanol), Ketonen (insbesondere Aceton, Methylethylketon), Ethern (insbesondere Tetrahydrofuran), Aldehyden (insbesondere Formaldehyd), Acetonitril, Essigsäure, Methylenchlorid und Chloroform ausgewählt sein.

[0020] Das Durchdringungsagens ist eine organische Verbindung, die aus der Gruppe bestehend aus Estern (insbesondere Ethylacetat, Propylacetat, Butylacetat, Amylacetat und Kombinationen derselben), Ketonen (insbesondere Aceton, Methylethylketon), Methylenchlorid und Chloroform ausgewählt ist.

[0021] Eine Vielzahl von alkalisierenden Agenzien, sowohl organische als auch anorganische, kann verwendet werden, einschließlich Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak in Wasser (27% Ammoniumhydroxid), Diethylamin und Triethylamin. Aufgrund deren hohen Ionenstärke können Salze wie beispielsweise Natriumchlorid, Kaliumchlorid und Ammoniumacetat als ein Ersatz für das alkalisierende Agens verwendet werden, um die Aufnahmefähigkeit des Materials des medizinischen Implantats zu verbessern.

[0022] Das medizinische Implantat kann aus einer Vielzahl von Gefäßkathetern wie beispielsweise peripher insertierbaren zentralvenösen Kathetern, Dialysekathetern, Langzeit-getunnelten zentralvenösen Kathetern, peripher venösen Kathetern, einfach-Lumen und multipel-Lumen Kurzzeit-zentralvenösen Kathetern, arteriellen Kathetern und Lungen-arteriellen Swan-Ganz-Kathetern ausgewählt sein. Alternativ kann das medizinische Implantat aus einer Vielzahl von anderen medizinischen Implantaten wie beispielsweise Harnkathetern oder anderen Langzeitharngeräten, gewebebindenden Harngeräte, Penisprothesen, Gefäßimplantaten, Gefäßkathetermündungen, Wundableitungskanälen, Wasserkopfableitungen, Bauchfelldialysekathetern, Herzschrittmacherkapseln, künstlichen Harnschließmuskeln, kleinen oder vorläufigen Verbindungsersetzungen, Harndilatoren und Herzklappen ausgewählt sein.

[0023] Andere oder weitere Aufgaben, Merkmale und Vorteile werden ersichtlich und möglicherweise aus der nachfolgenden Beschreibung schneller verstanden werden, wobei die Beispiele der derzeit bevorzugten Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung zum Zweck der Offenbarung angeführt werden.

Beschreibung des bevorzugten Ausführungsbeispiels

[0024] Der Ausdruck „antimikrobisches Agens" wie er in der vorliegenden Erfindung verwendet wird, bedeutet Antibiotika, Antiseptika, Desinfektionsmittel und synthetische Einheiten sowie Kombinationen daraus, die in organischen Lösungsmitteln wie beispielsweise Alkoholen, Ketonen, Ethern, Aldehyden, Acetonitril, Essigsäure, Methylenchlorid und Chloroform löslich sind.

[0025] Zur möglichen Verwendung geeignete Klassen von Antibiotika beinhalten Tetracycline (insbesondere Minocyclin), Rifamycin (insbesondere Rifampin), Macrolide (insbesondere Erythromycin), Penicilline (insbesondere Nafcillin), Cephalosporine (insbesondere Cefazolin) oder beta-Lactam Antibiotika (insbesondere Imipenem, Aztreonam), Aminoglycoside (insbesondere Gentamicin), Chloramphenicol, Sufonamide (insbesondere Sulfanmethoxazole), Glycopeptide (insbesondere Vancomycin), Chinolone (insbesondere Ciprofloxacin), Fusidinsäure, Trimethorprim, Metronidazol, Clindamycin, Mupirocin, Polyene (insbesondere Amphotericin B), Azole (insbesondere Fluconazol) und beta-Lactam Inhibitoren (insbesondere Sulbactam).

[0026] Beispiele für verwendbare spezifische Antibiotika beinhalten Minocyclin, Rifampin, Erythromycin, Nafcillin, Cefazolin, Imipenem, Aztreonam, Gentamicin, Sulfamethoxazol, Vancomycin, Ciprofloxacin, Trimethoprim, Metronidazol, Clindamycin, Teicoplanin, Mupirocin, Azithromycin, Clarithromycin, Ofloxacin, Lomefloxacin, Norfloxacin, Nalidixsäure, Sparfloxacin, Pefloxacin, Amifloxacin, Enoxacin, Fleroxacin, Temafloxacin, Tosufloxacin, Clinafloxacin, Sulbactam, Clavulansäure, Amphotericin B, Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol und Nystatin. Andere Beispiele für Antibiotika wie sie beispielsweise in Sakamoto et al., US-Patent Nr. 4,642,104 aufgeführt sind, erschließen sich leicht für den Fachmann auf diesem Gebiet.

[0027] Beispiele für Antiseptika und Desinfektionsmittel sind Hexachlorophen, kationische Bisiguanide (insbesondere Chlorhexidin, Cyclohexidin), Iodverbindungen und Iodophore (insbesondere Povidoniodverbindung), Parachlorometaxylenol, Triclosan, Furan-medizinische-Zubereitungen (insbesondere Nitrofurantoin, Nitrofurazon), Methenamine, Aldehyde (Glutaraldehyd, Formaldehyd) und Alkohole. Andere Beispiele für Antiseptika und Desinfektionsmittel erschließen sich leicht für den Fachmann auf diesem Gebiet.

[0028] Minocyclin ist ein halbsynthetisches Antibiotikum, welches aus Tetracyclin erhalten wird. Vornehmlich ist es bakteriostatisch und entwickelt seine antimikrobische Wirkung durch Inhibierung der Proteinsynthese. Minocyclin ist kommerziell erhältlich als Hydrochloridsalz, welches als gelbes, kristallines Pulver auftritt und in Wasser löslich und in organischen Lösungsmitteln einschließlich Alkoholen, Ketonen, Ethern, Aldehyden, Acetonitril, Essigsäure, Methylenchlorid und Chloroform gering löslich ist. Minocyclin wirkt aktiv gegen einen weiten Bereich von Gram-positiven und Gram-negativen Organismen.

[0029] Rifampin ist ein halbsynthetisches Derivat des Rifamycin B, einer makrocyclischen antibiotischen Verbindung, die durch Pressen von Streptomyces mediterranic hergestellt wird. Rifampin inhibiert die bakterielle DNA-abhängige RNA Polymeraseaktivität und ist seiner Natur nach bakterizid. Rifampin ist kommerziell als rotbraun-kristallines Pulver erhältlich und ist sehr schlecht löslich in Wasser und reichlich löslich in sauren wässrigen Lösungen und organischen Lösungen einschließlich Alkoholen, Ketonen, Ethern, Aldehyden, Cetonitril, Essigsäure, Methylenchlorid und Chloroform. Rifampin weist ein breites Spektrum der Aktivität gegen einen großen Bereich der Grampositiven und Gram-negativen Bakterien auf.

[0030] Erythromycin ist ein makrolides Antibiotikum, welches durch einen Stamm von Streptomyces erythreaus hergestellt wird. Erythromycin entwickelt seine antibakterielle Aktivität durch Inhibierung der Proteinsyn-

these, ohne die Nukleinsäuresynthese zu beeinträchtigen. Es ist als ein weißer bis eierschalenfarbener Kristall oder als Pulver erhältlich und gering löslich in Wasser und löslich in organischen Lösungsmitteln einschließlich Alkoholen, Ketonen, Ethern, Aldehyden, Acetonitril, Essigsäure, Methylenchlorid und Chloroform. Erythromycin ist aktiv gegen eine Vielzahl von Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien.

[0031] Nafcillin ist ein halbsynthetisches Penicillin, welches sowohl gegen Penicillin-G-sensitive und Penicillin-G-resistente Stämme von Staphylokokkus aureus als auch gegen Pneumokokkus, Beta-hemolytischen Streptokokkus und Alpha-Streptokokkus (Viridan Streptokokken) wirksam ist. Nafcillin ist leicht löslich sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln einschließlich Alkoholen, Ketonen, Ethern, Aldehyden, Acetonitril, Essigsäure, Methylenchlorid und Chloroform.

[0032] Hexachlorophen ist ein bakteriostatisches antiseptisches Reinigungsagens, welches aktiv gegen Staphylokokken und andere Grampositive Bakterien wirkt. Hexachlorophen ist löslich sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln einschließlich Alkoholen, Ketonen, Ethern, Aldehyden, Acetonitril, Essigsäure, Methylenchlorid und Chloroform.

[0033] Diese antimikrobischen Agenzien können jeweils allein oder in Kombination von zwei oder mehreren von diesen verwendet werden. Die antimikrobischen Agenzien sind über das Material des medizinischen Gerätes hin verteilt. Die verwendete Menge jedes antimikrobischen Agenzes zur Imprägnierung des medizinischen Gerätes variiert in gewissem Ausmaß, jedoch verbleibt zumindest eine wirksame Konzentration zur Inhibierung des Wachstums von bakteriellen Organismen und Pilzorganismen wie beispielsweise Staphylokokken, Gram-positiven Bakterien, Gram-negativen Bazillen und Candida.

[0034] Der Ausdruck „organisches Lösungsmittel", wie er in der vorliegenden Erfindung verwendet wird, bedeutet Lösungsmittel, die dazu verwendet werden können, antimikrobische Agenzien zu lösen, einschließlich Alkohole (insbesondere Methanol, Ethanol), Ketone (Aceton, Methylethylketon), Ether (Tetrahydrofuran), Aldehyde (Formaldehyd), Acetonitril, Essigsäure, Methylenchlorid und Chloroform.

[0035] Der Ausdruck „Durchdringungsreagens" wie er in der vorliegenden Erfindung verwendet wird, bedeutet eine organische Verbindung, die dazu verwendet werden kann, die Durchdringung des antimikrobischen Agens in das Material des medizinischen Gerätes zu fördern. Beispiele für diese organischen Verbindungen sind Ester (insbesondere Ethylacetat, Propylacetat, Butylacetat, Amylacetat und Kombinationen daraus), Ketone (insbesondere Aceton und Methylethylketon), Methylenchlorid und Chloroform.

[0036] Der Ausdruck „alkalisierendes Agens", wie er in der vorliegenden Erfindung verwendet wird, bedeutet organische und anorganische Basen einschließlich Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak in Wasser (27% Ammoniumhydroxid), Diethylamin und Triethylamin.

[0037] Der Ausdruck „Salze mit einer hohen Ionenstärke", wie er in der vorliegenden Erfindung verwendet wird, bedeutet Salze, die eine hohe Ionenstärke aufweisen, wie beispielsweise Natriumchlorid, Kaliumchlorid und Ammoniumacetat. Diese Salze können sowohl als ein alkalisierendes Agens als auch als ein Durchdringungsreagens agieren, um die Aufnahmefähigkeit des Materials des medizinischen Implantats zu verbessern.

[0038] Der Ausdruck „bakterielle Organismen und Pilzorganismen", wie er in der vorliegenden Erfindung verwendet wird, bedeutet alle Arten und Spezien von Bakterien und Pilzen, einschließlich aber nicht beschränkend auf alle sphärischen, stäbchenartigen und spiralen Bakterien. Einige Beispiele dieser Bakterien sind Staphylokokken (insbesondere Staphylokokkus epidermidis, Staphylokokkus aureus), Enterrokokkus faecalis, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, andere Gram-positive Bakterien und Gramnegative Bazillen. Ein Beispiel eines Pilzes ist Candida albicans.

[0039] Die für die Imprägnierung mit den antimikrobischen Kombinationen zugänglichen medizinischen Geräten umfassen im Allgemeinen ein nicht-metallisches Material wie beispielsweise thermoplastische und polymere Materialien. Beispiele für solche Materialien sind Gummi, Kunststoff, Polyethylen, Polyurethan, Silikon, Gortex (Polytetrafluoroethylen), Dacron (Polyethylentetraphthalat), Teflon (Polytetrafluoroethylen), Latex, Elastomere und Dacron versiegelt mit Gelatine, Kollagen oder Albumin.

[0040] Besondere Geräte, die insbesondere für Anwendung der antimikrobischen Kombinationen gemäß der vorliegenden Erfindung geeignet sind, beinhalten peripher insertierbare zentralvenöse Katheter, Dialysekatheter, Langzeit-getunnelte zentralvenöse Katheter, peripher venöse Katheter, kurzzeitzentralvenöse Katheter, arterielle Katheter und Lungen-arterielle Swan-Ganz Katheter, Harnkatheter, Langzeit-Harnvorrichtungen, Ge-

webe-bindende Harnvorrichtungen, Penisprothesen, Gefäßtransplantate, Gefäßkathetermündungen, Wundableitungskanäle, Wasserkopfableitungen, Bauchfelldialysekatheter, Herzschrittmacherkapseln, künstliche Harnschließmuskeln, kleine oder vorläufige Verbindungsersetzungen, Harndilatoren, Herzklappen und dergleichen.

[0041] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Imprägnierung eines nicht-metallischen medizinischen Implantats mit einem antimikrobischen Agens, umfassend die Schritte der Bildung einer antimikrobischen Zusammensetzung mit einer wirksamen Konzentration zur Inhibierung des Wachstums von bakteriellen Organismen und Pilzorganismen durch Lösen des antimikrobischen Agens in einem organischen Lösungsmittel und Hinzufügen eines durchdringenden Agens zu der Zusammensetzung und Hinzufügen eines alkalisierenden Agens zu der Zusammensetzung, und Anwendung der antimikrobischen Zusammensetzung auf zumindest einen Bereich eines medizinischen Implantats unter Bedingungen, bei denen die antimikrobische Zusammensetzung das Material des medizinischen Implantats durchdringt.

[0042] In einer bevorzugten Ausführungsform kann der Schritt der Bildung einer antimikrobischen Zusammensetzung ebenfalls den Schritt des Hinzufügens eines alkalisierenden Agenses zu der Zusammensetzung umfassen, um die Reaktivität des Materials des medizinischen Implantats zu verbessern. Gemäß der bevorzugten Ausführungsform wird die antimikrobische Zusammensetzung auf eine Temperatur zwischen etwa 30°C und 70°C erwärmt, bevor diese auf das medizinische Implantat angewendet wird. Dies steigert die Anhaftung des antimikrobischen Agenses auf das Material des medizinischen Implantats. Nachdem das imprägnierte Implantat aus der mikrobischen Lösung entfernt und getrocknet worden ist, wurde das imprägnierte Implantat vorzugsweise mit einer Flüssigkeit gespült und gewrungen, um überflüssige kristalline Ablagerungen zu entfernen und eine einheitliche Farbe des imprägnierten Implantats sicherzustellen. Die antimikrobische Zusammensetzung kann auf das medizinische Implantat durch Eintauchen des Implantats in die antimikrobische Zusammensetzung für eine Dauer von zwischen 15 bis 120 Minuten angewendet werden und dann das imprägnierte Implantat aus der Zusammensetzung entfernt werden. Vorzugsweise wird das Implantat in die Zusammensetzung für eine Dauer von etwa 60 Minuten eingetaucht.

[0043] Das Verfahren der vorliegenden Erfindung umfasst vorzugsweise einen einzigen Schritt der Anwendung einer antimikrobischen Zusammensetzung auf die Oberfläche des medizinischen Implantats. Es wird jedoch erwartet, dass mehrere Anwendungen des antimikrobischen Agens oder anderer Substanzen auf die Oberflächen des Implantats durchgeführt werden können, ohne dass die Anhaftung des antimikrobischen Agens auf das Implantat verändert wird.

[0044] In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens zur Imprägnierung eines Katheters mit einem antimikrobischen Agens umfasst dieses die Schritte des (1) Herstellen einer antimikrobischen Zusammensetzung einer wirksamen Konzentration zur Inhibierung des Wachstums von bakteriellen Organismen und Pilzorganismen wie beispielsweise Staphylokokken, anderen Grampositiven Bakterien, Gram-negativen Bazillen und Candida, durch (a) Lösen eines antimikrobischen Agens in einem organischen Lösungsmittel, (b) Hinzufügen eines durchdringenden Agens zu dem antimikrobischen Agens und Zusammensetzung mit organischem Lösungsmittel, (c) Hinzufügen eines alkalisierenden Agens zu der Zusammensetzung zur Verbesserung der Reaktivität des Materials des medizinischen Implantats, (2) Erwärmen der antimikrobischen Zusammensetzung auf eine Temperatur zwischen etwa 30°C und 70°C zur Verbesserung der Anhaftung des antimikrobischen Agens an das Material des medizinischen Geräts, (3) Anwendung der antimikrobischen Zusammensetzung auf das medizinische Implantat, vorzugsweise durch Eintauchen des Implantats in die Zusammensetzung für eine Dauer von etwa 60 Minuten und unter Bedingungen, unter denen die antimikrobische Zusammensetzung das Material des medizinischen Geräts durchdringt, (4) Entfernen des imprägnierten medizinischen Implantats aus der antimikrobischen Lösung und Trocknung desselben und (5) Spülen des imprägnierten medizinischen Implantats mit einer Flüssigkeit und Entfernen der Flüssigkeit des imprägnierten medizinischen Implantats.

[0045] Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein implantierbares medizinisches Gerät, umfassend ein medizinisches Implantat mit einem nicht-metallischen Material und eine antimikrobische Zusammensetzung einer wirksamen Konzentration, um das Wachstum von bakteriellen Organismen und Pilzorganismen zu inhibieren, Beschichtung der Oberfläche des Implantats und Imprägnierung des nicht-metallischen Materials des medizinischen Implantats.

[0046] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die antimikrobische Zusammensetzung ein Gemisch eines antimikrobischen Agens, eines organischen Lösungsmittels und eines Durchdringungsagens. Die antimikrobische Zusammensetzung kann ferner ein Alkalisierungsagens umfassen. Das bevorzugte antimikro-

bische Agens zur Anwendung in der antimikrobischen Zusammensetzung ist eine Kombination aus Minocyclin und Rifampin.

[0047] Die nachfolgenden Beispiele dienen der Illustration und beabsichtigen nicht, die Erfindung in irgendeiner Art und Weise zu beschränken.

BEISPIEL 1

Verfahren der basischen antimikrobischen Imprägnierung

[0048] 450 mg NaOH wurden in 45 ml Methanol unter Rühren gelöst bis sich die Lösung aufklarte, ergebend eine Konzentration von 10 mg NaOH pro ml Methanol. Die Auflösung wurde schneller dadurch erreicht, dass auf einer heißen Platte bei einer Temperatur von etwa 45°C gerührt wurde. Der resultierende pH-Wert lag bei etwa 12,1, berücksichtigend, dass der pH-Wert in organischen Lösungsmitteln nicht sonderlich reproduzierbar ist.

[0049] 4,5 g Minocyclin wurden in kleinen Mengen über eine Stunde der oben erwähnten Lösung hinzugeführt, während diese bei einer Temperatur von etwa 45°C bis zum Aufklaren gerührt wurde. Danach wurden 9 g Rifampin in kleinen Mengen über einen Zeitraum von 15 Minuten hinzugefügt, während bei etwa 45°C gerührt wurde, bis die Lösung aufklarte.

[0050] 255 ml Butylacetat (vorgewärmt auf 45°C) wurden während kontinuierlichen Rührens in kleinen Mengen zu der zuvor bezeichneten Lösung bei 45°C hinzugeführt, um die Lösung klar zu halten (Antibiotika lösen sich besser in Methanol als in Butylacetat).

[0051] Die Katheter (allesamt Silikonkatheter, Polyurethanschäfte und Polyethylenschäfte) wurden für etwa eine Stunde bei 45°C in die antimikrobische Lösung eingetaucht, welche 15 mg Minocyclin und 30 mg Rifampin pro ml des 15 : 85-Gemisches Methanol : Butylacetat enthielt.

[0052] Die Katheter wurden aus der antimikrobischen Lösung entfernt und für wenigstens 8 Stunden (vorzugsweise über Nacht) getrocknet. Die Katheter wurden danach gespült und vorsichtig unter dem Wasserstrahl von der Flüssigkeit befreit, um eine einheitliche Farbgebung sicherzustellen. Danach wurden die Katheter zumindest 2 Stunden getrocknet, bevor diese getestet wurden. Es wurde festgestellt, dass die einheitliche Farbgebung der Katheter, die mit dem antimikrobischen Agens imprägniert worden waren, durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung weder durch das Spülen noch durch das Entfernen der Feuchtigkeit in Wasser erwähnenswert verändert wurde.

[0053] Die imprägnierten Katheter wurden danach für sieben Tage in menschlichen Urin gehängt. Das suspendierende Urin wurde am dritten Tag ausgetauscht, und alle Katheter wurden in Urin von derselben Quelle gehängt. Tabelle 1 fasst die Ergebnisse der Inhibierungsbereiche (Z. I.) zusammen, die durch 18-fr Silikon, 18-fr Polyurethan und 16-fr Polyethylen Urinkatheter (jeder dieser Urinkatheter weist einen Durchmesser von etwa 4 mm auf) bei verschiedenen Intervallen (D 0: anfänglich vor dem Einhängen in Urin; D 1: einen Tag nach dem Einhängen; D 7: sieben Tage nach dem Einhängen; ND: nicht durchgeführt) ergaben. Ein Inhibierungsbereich von 10 mm oder größer kennzeichnete eine antimikrobische Wirksamkeit.

TABELLE 1

Inhibierungsbereich (Z.I.) in Millimetern (mm)

Katheter	Organismus	D 0	D 1	D 7
18-fr Silikon	E. coli	29	22	12
18-fr Polyurethan	E. coli	31	25	18
16-fr Polyethylen	E. Coli	ND	8	7
18-fr Silikon	P. aerug.	22	ND	10
18-fr Polyurethan	P. aerug.	29	ND	12
16-fr Polyethylen	P. aerug.	ND	ND	5

[0054] Die imprägnierten Katheter wurden ebenfalls mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) untersucht, um die Gehalte der Antibiotika, die an den imprägnierten Urinkathetern am Tag 0 gebunden waren zu bestimmen, bevor die Urinkatheter in Urin inkubiert wurden. Tabelle 2 zeigt die mittels HPLC bestimmten Gehalte der Antibiotika, die an den Kathetern gebunden waren.

TABELLE 2

Katheter	Minocyclin (µg/cm)	Rifampin (µg/cm)
18-fr Silikon	584	683
18-fr Polyurethan	2582	5140

BEISPIEL 2

Vergleichbare Wirksamkeit von 7-fr Polyurethan Gefäßkathetern

[0055] 7-fr Polyurethan Gefäßkatheter (mit 2 mm Durchmesser) wurden mit der Kombination aus Minocyclin und Rifampin unter Verwendung entweder der TDMAC-Methode oder des Verfahrens gemäß der vorliegenden Erfindung überzogen. Ein mit einer Kombination aus Antiseptika (Silbersulfadiazin und Chlorhexidin) überzogener Arrow Guard Gefäßkatheter wurde zu Vergleichszwecken herangezogen. Unter Verwendung des Imprägnierverfahrens gemäß der vorliegenden Erfindung wurden die Katheter für eine Stunde in eine antimikrobischen Lösung enthaltend 25 mg Minocyclin und 40 mg Rifampin pro ml Gemisch organischer Lösungsmittel (Methanol plus Butylacetat, 15 : 85 Volumenverhältnis) und 5 mg NaOH pro ml Methanol getaucht. Tabelle 3 zeigt die vergleichbare Wirksamkeit der nach dem Arrow Guard-Verfahren überzogenen Katheter, der nach dem TDMAC-Verfahren überzogenen Katheter und dem Imprägnierverfahren gemäß der vorliegenden Erfindung bei anfänglicher Aussetzung gegenüber Staphylokokkus epidermidis, Pseudomonas aeruginosa und Candida albicans Kulturen.

TABELLE 3

Katheter	anfänglicher Inhibierungsbereich gegen Organismen (mm)		
	Staph. epi.	P. aerug.	Candida
Arrow Guard	15	3	8
TDMAC	33	9	8
Imprägnierung	37	16	17

[0056] Diese Ergebnisse zeigen, dass das Imprägnierverfahren gemäß der vorliegenden Erfindung wirksamer gegen Staphylokokkus epidermidis ist als entweder das Arrow Guard oder auch das TDMAC-Verfahren. Weiterhin ist das Imprägnierverfahren wirksam gegen Pseudomonas aeruginosa und Candida albicans, wäh-

rend die TDMAC und Arrow Guard überzogenen Katheter nicht wirksam gegen diese Organismen waren (d. h. die Inhibitionsbereiche waren geringer als 10 mm).

[0057] Die beschichteten 7-fr Polyurethan-Gefäßkatheter wurden ebenfalls in einem Serum für sechzig Tage inkubiert, und die Wirksamkeit der beschichteten Katheter gegen Staphylokokkus epidermidis wurde in bestimmten Intervallen während des Zeitraumes wie in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt ermittelt.

TABELLE 4

Katheter	Inhibierungsbereich gegen Staph. epi. während der Inkubation im Serum (mm)							
	Tag 0	Tag 3	Tag 7	Tag 10	Tag 15	Tag 30	Tag 45	Tag 60
TDMAC	33	28	26	22	11	0	0	0
Imprägnierung	37	33	27	26	26	24	20	8

[0058] Diese Ergebnisse zeigen, dass die Wirksamkeit gegen Staphylokokkus epidermidis der imprägnierten Katheter (zwischen 45 und 60 Tagen) länger anhaltend war als die Wirksamkeit der TDMAC überzogenen Katheter (zwischen 15 und 30 Tagen). Dies begründet sich zu einem Teil aus der größeren Menge der antimikrobischen Substanz, die auf die Katheter durch die Imprägnierung übertragen worden sind.

[0059] Die imprägnierten Katheter wurden ebenfalls der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) zur Bestimmung des Gehaltes der Antibiotika unterzogen, die an den imprägnierten Gefäßkathetern von Tag 0 bis Tag 45 der Inkubierung in Serum gebunden waren. Tabelle 5 zeigt die mittels HPLC ermittelten Gehalte der Antibiotika, die an den Kathetern in den bestimmten Zeitperioden gebunden waren.

TABELLE 5

Katheter	Minocyclin/Rifampin Gehalte durch HPLC vor/nach der Inkubation im Serum (µg/cm)						
	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 15	Tag 30	Tag 45
TDMAC	139/14	123/13	N.D.	77/8	21,5/3,3	9,2/0,3	N.D.
Imprägnierung	675/744	321/457	266/433	163/220	51/166	17/83	11/51

N. D. nicht durchgeführt

[0060] Diese Ergebnisse zeigen, dass die Anwendung des Imprägnierungsverfahrens höhere Anfangsgehalte an Minocyclin und Rifampin in den überzogenen Kathetern liefert als durch das TDMAC-Verfahren. Die verbleibenden Gehalte an Minocyclin und Rifampin in den Kathetern waren ebenfalls für die imprägnierten Katheter in der getesteten Zeitperiode höher.

BEISPIEL 3

Persistenz der antimikrobischen Aktivität von antibiotisch imprägnierten 7-fr Polyurethan Gefäßkathetern nach Gassterilisation

[0061] Die antimikrobische Aktivität von 7-fr Polyurethan Gefäßkathetern (2 mm Durchmesser), die mit Minocyclin und Rifampin unter Verwendung des TDMAC-Verfahrens überzogen worden waren, zeigten wie zuvor dargelegt keine Beeinflussung durch Gassterilisation oder Gammabestrahlung (2–3 Mega Rad). Hier wurden 7-fr Polyurethan Gefäßkatheter (2 mm Durchmesser) mit Antibiotika unter Verwendung des Imprägnierverfahrens der vorliegenden Erfindung beschichtet. Die Katheter wurden für eine Stunde in eine antimikrobische Lösung enthaltend 25 mg Minocyclin und 40 mg Rifampin pro ml Gemisch organischen Lösungsmittels (Methanol plus Butylacetat, 15 : 85 Volumenverhältnisse) und 5 mg NaOH pro ml Methanol getaucht. Die imprägnierten Katheter wurden getrocknet, gespült, die Flüssigkeit entfernt und danach noch einmal getrocknet und die Wirksamkeit gegen Staphylokokkus epidermidis, Enterokokkus faecalis und Escheriachia coli gemessen. Die Katheter wurden danach einer Gassterilisation ausgesetzt und die Wirksamkeit nochmals gemessen. Tabelle 6 zeigt die Wirksamkeit der überzogenen Katheter gegen diese Organismen vor und nach der Gassterilisation. Es wurde festgestellt, dass die nach dem Imprägnierverfahren überzogenen Katheter eine persistente antimikrobische Aktivität nach der Gassterilisation aufwiesen.

TABELLE 6

	Inhibierungsbereich (mm)				
	Staph. epi.	Enterokokkus	E. Coli	P. aerug.	Candida
Vor der Gassterilisation	37	26	19	16	17
Nach der Gassterilisation	33	24	19	13	17

BEISPIEL 4

Persistenz der antimikrobischen Aktivität von antibiotisch imprägnierten 18-fr Silikon Urin (Foley) Kathetern nach der Gassterilisation

[0062] 18-fr Silikon Harn(Foley)Katheter (mit 4 mm Durchmesser) wurden mit Antibiotika unter Verwendung des Imprägnierverfahrens gemäß der vorliegenden Erfindung überzogen. Die Katheter wurden für eine Stunde in eine antimikrobische Lösung enthaltend 25 mg Minocyclin und 40 mg Rifampin pro ml Gemisch organischer Lösungsmittel (Methanol plus Butylacetat, 15 : 85 Volumenverhältnis) und 5 mg NaOH pro ml Methanol getaucht. Die Katheter wurden danach getrocknet, gespült, die Flüssigkeit entfernt und danach noch einmal getrocknet und die Wirksamkeit gegen Enterokokkus faecalis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa und Candida albicans gemessen. Die Katheter wurden danach der Gassterilisation mit Ethylenoxid ausgesetzt und die Wirksamkeit nochmals gemessen. Tabelle 7 zeigt die Wirksamkeit der überzogenen Katheter gegen diese Organismen vor und nach der Gassterilisation. Die Ergebnisse zeigen, dass die Gassterilisation die Wirksamkeit des antimikrobischen Agens, wie es nach dem Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung aufgetragen wurde, nicht signifikant beeinflusst.

TABELLE 7

	Inhibierungsbereich (mm)			
	Enterokokkus	E. Coli	P. aerug.	Candida
Vor der Gassterilisation	29	29	17	19
Nach der Gassterilisation	29	28	16	18

BEISPIEL 5

Wirksamkeit des antibiotisch imprägnierten Gefäßimplantats

[0063] Aus Gortex, Dacron oder durch Gelversiegelung hergestellte Gefäßimplantate wurden mit einem antimikrobischen Agens überzogen, wobei das Imprägnierverfahren der vorliegenden Erfindung verwendet wurde. Diese Katheter wurden für eine Stunde in eine Beschichtungslösung mit 25 mg Minocyclin und 40 mg Rifampin pro ml Gemisch organischer Lösungsmittel (Methanol plus Butylacetat, 15 : 85 Volumenverhältnis) und 5 mg NaHO pro ml Methanol getaucht. Die Implantate wurden danach einer Staphylokokkus epidermidis Kultur ausgesetzt, um die Wirksamkeit der antimikrobisch imprägnierten Implantate zu bestimmen. Tabelle 8 zeigt, dass die mit dem zuvor beschriebenen Gemisch aus Minocyclin, Rifampin, organischem Lösungsmittel und NaOH imprägnierten Implantate, einen anfänglich effektiven antimikrobische Effekt gegen Staphylokokkus epidermidis aufweisen.

TABELLE 8

Gerät	Inhibierungsbereich (mm) Staph. epi.
Gortex Gefäßimplantat (4 mm Durchmesser)	22
Dacron Gefäßimplantat (20 mm Durchmesser)	33
Gelversiegeltes Gefäßimplantat (8 mm Durchmesser)	26

Gortex	Polytetrafluoroethylen
Dacron	Polyethylentetraphthalat
Gelversiegelung	Dacron versiegelt mit Gelatine

BEISPIEL 6

Wirksamkeit von antibiotisch imprägnierten Harnkathetern

[0064] Eine Kombination von antimikrobischen Agenzien, die auf 16-fr Polyethylen-Harnkathetern (Harnblasenkatheter, welche suprapubisch eingeführt wurden), wurden unter Verwendung des Imprägnierverfahrens gemäß der vorliegenden Erfindung überzogen. Die Katheter wurden für eine Stunde in eine Beschichtungslösung enthaltend 15 mg Minocyclin und 30 mg Rifampin pro ml Gemisch organischer Lösungsmittel (Methanol plus Butylacetat, 15 : 85 Volumenverhältnis) und 10 mg NaOH pro ml Methanol getaucht.

[0065] Eine Kombination von antimikrobischen Agenzien wurde ebenfalls auf 18-fr Polyurethan Harnkathetern (nephrostomische Katheter, die in die Niere eingeführt werden) unter Verwendung des Imprägnierverfahrens gemäß der vorliegenden Erfindung angewendet. Die Katheter wurden für eine Stunde in eine Beschichtungslösung enthaltend 25 mg Minocyclin und 40 mg Rifampin pro ml Gemisch organischer Lösungsmittel (Methanol plus Butylacetat, 15 : 85 Volumenverhältnis) und 5 mg NaOH pro ml Methanol getaucht. Die nachfolgend in Tabelle 9 gezeigten Daten zeigen, dass der antimikrobisch imprägnierte 16-fr Polyethylenharnkatheter gegen Escherichia coli wirksam ist, nicht jedoch gegen Pseudomonas aeruginosa oder Candida albicans. Die Ergebnisse zeigen ebenfalls, dass der antimikrobisch imprägnierte 18-fr Polyurethanharnkatheter gegen Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa und Candida albicans (in Bereichen der Inhibition größer als 10 mm) wirksam ist. Dies zeigt, dass Polyurethan im Allgemeinen eine bessere Aufnahme der Imprägnierung aufweist als Polyethylen.

TABELLE 9

	Inhibierungsbereich (mm)		
Gerät	E. coli	P. aerug.	Candida
16 fr Polyethylen Harnkatheter	20	8	8
18 fr Polyurethan Harnkatheter	29	24	27

BEISPIEL 7

Auswirkung der Veränderung der Konzentrationen von NaOH und Antibiotika in der Imprägnierungslösung auf die antimikrobische Wirksamkeit von 7-fr Polyurethan Gefäßkathetern

[0066] Die Konzentrationen von NaOH und Antibiotika in der antimikrobischen Lösung wurden verändert, und die verschiedenen Beschichtungen wurden auf 7-fr Polyurethan Gefäßkathetern aufgetragen. Der erste Katheter wurde dem Beschichtungsprozess nicht unterzogen. Der zweite Katheter wurde mit einer Lösung von Butylacetat, Methanol und NaOH, nicht jedoch mit einem antimikrobischen Agens, imprägniert. Der dritte Katheter wurde mit einer Lösung von Buthylacetat und Methanol ohne NaOH oder einem antimikrobischen Agens imprägniert. Der vierte Katheter wurde in eine antimikrobische Lösung mit 15 mg Minocyclin und 30 mg Rifampin pro ml Gemisch organischer Lösungsmittel (Methanol plus Butylacetat, 15 : 85 Volumenverhältnis) ohne NaOH eingetaucht. Der fünfte Katheter wurde in eine antimikrobische Lösung enthaltend 15 mg Minocyclin und 30 mg Rifampin pro ml Gemisch organischer Lösungsmittel (Methanol plus Butylacetat, 15 : 85 Volumenverhältnis) und 10 mg NaOH pro ml Methanol getaucht. Der sechste Katheter wurde in einer antimikrobischen Lösung enthaltend 25 mg Minocyclin und 40 mg Rifampin pro ml Gemisch organischer Lösungsmittel (Methanol plus Butylacetat, 15 : 85 Volumenverhältnis) und 5 mg NaOH pro ml Methanol getaucht. Der siebte Katheter wurde in eine antimikrobische Lösung enthaltend 40 mg Minocyclin und 80 mg Rifampin pro ml Gemisch organischer Lösungsmittel (Methanol plus Butylacetat, 15 : 85 Volumenverhältnis) und 5 mg NaOH pro ml Methanol getaucht. Tabelle 10 zeigt die antimikrobische Wirksamkeit eines jeden der mit verschiedenen Lösungen beschichteten Kathetern gegen Staphylokokkus epidermidis, Pseudomonas aeruginosa und Candida albicans. Tabelle 10 zeigt ebenfalls die Gehalte von an dem Material des imprägnierten Katheters gebundenen Minocyclin und Rifampin.

TABELLE 10

		Inhibierungsbereich (mm)			
[Mino/Rif] µg/ml	NaOH mg/ml	Staph. epi.	P. aerug.	Candida	[mino/Rif] µg/cm des Katheters
0/0	0	0 (Katheter unbehandelt)			
0/0	5	0 (Katheter behandelt mit Butylacetat/Methanol und NaOH)			
0/0	0	0 (Katheter behandelt mit Butylacetat/Methanol jedoch ohne NaOH)			
15/30	0	27	10	12	35/25
15/30	10	33	14	13	N.D.
25/40	5	37	16	17	675/744
40/80	5	37	20	18	1377/1817

N. D. nicht durchgeführt

[0067] Diese Messwerte zeigen, dass die Hinzufügung von NaOH und das Anheben der Konzentration der Antibiotika in der Beschichtungslösung die antimikrobische Wirksamkeit der beschichteten Katheter verbessern.

BEISPIEL 8

Auswirkung der Veränderung der Konzentration von NaOH und Antibiotika in der Imprägnierungslösung auf die antimikrobische Wirksamkeit von 18-fr Silikon Harn(Foley)kathetern

[0068] Die Konzentrationen von NaOH und Antibiotika in der antimikrobischen Lösung wurde verändert, und die unterschiedlichen Beschichtungen wurden auf 18-fr Silikon Urin(Foley)katheter aufgetragen. Der erste Katheter wurde in eine antimikrobische Lösung enthaltend 15 mg Minocyclin und 30 mg Rifampin pro ml Gemisch organischer Lösungsmittel (Methanol plus Butylacetat, 15 : 85 Volumenverhältnis) und 10 mg NaOH pro ml Methanol getaucht. Der zweite Katheter wurde in eine antimikrobische Lösung enthaltend 25 mg Minocyclin und 40 mg Rifampin pro ml Gemisch organischer Lösungsmittel (Methanol plus Butylacetat, 15 : 85 Volumenverhältnis) und 5 mg NaOH pro ml Methanol getaucht. Der dritte Katheter wurde in eine antimikrobische Lösung enthaltend 40 mg Minocyclin und 80 mg Rifampin pro ml Gemisch organischer Lösungsmittel (Methanol plus Butylacetat, 15 : 85 Volumenverhältnis) und 5 mg NaOH pro ml Methanol getaucht. Tabelle 11 zeigt die antimikrobische Wirksamkeit eines jeden der mit den verschiedenen Lösungen überzogenen Katheter gegen Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli und Candida albicans. Tabelle 11 zeigt ebenfalls die Gehalte von Minocyclin und Rifampin, die in dem Material des imprägnierten Katheters anwesend sind.

TABELLE 11

		Inhibierungsbereich (mm)			
[Mino/Rif] µg/ml	NaOH mg/ml	P. aerug.	E. coli	Candida	[Mino/Rif] µg/cm des Katheters
15/30	10	17	21	17	718/N.D.
25/40	5	24	29	19	3263/4177
40/80	5	24	36	24	N.D.

N. D. nicht durchgeführt

[0069] Diese Messwerte zeigen, dass ein Anheben der Konzentration der Antibiotika in der Beschichtungslösung im Allgemeinen zu größerer antimikrobischen Wirksamkeit der beschichteten Katheter führt.

BEISPIEL 9

Auswirkung der Tauchzeit von 7-fr Polyurethan Gefäßkathetern in der Imprägnierungslösung auf die antimikrobische Wirksamkeit

[0070] 7-fr Polyurethangefäßkatheter wurden in zwei verschiedenen antimikrobischen Lösungen für verschiedene Zeitdauern getaucht. Die erste Gruppe der Katheter wurde in eine Lösung enthaltend 10 mg Minocyclin und 30 mg Rifampin pro ml Gemisch organischer Lösungsmittel (Methanol plus Butylacetat, 15 : 85 Volumenverhältnis) und ohne NaOH getaucht. Die zweite Gruppe der Katheter wurde in eine antimikrobische Lösung enthaltend 25 mg Minocyclin und 40 mg Rifampin pro ml Gemisch organischer Lösungsmittel (Methanol plus Butylacetat, 15 : 85 Volumenverhältnis) und 5 mg NaOH pro ml Methanol getaucht. Die Katheter jeder Gruppe wurden in die Lösung für die Dauer von 15, 30, 60 und 120 Minuten getaucht, um die optimale Zeitdauer zu bestimmen, die notwendig ist, um eine wirksame antimikrobische Beschichtung zu gewährleisten, so wie es in Tabelle 12 nachfolgend dargestellt ist.

TABELLE 12

			Inhibierungsbereich (mm)			
[Mino/Rif] µg/ml	NaOH mg/ml	Eintauchdauer (Minuten)	Staph. epi.	P. aerug.	Candida	[Mino/Rif] µg/cm des Katheters
10/30	0	15	32	12	12	132/270
10/30	0	30	36	18	13	320/701
10/30	0	60	34	15	12	356/878
10/30	0	120	33	16	13	361/890
25/40	5	15	35	16	14	286/294
25/40	5	30	34	N.D.	15	520/537
25/40	5	60	33	16	15	739/841
25/40	5	120	33	15	16	N.D.

N. D. nicht durchgeführt

[0071] Diese Ergebnisse zeigen, dass längere Zeitdauern des Tauchens der Katheter mit höheren Gehalten der Antibiotika aufgetragen auf den Kathetern (60 Minuten > 30 Minuten > 15 Minuten) einhergehen. Es wurden jedoch keine bemerkenswerten Unterschiede in der Wirksamkeit der antimikrobisch überzogenen Katheter einerseits überzogen für eine Dauer von 120 Minuten und andererseits überzogen für eine Dauer von 60 Minuten festgestellt.

BEISPIEL 10

Wirksamkeit von 7-fr Polyurethan Gefäßkathetern imprägniert mit einer antimikrobischen Lösung mit Nafcillin oder Erythromycin

[0072] 7-fr Polyurethan Gefäßkatheter wurden mit Nafcillin bei einer Konzentration von 10 mg/ml eines Gemisches organischer Lösungsmittel (Butylacetat zu Methanol = 50 : 50) ohne NaOH überzogen. 7-fr Polyurethan Gefäßkatheter wurden ebenfalls mit Erythromycin bei einer Konzentration von 10 mg/ml eines Gemisches organischer Lösungsmittel (Butylacetat zu Methanol = 50 : 50) ohne NaOH überzogen. Die Bereiche der Inhibierung gegen Staphylokokkus aureus sind nachfolgend in Tabelle 13 dargestellt und zeigen die Wirksamkeit der Katheter, die mit Nafcillin und Erythromycin (d. h. Z. I. > 10 mm) überzogen sind.

TABELLE 13

Antibiotikum	Inhibierungsbereich (mm) Staph. aur.
Nafcillin	25
Erythromycin	17

BEISPIEL 11

Wirksamkeit verschiedener polymerer antibiotisch-imprägnierter Harnkatheter

[0073] Harn(Harnblasen)katheter wurden für eine Dauer von einer Stunde in eine Beschichtungslösung mit 25 mg Minocyclin und 40 mg Rifampin pro ml Gemisch organischer Lösungsmittel (Methanol plus Butylacetat, 15 : 85 Volumenverhältnis) und 5 mg NaOH pro ml Methanol getaucht. Die Ergebnisse stellen sich wie folgt dar:

Katheter	Inhibierungsbereich gegen Enterokokkus (mm)
Roter Gummi (12-fr)	28
Gummilatex mit Teflon beschichtet (16-fr)	27
Latex mit Silikon beschichtet (18-fr)	30
Kunststoff (32-fr)	25

[0074] Die Ergebnisse zeigen, dass Katheter mit den oben beschriebenen Materialien, die zudem mit der speziellen antimikrobischen Beschichtung imprägniert sind, gegen Enterokokkus faecalis Bakterien (d. h. Z. I. > 10 mm) wirksam sind.

[0075] Die vorliegende Erfindung ist daher gut dazu geeignet, die Aufgaben zu lösen und die zuvor beschriebenen Ziele und Vorteile sowohl als auch andere damit verbundene Vorteile zu erreichen. Während die derzeit bevorzugten Ausführungsbeispiele der Erfindung zum Zwecke der Offenbarung angeführt sind, werden eine Vielzahl von Änderungen in den Details dem Fachmann nahegelegt sein, wobei diese im Bereich des Sinnes der nachfolgend angeführten Ansprüche wiederzufinden sind.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats mit einem antimikrobischen Agens, umfassend die Schritte:
Bildung einer antimikrobischen Zusammensetzung einer wirksamen Konzentration zur Inhibierung des Wachstums von bakteriellen Organismen und Pilzorganismen im Vergleich zu unbeschichteten Implantaten durch Lösen des antimikrobischen Agens in einem organischen Lösungsmittel,
Hinzufügen eines durchdringenden Agens zu der Zusammensetzung,
Hinzufügen eines alkalisierenden Agens zu der Zusammensetzung und
Anwendung der antimikrobischen Zusammensetzung auf zumindest einen Bereich eines medizinischen Implantats unter Bedingungen, bei denen die antimikrobische Zusammensetzung das Material des medizinischen Implantats durchdringt.

2. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 1, wobei das alkalisierende Agens aus der Gruppe bestehend aus Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak in Wasser, Diethylamin und Triethylamin ausgewählt ist.

3. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 1, wobei das alkalisierende Agens Natriumhydroxid umfasst.

4. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 1, weiter umfassend den Schritt der Erwärmung der Lösung.

5. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 4, wobei die Lösung auf eine Temperatur zwischen etwa 30°C und 70°C erwärmt wird.

6. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 1, wobei der Schritt der Anwendung der antimikrobischen Zusammensetzung auf das medizinische Implantat das Eintauchen des Implantats in die Zusammensetzung für einen Zeitraum von zwischen 15 und 120 Minuten und

das Entfernen des imprägnierten medizinischen Implantats aus der antimikrobischen Zusammensetzung umfasst.

7. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 6, wobei das medizinische Implantat in die Lösung für eine Zeitdauer von etwa 60 Minuten eingetaucht wird.

8. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 1, ferner umfassend die Schritte des Spülens mit einer Flüssigkeit und des Melkens des imprägnierten medizinischen Implantats.

9. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 1, wobei die bakteriellen Organismen und Pilzorganismen aus der Gruppe bestehend aus Gram-positiven Bakterien, Gram-negativen Bazillen und Candida ausgewählt sind.

10. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 1, wobei das organische Lösungsmittel aus der Gruppe bestehend aus Alkoholen, Ketonen, Ethern, Aldehyden, Acetonitril, Essigsäure, Methylenchlorid und Chloroform ausgewählt ist.

11. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 10, wobei das organische Lösungsmittel Methanol ist.

12. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 1, wobei das durchdringende Agens aus der Gruppe bestehend aus Estern, Ketonen, Methylenchlorid und Chloroform ausgewählt ist.

13. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 12, wobei das durchdringende Agens ein Ester ist, welcher aus der Gruppe bestehend aus Butylacetat, Ethylacetat, Propylacetat, Amylacetat und Kombinationen daraus ausgewählt ist.

14. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 1, wobei der Schritt der Bildung einer antimikrobischen Zusammensetzung weiter das Hinzufügen eines Salzes mit einer hohen Ionenstärke umfasst.

15. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 1, wobei das medizinische Implantat aus einem Material hergestellt ist, welches aus der Gruppe bestehend aus Silikon, Polyurethan, Polyethylen, Polytetraflourethylen, Polyethylentetraphthalat und mit Gelatine, Kollagen oder Albumin versiegeltes Polyethylentetraphthalat ausgewählt ist.

16. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 1, wobei das medizinische Implantat ein Gefäßkatheter ist, welcher aus der Gruppe bestehend aus peripher insertierbaren zentral-venösen Kathetern, Dialysekathetern, langzeitgetunnelten zentral-venösen Kathetern, peripher-venösen Kathetern, kurzzeit-zentral-venösen Kathetern, arteriellen Kathetern, und lungenarteriellen Swan-Ganz Kathetern ausgewählt ist.

17. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 1, wobei das medizinische Implantat ein Harnkatheter ist.

18. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 1, wobei das medizinische Implantat ein Gefäßtransplantat ist.

19. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 1, wobei das medizinische Implantat aus der Gruppe bestehend aus Gefäßkathetermündungen, Wundableitungskanälen, Wasserkopfableitungen, Bauchfelldialysekathetern, Herzschrittmacherkapseln, künstliche Harnschließmuskeln, kleine oder vorläufige Verbindungsersätze, Harndilatoren, Langzeit-Harnvorrichtungen, gewebebindende Harnvorrichtungen, Penisprothesen und Herzklappen ausgewählt ist.

20. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 1, wobei das antimikrobische Agens aus der Gruppe bestehend aus Antibiotika, Antiseptika, Desinfektionsmitteln und synthetischen Teilen ausgewählt ist.

21. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 20, wobei das antimikrobische Agens ein Antibiotikum ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Tetracyclinen, Penicilinen, Makroliden, Rifampin und Kombinationen davon.

22. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 20, wobei das antimikrobische Agens ein Antibiotikum ist, welches eine Kombination von Minocyclin und Rifampin umfasst.

23. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 20, wobei das antimikrobische Agens ein Antiseptikum ist, welches Hexachlorophen umfasst.

24. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 1, wobei das nichtmetallische medizinische Implantat ein Katheter ist, welcher aus einem polymeren Material mit einem antimikrobischen Agens gebildet ist, umfassend die Schritte:
Herstellen einer antimikrobischen Lösung mit einer wirksamen Konzentration zur Inhibierung des Wachstums von bakteriellen Organismen und Pilzorganismen im Vergleich zu unbeschichteten Implantaten durch Lösen eines alkalisierenden Agens, welches aus der Gruppe bestehend aus Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid in Methanol ausgewählt ist, Lösen von Minocyclin und Rifampin in der Lösung, Hinzufügen eines durchdringenden Agens zu der Lösung, welches ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Butylacetat, Ethylacetat und Kombinationen davon;
Erwärmen der antimikrobischen Lösung auf eine Temperatur zwischen etwa 30°C und 70°C,
Eintauchen zumindest eines Bereichs des Katheters in die antimikrobische Lösung unter Bedingungen, bei denen die antimikrobische Lösung das polymere Material des Katheters durchdringt, und
Entfernen des Katheters aus der Lösung.

25. Verfahren zur Imprägnierung eines Katheters gemäß Anspruch 24, wobei das polymere Material aus der Gruppe bestehend aus Gummi, Kunststoff, Silikon, Polyurethan, Polyethylen, Polytetrafluorethylen, Polyethylentetraphthalat und mit Gelatine, Kollagen oder Albumin versiegeltem Polyethylentetraphthalat ausgewählt ist.

26. Verfahren zur Imprägnierung eines Katheters gemäß Anspruch 24, wobei die bakteriellen Organismen und Pilzorganismen aus der Gruppe bestehend aus Gram-positiven Bakterien, Gram-negativen Bazillen und Candida ausgewählt sind.

27. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 1, wobei das nichtmetallische medizinische Implantat ein Katheter ist, welcher aus einem polymeren Material mit einem antimikrobischen Agens gebildet ist, umfassend die Schritte:
Herstellen einer antimikrobischen Lösung mit einer wirksamen Konzentration zur Inhibierung des Wachstums von bakteriellen Organismen und Pilzorganismen im Vergleich zu unbeschichteten Implantaten durch Lösen eines alkalisierenden Agens, welches aus der Gruppe bestehend aus Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid in Methanol ausgewählt ist, Lösen von Minocyclin und Rifampin in der Lösung, Hinzufügen von Methylenchlorid zu der Lösung;
Erwärmen der antimikrobischen Lösung auf eine Temperatur von zwischen etwa 30°C und 70°C;
Eintauchen zumindest eines Bereichs des Katheters in die antimikrobischen Lösung unter Bedingungen, bei denen die antimikrobische Lösung das polymere Material des Katheters durchdringt, und
Entfernen des Katheters aus der Lösung.

28. Verfahren zur Imprägnierung eines Katheters gemäß Anspruch 27, wobei das polymere Material ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Silikon, Polyurethan, Polyethylen, Polytetraflourethylen, Polyethylentetraphthalat und mit Gelatine, Kollagen oder Albumin versiegeltem Polyethylentetraphthalat.

29. Verfahren zur Imprägnierung eines Katheters gemäß Anspruch 27, wobei die bakteriellen Organismen und Pilzorganismen aus der Gruppe bestehend aus Gram-positiven Bakterien, Gram-negativen Bazillen und Candida ausgewählt sind.

30. Implantierbare medizinische Vorrichtung umfassend:
ein medizinisches Implantat mit einem nichtmetallischen Material und
eine antimikrobische Zusammensetzung mit einer wirksamen Konzentration zur Inhibierung des Wachstums von bakteriellen Organismen und Pilzorganismen im Vergleich zu unbeschichteten Implantaten, Beschichten der Oberfläche des Implantats und Imprägnieren des nichtmetallischen Materials des medizinischen Implan-

tats, wobei die antimikrobische Zusammensetzung ein Gemisch eines antimikrobischen Agens, eines organischen Lösungsmittels, eines durchdringenden Agens und eines alkalisierenden Agens umfasst.

31. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 30, wobei die bakteriellen Organismen und Pilzorganismen aus der Gruppe bestehend aus Staphylokokken oder anderen Gram-positiven Bakterien, Gram-negativen Bazillen und Candida ausgewählt sind.

32. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 30, wobei das nichtmetallische Material aus der Gruppe bestehend aus Gummi, Kunststoff, Silikon, Polyurethan, Polyethylen, Polytetraflourethylen und Polyethylentetraphthalat und mit Gelatine, Kollagen oder Albumin versiegeltem Polyethylentetraphthalat ausgewählt ist.

33. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 30, wobei das organische Lösungsmittel aus der Gruppe bestehend aus Alkoholen, Ketonen, Ethern, Aldehyden, Acetonitril, Essigsäure, Methylenchlorid und Chloroform ausgewählt ist.

34. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 33, wobei das organische Lösungsmittel Methanol ist.

35. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 30, wobei das durchdringende Agens aus der Gruppe bestehend aus Estern, Ketonen, Methylenchlorid und Chloroform ausgewählt ist.

36. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 35, wobei das durchdringende Agens ein Ester ist, welcher aus der Gruppe bestehend aus Butylacetat, Ethylacetat, Propylacetat, Amylacetat und Kombinationen davon ausgewählt ist.

37. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 30, wobei das alkalisierende Agens aus der Gruppe bestehend aus Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak in Wasser, Diethylamin und Triethylamin ausgewählt ist.

38. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 30, wobei das alkalisierende Agens Natriumhydroxid umfasst.

39. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 30, wobei das Gemisch ferner ein Salz mit einer hohen Ionenstärke umfasst.

40. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 30, wobei das antimikrobische Agens aus der Gruppe bestehend aus Antibiotika, Antiseptika, Desinfektionsmitteln und synthetischen Einheiten ausgewählt ist.

41. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 40, wobei das antimikrobische Agens ein Antibiotikum ist, welches aus der Gruppe bestehend aus Tetracyclinen, Penicilinen, Makroliden, Rifampin und Kombinationen davon ausgewählt ist.

42. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 40, wobei das antimikrobische Agens ein Antibiotikum ist, umfassend eine Kombination aus Minocyclin und Rifampin.

43. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 40, wobei das antimikrobische Agens ein Hexachlorophen enthaltendes Antiseptikum ist.

44. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 30, wobei das medizinische Implantat ein Harnkatheter ist.

45. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 30, wobei das medizinische Implantat ein Gefäßkatheter ist, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus peripher insertierbaren zentral-venösen Kathetern, Dialysekathetern, langzeitgetunnelten zentral-venösen Kathetern, peripher-venösen Kathetern, kurzzeit-zentral-venösen Kathetern, arteriellen Kathetern, und lungenarteriellen Swan-Ganz Kathetern.

46. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 30, wobei das medizinische Implantat ein Gefäßimplantat ist.

47. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 30, wobei das medizinische Implantat ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Gefäßkathetermündungen, Wundableitungskanälen, Wasserkopfableitungen, Bauchfelldialysekathetern, Herzschrittmacherkapseln, künstliche Harnschließmuskeln, kleine oder vorläufige Verbindungsersätze, Harndilatoren, Langzeit-Harnvorrichtungen, gewebebindende Harnvorrichtungen, Penisprotesen und Herzklappen.

48. Verfahren zur Imprägnierung eines nichtmetallischen medizinischen Implantats gemäß Anspruch 1, wobei das medizinische Implantat aus Gummi oder Kunststoff hergestellt ist.

49. Verfahren zur Imprägnierung eines Katheters gemäß einem der Ansprüche 25 oder 28, wobei das medizinische Implantat aus Gummi oder Kunststoff hergestellt ist.

50. Implantierbare medizinische Vorrichtung gemäß Anspruch 30, wobei das medizinische Implantat aus Gummi oder Kunststoff hergestellt ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen