



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 01 889 T2** 2006.04.06

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 363 684 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61L 27/44** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 01 889.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/CA02/00246**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 702 198.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/070022**

(86) PCT-Anmeldetag: **26.02.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **12.09.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.11.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **10.11.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **06.04.2006**

(30) Unionspriorität:

271702 P 28.02.2001 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(73) Patentinhaber:

**Covalon Technologies Inc., Mississauga, Ontario,
CA**

(72) Erfinder:

**DITIZIO, Valerio, Toronto, CA; DICOSMO, Frank,
Richmond Hill, CA**

(74) Vertreter:

**MÜLLER FOTTNER STEINECKE Rechtsanwälte
Patentanwälte, 80335 München**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG ANTIMIKROBIELLER POLYMER OBERFLÄCHEN**

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

Bereich der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung modifizierter gleitfähiger, antimikrobieller Polymeroberflächen. Im Speziellen betrifft die vorliegende Erfindung Verfahren zur Modifikation der Oberflächen von Polymermaterialien mit Acrylpolymerbeschichtungen, die anschließend behandelt werden können, um eine reibungsarme antimikrobielle Oberfläche zu erzeugen. Die Erfindung betrifft außerdem antimikrobielle Polymerverbundstoffprodukte.

Hintergrund der Erfindung

[0002] In der vorliegenden Anmeldung sind verschiedene Referenzen in Klammern angeführt, um den Stand der Technik, auf den sich die vorliegende Erfindung bezieht, ausführlicher zu beschreiben. Ausführliche bibliographische Informationen zu jeder Anführung sind am Ende der Spezifikation, unmittelbar vor den Ansprüchen, zu finden.

[0003] Der Einsatz implantierter medizinischer Vorrichtungen ist ein unverzichtbarer Bestandteil der derzeitigen klinischen Praxis, allerdings können sich aus ihrem Gebrauch Komplikationen ergeben. Übliche Komplikationen sind physische Verletzungen am Gewebe von Patienten infolge des Einsetzens und anhaltenden Gebrauchs der Vorrichtung sowie die Möglichkeit, dass die Vorrichtung als Herd für mikrobielle Verunreinigung und somit als mögliche Quelle für eine mikrobielle Infektion des Patienten dient. In der Tat kommt es oft zu diesen Komplikationen, da durch die Platzierung einer medizinischen Vorrichtung, wie ein Harnröhrenkatheter oder Harnleiter-Stent, empfindliches Gewebe zerreißen und bluten kann, so dass es zu einer Infektion durch mikrobielle Verunreinigung der Vorrichtung oder durch eine anschließende Migration von Mikroben entlang der Oberfläche der Vorrichtung kommen kann. Ziel war daher die Entwicklung qualitativ höherwertiger biomedizinischer Dauervorrichtungen aus Materialien, die einem Patienten klinische Vorteile bringen.

[0004] Als Reaktion auf das Problem einer mit dem Einsetzen verbundenen Verletzung werden polymere medizinische Vorrichtungen mit verschiedenen hydrophilen Polymeren beschichtet, um eine reibungsärmere oder gleitfähigere Beschichtung auf der Vorrichtung zu erzeugen. Die beschichteten Vorrichtungen haben im trockenen Zustand reibungsintensive Oberflächen, nach dem Befeuchten wird die Vorrichtung jedoch schlüpfrig und kann leichter in Venen, Arterien und andere Durchgänge eingesetzt werden, so dass nur minimaler Gewebeschaden entsteht. Die Anwendungsmethoden hydrophiler Beschichtungsprozesse sowie die Beschichtungen an sich haben jedoch mehrere verschiedene Nachteile, die den Wert des Endproduktes jeweils bedeutend verringern können. Zuallererst wäre da die Unfähigkeit zur Erzeugung einer permanenten gleitfähigen Beschichtung, da viele Beschichtungen nach einem nur begrenzten Kontakt mit einer wässrigen Umgebung erodieren (1). Außerdem sind die meisten der derzeitigen Beschichtungsprozesse ressourcenintensive Verfahren, da sie aus wenigstens zwei Schritten bestehen, die mehrere Verbindungen und organische Lösungsmittel voraussetzen, um die gleitfähige Lage zu erzeugen (2–4). Schließlich sind viele Prozesse mit der Verwendung verschiedener bioaktiver Mittel unvereinbar, da sie die Verwendung organischer Lösungsmittel oder einen Hochtemperaturhärtungsschritt umfassen (5, 6). Selbst wenn das bioaktive Mittel mit anderen Komponenten der Beschichtung kompatibel ist, ist das Vermögen der gleitfähigen Beschichtung, eine längere Freisetzung des Agens zu ermöglichen, oft begrenzt, da sich entweder die Beschichtung löst oder eine geringe inhärente Affinität zwischen Beschichtung und Mittel vorliegt.

[0005] Viele der zur Herstellung medizinischer Vorrichtungen verwendeten Polymere sind chemisch inert und erfordern die Zuführung reaktiver chemischer Gruppen zur Polymeroberfläche, um eine vorteilhaftere bioaktive Oberfläche zu erhalten. Es gibt Berichte über die Oberflächenmodifikation von Polymeren, die reaktive funktionelle Gruppen enthalten, die durch den Einschluss derivatisierter Monomere in die anfängliche Polymerformulierung eingeleitet wurden (7–9). Mit diesem Ansatz können zwar angemessene Ergebnisse erzielt werden, doch es gibt Probleme im Hinblick auf die Zweckmäßigkeit, und die Haupteigenschaften des Polymers können nachteilig beeinflusst werden. Ebenso ist eine Oberflächenmodifikation durch Plasmaentladungs-(10) und γ -Bestrahlungs-(11)-Techniken, wie z.B. im US-Patent 5,885,566 beschrieben, möglicherweise nicht immer praktisch, da Spezialausrüstung benötigt wird und die Hauptmaterialeigenschaften sich gewöhnlich verändern. Außerdem lässt keines der oben erwähnten Verfahren eine präzise räumliche Kontrolle der Oberflächenmodifikationsreaktion zu.

[0006] Es hat sich gezeigt, dass Oberflächenpfropfpolymerisation mit langwelligem ultraviolettem (UV) Licht ein effizientes und praktisches Verfahren zum Modifizieren von Polymeroberflächen ist, das den zusätzlichen

Vorteil einer mikroregionalen Kontrolle durch die Verwendung von Projektionsmasken hat (12). Im Rahmen einer allgemeinen Strategie zur Oberflächenfotopropfung werden Benzophenon und zugehörige Moleküle verwendet, um Wasserstoffatome von der Polymeroberfläche abzuschneiden, wodurch oberflächengebundene Radikale entstehen, die eine Pffropfpolymerisation von Monomeren in der Dampfphase oder in Lösung (13, 14) initiieren können. Das US-Patent 6,248,811 offenbart die Oberflächenpffropfung eines Beschichtungspolymers an einen Oberflächenabschnitt eines Substrats mittels UV-Bestrahlung. Die resultierende Oberfläche kann antibakteriell sein und die Zellvermehrung weiter inhibieren oder fördern.

[0007] Es wurden außerdem Versuche unternommen, (ein) mikrobielles) Mittel einem oberflächenmodifizierten Polymer hinzuzufügen, wie z.B. in der U.S. 5,788,687 offenbart ist, in der die antimikrobiellen Mittel Acetohydroxaminsäure und Magnesiumammoniumphosphathexahydrat auf eine Veränderung des pH-Wertes hin aus einem Polymerhydrogel freigesetzt werden, das auf eine Polymeroberfläche aufgetragen wird.

[0008] Silber hat bekanntlich allgemeine antimikrobielle Eigenschaften, die gegen eine große Palette von Bakterien und Pilzen gerichtet sind, und kommt seit vielen Jahren in klinischen Umgebungen und insbesondere auf einer großen Auswahl von medizinischen Vorrichtungen zum Einsatz, wozu Beschichtungen für Katheter, Manschetten, orthopädische Implantate, Nähte, Dentalamalgame und Wundverbände gehören. Als Beschichtung auf Kathetern reduziert Silber nachweislich das Auftreten von Infektionen in Verbindung mit der Verwendung solcher Vorrichtungen. Sowohl Silberlegierung als auch Silberoxid werden zur Beschichtung von Harnröhrenkathetern verwendet und verhindern Harnwegsinfektionen recht effektiv (15). Die Verwendung von Silber als Prophylaktikum gegen Infektionen im Allgemeinen ist jedoch aufgrund von Problemen im Zusammenhang mit einer unzureichenden Beschichtung von Vorrichtungsflächen, einer schlechten Löslichkeit von metallischem Silber und Silberoxiden, einer kurzen Halbwertszeit, einer schnellen Bindung von Silberionen und einer Inaktivierung durch Proteine und einer lichtvermittelten Inaktivierung und Verfärbung und einer langsamen Freisetzung von Silberionen aus dem Metallkomplex nicht weit verbreitet.

[0009] Die EP-A-0872512 betrifft ein Verfahren zur Modifizierung von Polymersubstratoberflächen durch Pffropfpolymerisation. In dem Verfahren wird ein Polymersubstrat mit einem Fotoinitiator oder Thermoinitiator vor dem Pffropfen mit wenigstens einem ethylenisch ungesättigten Monomer vorbehandelt. Ferner kann/können (ein) weiteres) Monomer(e) auf das Polymersubstrat gepffropft werden. Diese(s) weitere(n) Monomer(e) kann/können identisch sein oder sich von dem zuerst für die Vorbehandlung verwendeten Monomer unterscheiden.

[0010] Di Tizio et al. Biomaterials 19 (1998) betrifft ein liposomales Hydrogelsystem, das ein Polyethylenglykol-Gelatine-Hydrogel umfasst, das Liposome enthält, die ein Antibiotikum maskieren, zur Verwendung auf implantierten medizinischen Vorrichtungen. Das Hydrogelsystem ist mit einer Silikonoberfläche einer medizinischen Vorrichtung vernetzt.

[0011] Die WO 00/09173 betrifft Zusammensetzungen mit Silberverbindungen, die mit einem Amin einen Komplex bilden, das mit einem hydrophilen Polymer verbunden ist.

[0012] Es besteht somit ein Bedarf an der Entwicklung eines Verfahrens, das wirksam die Oberfläche von Polymermaterialien, die die Basis für klinisch genutzte medizinische Vorrichtungen bilden, in einer solchen Weise modifiziert, dass die Oberfläche gleitfähig wird und weiter modifiziert werden kann, um solche antimikrobiellen Eigenschaften aufzuweisen, dass wenigstens ein Problem des Standes der Technik umgangen wird.

Zusammenfassung der Erfindung

[0013] Die vorliegende Erfindung stellt Verfahren zur Herstellung modifizierter gleitfähiger und antimikrobieller Polymeroberflächen auf Polymermaterialien bereit. Im Speziellen stellt die vorliegende Erfindung Verfahren zur Modifikation der Oberflächen von Polymermaterialien mit stabilen Polymerbeschichtungen bereit, um die Oberflächen biokompatibler und gleitfähiger zu machen, wobei eine weitere Behandlung mit einem gewünschten Silbermittel oder einer Silberkomponente erfolgt, um eine gleitfähige antimikrobielle Oberfläche zu erzeugen.

[0014] Mit den erfindungsgemäßen Verfahren wird vorzugsweise beabsichtigt, die Oberflächen einer großen Auswahl von Polymermaterialien, wie z.B. Silikongummi, zu modifizieren, die klinisch in vivo mit Polymerbeschichtungen zum Einsatz kommen, die mit Silbersalzen behandelt wurden, um antimikrobielle Oberflächen bereitzustellen, damit Bakterien- und Pilzinfektionen bei Menschen und Säugetieren verhindert, gelindert und behandelt werden.

[0015] Die erfindungsgemäßen Verfahren sind vor allem zur Bereitstellung antimikrobieller polymerer Materialien, vorzugsweise Silikonmaterialien und am bevorzugtesten Poly(dimethylsiloxan)-Polymere, von Nutzen. Solche Polymere werden typischerweise klinisch in einer Vielfalt von medizinischen Vorrichtungen verwendet, einschließlich medizinischer Dauervorrichtungen und Vorrichtungen im Allgemeinen, zu denen unter anderem Verbände, Stifte, Klammern, Katheter, Stents, Implantate, Schläuche und dergleichen gehören. Das Verfahren kann günstigerweise mit einer großen Auswahl von Silbersalzen angewendet werden, woraus sich eine langsame und anhaltende Freisetzung des Silbers von der Oberfläche der Vorrichtung über einen langen effektiven Zeitraum ergibt. Im Rahmen des Verfahrens wird günstigerweise eine große Menge an Silber geladen, die über einen langen und effektiven Zeitraum freigesetzt werden kann.

[0016] Der Umfang der vorliegenden Erfindung wird in den beiliegenden Ansprüchen definiert. Die Erfindung stellt Polymerverbundstoffprodukte an sich bereit, sowie Verfahren zur Herstellung einer gleitfähigen, antimikrobiellen modifizierten Oberfläche auf einem Polymermaterial.

Kurzbeschreibung der Zeichnungen

[0017] Die vorliegende Erfindung wird anhand der folgenden Beschreibung unter Bezugnahme auf die Figuren verständlicher. Dabei zeigt:

[0018] **Fig. 1(A)** die Menge von auf Poly(dimethylsiloxan) [PDMS] gepropfter Poly(acrylsäure[AA]) in Abhängigkeit der UVA-Bestrahlungsdauer. Proben wurden zuerst mit 10 mM p-Benzoyl-tert-butylperbenzoat (BPB) beschichtet. Die AA-Konzentration in der BPB-gesättigten, wässrigen Lösung betrug 50 mg/ml (694 mM). **Fig. 1(B)** zeigt das Poly(AA)-Ppropfungsausmaß mit Bezug auf die anfängliche Monomerkonzentration. Proben wurden mit 10 mM BPB beschichtet und 20 Minuten lang UVA-Licht ausgesetzt.

[0019] **Fig. 2** zeigt die Ppropfungsausbeuten verschiedener Polymere auf PDMS in Abhängigkeit von einer BPB-Vorbeschichtung (100 mM) oder BPB-Anwesenheit in der Monomerlösung. Die Monomerkonzentration betrug 694 mM und Proben wurden 20 Minuten lang UVA-Licht ausgesetzt.

[0020] **Fig. 3** zeigt die Wasserkontaktwinkel verschiedener Typen von oberflächenmodifiziertem Silikon, gemessen anhand der axialsymmetrischen Tropfenformanalysetechnik. Proben wurden mit 100 mM BPB beschichtet und 20 Minuten lang UVA-Licht ausgesetzt, sofern nicht anders angegeben.

[0021] **Fig. 4** zeigt niedrig- und hochauflösende XPS-Spektren von (A) PDMS, (B) PDMS-g-poly(AA), (C) PDMS-g-poly(polyethylenglycolmethacrylat [PEGMA]), (D) PDMS-g-poly(hydroxyethylmethacrylat [HEMA]) und (E) PDMS-g-poly(acrylamid [AM]). Proben wurden von einer 100 mM BPB-Vorbeschichtung und 20-minütigen UVA-Bestrahlungsdauer erhalten.

[0022] **Fig. 5** zeigt die antimikrobielle Aktivität der Polyacrylat-Silberbeschichtung auf Silikon gegen *Pseudomonas aeruginosa*.

[0023] **Fig. 6** zeigt die anfängliche Ladung von Silbersalz auf Poly(AA)-modifizierten Kathetern, die durch Autoklavieren in 150 mM Silberlactat-(Autoklaviert)-Lösung oder durch Inkubieren über Nacht (Übernacht-Inkub.) oder eine Inkubation in 150 mM NaCl über Nacht, gefolgt von einer 2-stündigen Inkubation in 150 mM Silberlactatlösung (AgCl Präzip.) erhalten wurde.

[0024] **Fig. 7** zeigt die erweiterte antimikrobielle Aktivität von Gelatine-Poly(ethylenoxid)-Beschichtungen gegen *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus*.

[0025] **Fig. 8** zeigt die antimikrobielle Aktivität der Polyacrylat-Silberbeschichtung auf Polyurethan-Stents gegen *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus*.

[0026] In den Zeichnungen sind bevorzugte Ausgestaltungen der Erfindung beispielhaft dargestellt. Es ist ausdrücklich zu verstehen, dass die Beschreibung und die Zeichnungen Illustrationszwecken und als Verständnishilfe dienen und nicht die Grenzen der Erfindung definieren.

Ausführliche Beschreibung der bevorzugten Ausgestaltungen

[0027] Die vorliegende Erfindung stellt ein sanftes, effizientes und effektives Verfahren zur permanenten Modifizierung der Oberfläche chemisch inerte Polymere mit Polyacrylatbeschichtungen bereit, die gleitfähig ge-

macht werden und antimikrobielle Eigenschaften besitzen. Das Verfahren stellt an sich einen Polymerverbundstoff mit einer stabilen hydrophilen bioaktiven Oberfläche bereit, die so gestaltet ist, dass sie Gleitfähigkeitscharakteristiken und antimikrobielle Eigenschaften besitzt.

[0028] Die in der Erfindung verwendeten chemisch inerten Polymere sind solche, die zur Herstellung verschiedener Arten von Dauervorrichtungen verwendet werden und geeignet sind. Zu Beispielen für Dauervorrichtungen gehören unter anderem Implantate, Katheter, Stents, Wundverbände, Herzklappen, Stifte, Klammern, Schläuche und dergleichen, die in der Praxis der Erfindung verwendet werden können. Zu Polymeren, die gemäß der vorliegenden Erfindung oberflächenmodifiziert werden können, gehören an sich alle Polymer-substrate wie Polyurethane, Polyamide, Polyester, Polyether, Polyorganosiloxane, Polysulfone, Polytetrafluorethylen, Polysiloxane und dergleichen.

[0029] Das Verfahren schließt im Speziellen das Aufbringen hydrophiler Beschichtungen wie Polyacrylat auf die Oberfläche inerter Polymere wie Poly(dimethylsiloxan)polymere (Silikon) durch die Verwendung einer langwelligeren UV-Strahlung (300–400 nm) und eines Fotoinitiators wie zum Beispiel p-Benzoyl-tert-butylperbenzoat (BPB) ein.

[0030] Das Verfahren umfasst einen ersten Schritt der Freie-Radikal-vermittelten Pfropfpolymerisation von Acrylsäure oder verschiedenen anderen Acrylaten auf mit Fotoinitiator beschichteten Polymerflächen, die in wässrige Monomerlösungen gegeben und UV-Licht (365 nm) ausgesetzt werden. Der Fotoinitiator wird auf die Oberfläche eines ausgewählten Polymermaterials aufgetragen, indem das Polymermaterial über einen Zeitraum in einer Fotoinitiator-Methanollösung inkubiert wird, der ausreicht, damit der Fotoinitiator an der Polymerfläche anhaftet. In dem erfindungsgemäßen Verfahren ist jedes Mittel zur Bereitstellung eines mit Fotoinitiator beschichteten Polymermaterials geeignet. Anschließend folgt eine Lufttrocknung des mit Fotoinitiator beschichteten Polymermaterials.

[0031] Bei der Verwendung von Silikon als Substratpolymer werden mit einer Bestrahlungsdauer von nur 2 Minuten Pfropfungsniveaus von fast 1 mg/cm² unter Verwendung von wässriger AA (5 Gew.-%) erreicht. Der fachkundigen Person wird es verständlich sein, dass das Pfropfungsniveau durch Anpassen der Fotoinitiator- und Monomerkonzentrationen sowie der Bestrahlungsdauer geregelt werden kann. Die so erzeugte Poly(AA)-Beschichtung ist hydrophil, aber nicht sehr gleitfähig.

[0032] Zur Herstellung einer gleitfähigen Oberfläche wird die Poly(AA)-Beschichtung in einer wässrigen Basislösung mit einem pH-Wert von mehr als etwa 8,0 ionisiert. Zur Verwendung geeignete wässrige Basen sind unter anderem Dinatriumtetraborat (Boratpuffer), Natriumcarbonat, Hydroxide wie Ammoniumhydroxid, Calciumhydroxid, Natriumhydroxid und Gemische davon.

[0033] Die Ionisierung der Poly(AA)-Beschichtung bringt eine negativ geladene Oberfläche hervor. Die negativ geladene Oberfläche wird dann mit Kationen gesättigt, um die Oberfläche zur Beschichtung mit dem antimikrobiellen Mittel vorzubereiten. Eine Sättigung kann durch Eintauchen in eine angemessene Elektrolytlösung wie zum Beispiel unter anderem Natriumlactat, Natriumcitrat, Dinatriumphosphat, Kaliumlactat, Kaliumcitrat, Dikaliumphosphat und Gemische davon erreicht werden. Der fachkundigen Person wird ohne weiteres die Art kationensättigender Elektrolytlösung verständlich sein, die im erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden kann. Es ist jedoch wichtig darauf hinzuweisen, dass die Beschaffenheit des Anions der kationensättigenden Lösung derart sein sollte, dass es mit Silberionen einen Komplex bildet, der wenigstens etwas löslich ist. Aus diesem Grund eignet sich Natriumlactat gut, da Silberlactat ein relativ lösliches Salz ist.

[0034] Zur Verwendung in den erfindungsgemäßen Verfahren geeignete Fotoinitiatoren schließen unter anderem Perester, α -Hydroxyketone, Benzilketale, Benzoin und ihre Derivate und Gemische davon ein. Im Speziellen können geeignete Fotoinitiatoren aus 2,2-Dimethoxy-2-phenyl-acetophenon (DPA), p-Benzoyl-tert-butylperbenzoat (BPB) und Gemischen davon ausgewählt werden. Der fachkundigen Person wird ohne weiteres die Art von Fotoinitiator verständlich sein, die im erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden kann.

[0035] Zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignete Monomere zur Modifikation der Polymermaterialoberflächen sind unter anderem Monomere, die gegenüber der Anwesenheit freier Radikale empfindlich sind, d.h. Monomere, die zu einer Radikalkettenpolymerisation fähig sind, wie Acrylsäure, Methacrylsäure, 2-Carboxyethylacrylat, 4-Vinylbenzoesäure, Itaconsäure und Gemische davon. Das bevorzugte Monomer ist Acrylsäure.

[0036] Die im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzte UV-Strahlung kann zum Beispiel im Wellenlängen-

bereich von etwa 100 nm bis 400 nm liegen, bevorzugter zwischen etwa 200 nm und 400 nm und noch bevorzugter zwischen 300 und 400 nm.

[0037] Es wird demonstriert, dass der fotosensitive Perester BPB zu einer signifikanten Pfpolymerisation auf PDMS in einer Oberflächenfotopfpreaktion führt. Es wird ferner demonstriert, dass eine BPB-Beschichtung auf PDMS eine umfassende Pfpolymerisation einer Reihe von hydrophilen Monomeren in einer wässrigen Lösung induzieren kann, wenn sie 365 nm UV-Licht ausgesetzt wird.

[0038] In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung wird das oberflächenmodifizierte Material in einer ausgewählten Silberkomponente wie einer Silbersalzlösung inkubiert, um eine antimikrobielle Oberfläche zu erzeugen, die Silberionen freisetzt. Gemäß einem Aspekt wird das ionisierte Poly(AA)-modifizierte Polymermaterial in einer konzentrierten Lösung aus Natriumlactat (0,1 M bis 1,0 M) etwa 10 bis 60 Minuten lang, am bevorzugtesten etwa 30 Minuten lang, inkubiert. Die Materialien werden dann etwa 5 bis 120 Sekunden lang, vorzugsweise etwa 60 Sekunden lang, zu einer ausgewählten Silbersalzlösung (d.h. Silberlactat) übertragen, um eine antimikrobielle Oberfläche zu erzeugen, die Silberionen zurückhält und sie über einen längeren Zeitraum langsam freisetzt. Sollte eine Silberlösung direkt auf die ionisierte Polyacrylatbeschichtung aufgebracht werden, dann geht die Gleitfähigkeit der Oberfläche verloren. Folglich ist ein vorheriges Einweichen in Natriumlactat oder einer beliebigen geeigneten kationensättigenden Elektrolytlösung wie Natriumacetat, Natriumcitrat, Natriumbenzoat, Natriumsalicylat, Natriumthiosulfat, Dinatriumphosphat und/oder ihre Kaliumsalzversionen, wie von der fachkundigen Person verstanden wird, vor dem Aufbringen einer Silberlösung erforderlich, um die Gleitfähigkeit der Oberfläche aufrechtzuerhalten.

[0039] Ohne uns durch eine bestimmte Theorie zu beschränken, kann Gleitfähigkeitsverlust durch eine Komplexbildung der ionisierten Polyacrylatcarboxylgruppen mit positiv geladenen Silberionen erklärt werden, in der Annahme, dass die Oberflächengleitfähigkeit das Ergebnis der gegenseitigen Abstoßung der vielen ionisierten, auf die Substratoberfläche gepfropften Polyacrylatketten ist. Folglich resultiert der Natriumlactat-Eintauchschritt in einem hohen Überschuss an in der Polyacrylatbeschichtung vorliegenden Natriumionen, die um Carboxylbindungsstellen konkurrieren und alle Silberionen an einer Bindung und Deaktivierung der Polyacrylatbeschichtung hindern. Die Unfähigkeit von Natriumionen, die Gleitfähigkeit von Polyacrylatbeschichtungen zu reduzieren, kann in der weit stärkeren Affinität von Polyacrylatcarboxylaten zum Silberion begründet sein. Außerdem können Silberionen mehrere Carboxylatstellen ligandieren.

[0040] In einer weiteren Ausgestaltung stellt die Erfindung eine acrylatmodifizierte Silikonoberfläche bereit, an die ein silbersalzhaltiges Liposom-Gelatine-Polyethylenoxidhydrogel kovalent gebunden wird, um Silberionen zur Behandlung, Linderung und/oder Verhinderung von Bakterien- und Pilzinfektionen bei Menschen und Säugetieren freizusetzen. Polyacrylatbeschichtete Materialien werden zur kovalenten Bindung an Gelatine-Poly(ethylenoxid)hydrogele durch anfängliches Eintauchen in eine Lösung aus Carbodiimid aktiviert. Man fand, dass die Adhäsion der Hydrogelbeschichtung an einem oberflächenmodifizierten Silikonmaterial im Vergleich zu unmodifiziertem Silikon etwa um das Fünffache stieg.

[0041] Die Bindung von Silbersalzen und die kovalente Bindung von Gelatine-Poly(ethylenoxid)hydrogel, das Silbersalze enthält, die in Liposomen eingekapselt sind, an die Oberfläche von Poly(acrylsäure)-gepfropften Silikonproben bietet eine Quelle von leicht verfügbaren Silberionen zur Behandlung und Vermeidung von Bakterien- und Pilzinfektionen bei Menschen und Säugetieren. Die Herstellung und Verwendung von in Liposomen eingekapselten Silbersalzen ist in der mitanhängigen US-Patentanmeldung Serien-Nr. 60/159,427 des Co-Autors offenbart, die am 14. Oktober 1999 eingereicht wurde. Die Herstellung von Liposom-Poly(ethylenoxid)-Gelatine-Hydrogel zur Verwendung in den erfindungsgemäßen Verfahren ist in dem in Gemeinschaftsbesitz befindlichen US-Patent Nr. 6,132,765 offenbart. Man fand, dass die Adhäsion der Hydrogelbeschichtung am oberflächenmodifizierten Silikon im Vergleich zu unmodifiziertem Silikon etwa um das Fünffache stieg.

[0042] Die in den erfindungsgemäßen Verfahren verwendete Silberkomponente ist ein Silbersalz. Zu den in der vorliegenden Erfindung am bevorzugtesten verwendeten Silbersalzen gehören Silberphosphat, Silbercitrat, Silberlactat und Gemische davon. Es sind aber auch andere Silbersalze zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet, wie unter anderem Silberacetat, Silberbenzoat, Silberchlorid, Silbercarbonat, Silberiodid, Silberiodat, Silbernitrat, Silberlaurat, Silbersulfadiazin, Silberpalmitat und Gemische davon. Das Silber kann auch durch Einkapselung oder Verbindung mit pharmazeutischen Trägern wie Liposome, Mizellen, Mikrokapseln, Mikrosphären, Nanosphären und Gemischen davon in das Hydrogel eingebaut werden.

[0043] Zusammengefasst stellen die erfindungsgemäßen Verfahren ein oberflächenmodifiziertes und gleitfähiges Polymermaterial bereit, das als Dauervorrichtung für eine Vielfalt verschiedener klinischer Anwendungen

Verwendung finden kann. Die Verfahren sind sanft und modifizieren Polymeroberflächen effizient in einer einfachen und zuverlässigen Weise. Ferner werden solche Oberflächen auch gleitfähig gestaltet, um ihren klinischen In-vivo-Gebrauch zu erleichtern. Zuletzt werden die modifizierten Oberflächen antibakteriell und/oder antifungal gemacht, um Bakterien- und/oder Pilzinfektionen zu lindern und/oder verhindern und minimieren, die einen Patienten zusätzlich gefährden können.

Beispiele

[0044] Die Beispiele dienen der Veranschaulichung und sollen den Umfang der Erfindung nicht begrenzen.

[0045] Verfahren der synthetischen Chemie, Biochemie, Molekularbiologie und Histologie, auf die Bezug genommen wird, die aber nicht ausdrücklich in dieser Offenbarung und den Beispielen beschrieben werden, werden in der wissenschaftlichen Literatur behandelt und sind der fachkundigen Person allgemein bekannt.

1. Beispiel – Präparation einer acrylatmodifizierten Silikonoberfläche

[0046] Zuvor gewogene Silikonscheiben (mit einem Durchmesser von etwa 0,7 cm und einer Dicke von 0,2 cm) oder zylindrische Teilstücke (mit einem Durchmesser von etwa 0,5 cm und einer Länge von 1 cm) wurden in einer Methanollösung eines Fotoinitiators (BPB; oder p-Benzoylbenzoesäure, BBA) 1 Stunde lang inkubiert und anschließend 2 Stunden lang bei etwa 40°C luftgetrocknet. Proben wurden dann in Phiolen mit 3 ml wässriger Monomerlösung suspendiert. Bei Bedarf wurden die Monomerlösungen mit BPB gesättigt. Die Löslichkeit von BPB in Wasser war 4 µg/ml. Alle Lösungen wurden durch Filter mit 0,22 µm Poren filtriert, bevor sie mit Stickstoff 15 Minuten lang gespült wurden. Die Phiolen wurden mit Gummisepta versiegelt und 2,5 cm unterhalb eines UVA-Glühlampenpaares (je 15 W) gesetzt. Die Strahlungsintensität am Probenort betrug 3,8 mW/cm², wie anhand UV-Aktinometrie bestimmt wurde (16). Nach Abschluss der Pfropfpolymerisationsreaktion wurden die Proben kurz unter fließendem Wasser und gelegentlichem Schrubben gewaschen, um jegliche Spuren von adsorbiertem Homopolymer zu beseitigen. Das verbleibende nicht gepfropfte Material wurde durch eine Übernachtinkubation in 50% Ethanol und eine darauf folgende 4-stündige Inkubation in Wasser entfernt. Die Proben wurden 16 Stunden lang in einem Ofen bei 60°C getrocknet und anschließend wurde ihr Gewicht mit einer Mikrowaage ermittelt. In allen Experimenten wurden Proben jedes Behandlungsvorgangs in vierfacher Ausfertigung analysiert.

[0047] Eine Freie-Radikal-vermittelte Pfropfpolymerisation von AA, AM, HEMA und PEGMA erfolgte auf Silikonflächen, wenn mit Fotoinitiator beschichtete Proben in wässrige Monomerlösungen gegeben und UV-Licht ausgesetzt wurden ([Fig. 1](#)). Pfropfungsniveaus von nahezu 1 mg/cm² wurden mit einer Bestrahlungsdauer von nur 2 Minuten ([Fig. 1A](#)) unter Verwendung von wässriger Acrylsäure (5 Gew.-%) erreicht. Das Pfropfungsniveau konnte durch Anpassen der Fotoinitiator- und Monomerkonzentrationen sowie der Bestrahlungsdauer ([Fig. 1B](#)) geregelt werden. Tabelle 1 zeigt die Pfropfung eines Acrylsäuremonomers an eine Silikonpolymeroberfläche. Die Pfropfung des Acrylsäuremonomers ist in Milligramm (AA) je cm² Silikonpolymeroberfläche dargestellt. In Anwesenheit von BPB liegt die Pfropfung für Silastikschläuche, Vollsilikon-Foley-Katheter und Silikongummischeiben bei jeweils 3,0 mg/cm², 3,9 mg/cm² und 2,3 mg/cm².

Tabelle 1

Pfropfungsausmaß ausgewählter Proben mit Bezug auf die Silikonquelle und Fotoinitiatoridentität			
Probe	Fotoinitiator (100 mM)	Monomer (694 mM)	g-Polymer (mg/cm ²)
Silastikschläuche	BPB	AA	3,0 ± 0,1
Foley-Katheter	BPB	AA	3,9 ± 0,2
Scheibe	BPB	AA	2,3 ± 0,1
Scheibe	BBA	AA	0,05 ± 0,04

Oberflächencharakterisierung

[0048] Silikonscheibenproben wurden in einer Atmosphäre hoher relativer Feuchte 24 Stunden lang aufbewahrt und anschließend Wasserkontaktwinkelmessungen bei Raumtemperatur durch axialsymmetrische Trop-

fenformanalyse unterzogen. Bilder von ruhenden Wassertropfen wurden digitalisiert und die Kontaktwinkel wurden bestimmt, indem die Differenz zwischen dem vorgegebenen Tropfenvolumen und dem anhand des Kontaktdurchmessers des Tropfens in Verbindung mit der Laplace-Gleichung der Kapillarität berechneten Tropfenvolumen minimiert wurde (17) ([Fig. 3](#)). Im Rahmen jeder Behandlung wurden insgesamt 8 Messungen an vier verschiedenen Oberflächen durchgeführt.

[0049] XPS-Spektren wurden auf einem Leybold MAX 200 XPS-System unter Verwendung einer nicht monochromatisierten Mg K Röntgenstrahlquelle aufgezeichnet, die mit 12 kV und 24 mA mit einem Abnahmewinkel von 90° arbeitete. Der Energiebereich wurde gegen Cu 2p_{3/2} und Cu 3p bei jeweils 932,7 eV und 75,1 eV kalibriert und skaliert, um den Haupt-C-Peak auf 285,0 eV zu setzen. Eine Bindungsenergiebestimmung und Entfaltung von Spektren wurde mit den Kurvenanpassungsroutinen erreicht, die mit dem Spektrometer mitgeliefert wurden. XPS-Spektren von zwei separaten Proben wurden für jede Art von Oberflächenmodifikation aufgezeichnet ([Fig. 4](#)).

2. Beispiel – Präparation einer modifizierten gleitfähigen Poly-AA-Silikonoberfläche und einer gleitfähigen Poly-AA-Silbersalz-modifizierten Silikonoberfläche

[0050] Mit einer gleitfähigen silberionhaltigen Poly(AA)-Beschichtung versehene Silikon-Foley-Katheter wurden gemäß den folgenden Schritten präpariert:

1. Die Silikonschicht oder der Katheterabschnitt wurde in einer Fotoinitiator-Methanollösung (BPB; 20–250 mM, vorzugsweise 75 mM) 1 Stunde lang im Dunkeln bei Raumtemperatur inkubiert.
2. Die Katheter wurden aus der BPB-Lösung herausgenommen und 1 Stunde lang bei Raumtemperatur luftgetrocknet.
3. Das Silikonmaterial wurde in eine wässrige Lösung mit Acrylatmonomer (0,1–1,5 M; vorzugsweise 0,7 M Acrylsäure) gegeben und es wurde eine geringe BPB-Menge (10–50 µg/ml; vorzugsweise 20 µg/ml) zugegeben.
4. Die Lösung wurde mit Stickstoff sprudeln gelassen, während das Silikonmaterial 350 nm Licht ausgesetzt wurde (2 bis 60 Minuten, vorzugsweise 10 Minuten).
5. Das oberflächenmodifizierte Silikon wurde 1 Stunde lang in 50% Ethanol gegeben und anschließend über Nacht in Boratpuffer (pH 9,0) eingetaucht.
6. Das gleitfähige oberflächenmodifizierte Silikon wurde kurz in destilliertem Wasser gewaschen und kurz (2–120 Minuten, vorzugsweise 20 Minuten) in Natriumlactatlösung (200–1000 mM, vorzugsweise 500 mM) gegeben.
7. Das oberflächenmodifizierte Silikon wurde 20 Minuten lang in eine wässrige Silberlactatlösung (1–50 mM, vorzugsweise 10 mM) gegeben. Die modifizierte Silikonoberfläche enthielt das Silbersalz, das an die Acrylatbeschichtung gebunden war und sich in dem mit der Beschichtung assoziierten Wasser auflöste.

[0051] Das Silikonmaterial kann alternativ in eine wässrige Silberlactatlösung (2–200 mM, vorzugsweise 150 mM) gegeben und bei 15 psi 20 Minuten lang autoklaviert werden, um Silberlactat zu erhalten, das an die Acrylatbeschichtung gebunden ist, die eine nicht gleitfähige, aber antimikrobielle Acrylatbeschichtung ist.

[0052] [Fig. 5](#) stellt die antimikrobielle Aktivität der Polyacrylat-Silberbeschichtung auf Silikon gegen *Pseudomonas aeruginosa* dar. Die höchsten antimikrobiellen Aktivitäten wurden durch Laden von Silberlactat in pH-5- und pH-8,5-Lösungen auf die Oberfläche des mit 100 Acrylat behandelten Silikons erzeugt. Durch Laden von Silbersalzen mit einem pH-Wert, der über oder unter dem liegt, der hierin gelehrt wird, wird eine Oberfläche mit wesentlicher antimikrobieller Aktivität erzeugt.

[0053] [Fig. 6](#) zeigt die Ladung von Silbersalz, Silberlactat, auf polyacrylsäuremodifizierten Kathetern.

3. Beispiel – Poly-AA-beschichtete Silikonschichten und Katheter mit angebrachtem Gelatine-Polyethylenhydrogel mit Silberchlorid

[0054] Die mit Poly(AA) beschichteten Silikonschichten und Katheter mit angebrachtem silberchloridhaltigem Gelatine-Polyethylenoxidhydrogel wurden wie folgt präpariert:

1. Der relevante Silikonmaterialabschnitt wurde in Fotoinitiator-Methanollösung (BPB; 20–250 mM, vorzugsweise 75 mM) 1 Stunde lang im Dunkeln bei Raumtemperatur inkubiert.
2. Das Silikon wurde aus der BPB-Lösung herausgenommen und 1 Stunde lang bei Raumtemperatur luftgetrocknet.
3. Das Silikon wurde in eine wässrige Lösung mit Acrylatmonomer (0,1–1,5 M; vorzugsweise 0,7 M Acrylsäure) gegeben und es wurde eine geringe BPB-Menge (10–50 µg/ml; vorzugsweise 20 µg/ml) zugegeben.

4. Die Lösung wurde mit Stickstoff sprudeln gelassen, während das Silikon 350 nm Licht ausgesetzt wurde (2 bis 60 Minuten, vorzugsweise 10 Minuten).
5. Das oberflächenmodifizierte Silikon wurde in 50 Ethanol gegeben und über Nacht unter Schütteln auf Raumtemperatur gehalten.
6. Das Silikon wurde 4 Stunden lang in destilliertem Wasser gewaschen.
7. Das Silikon wurde 10 Minuten lang in eine Carbodiimidlösung (2–20 mg/ml, vorzugsweise 5 mg/ml) gegeben.
8. Der Katheter wurde entfernt und auf eine Rotationsvorrichtung mit rotierender langer Achse gesetzt, und die Silikonschichten wurden auf eine flache Oberfläche gelegt.
9. Ein geringes Volumen Carbodiimidlösung (vorzugsweise 10 µl/cm Katheter) wurde auf der Silikonoberfläche verteilt.
10. Das silbersalzhaltige Liposomhydrogel wurde wie folgt präpariert:

Zusammensetzung:	
DPPC (50 mg/ml)	500 mg
Cholesterol	263,4 mg
Vitamin E	14,7 mg
Silberlactat (150 mM)	10,0 ml

DPPC, Cholesterol und Vitamin E wurden in 10 ml Chloroform gelöst und in einer runden Flasche mindestens 4 Stunden lang verdampft. Anschließend wurden 10 ml Silberlactat (150 mM) zur obigen Lipidfilmformulierung gegeben und auf 45°C bis zur vollständigen Dispersion erwärmt. Dies wurde dann in Flüssigstickstoff eingefroren und bei 45°C aufgetaut. Dieser Vorgang wurde 5 Mal wiederholt. Das Gemisch wurde durch einen 100 nm Filter extrudiert und das Filtrat wurde aufgefangen. Dieser Vorgang wurde 5 Mal wiederholt. Das Silberlactathaltige Liposomgemisch erschien als eine cremefarbene oder gelbliche Cremesuspension. Die Silberliposomsuspension wurde dann mit HCl auf einen pH-Wert von 2 eingestellt, um das nicht innerhalb der Liposome zurückgehaltene Silberlactat in Silberchlorid umzuwandeln, zu dem 10 Gelatine (w/v) gegeben wurde. Das Gemisch wurde dann auf 45°C erwärmt, bis die Gelatine vollständig aufgelöst war. Anschließend wurden 6–9% Bis(nitrophenyl)polyethylenglykol 3400 (NP-PEG), vorzugsweise 9%, zugegeben und das Gemisch wurde auf 45°C erwärmt, um das NP-PEG aufzulösen.

11. Silberchloridgel wurde zur Silikonoberfläche (10–200 µl/cm Katheter, vorzugsweise 75 µl/cm) gegeben, während der Katheter rotierte, oder es wurden 2–5 ml Silberchloridgel, vorzugsweise 1 ml, auf eine 10 cm × 10 cm² Silikonfläche gegeben und gleichmäßig über der Oberfläche verteilt.
12. Nach dem Erstarren des Gels wurde das beschichtete Silikon 10 Minuten lang bei 4°C inkubiert.
13. Das beschichtete Silikon wurde dann 1 Stunde lang in Boratpuffer (200 mM; pH 9,0) gegeben.
14. Der Katheter wurde 2 Stunden lang in Salzlösung gewaschen, wobei die Waschlösung nach 1 Stunde ausgetauscht wurde.

[0055] [Fig. 7](#) illustriert die antimikrobielle Aktivität von Hydrogelbeschichtungen: Liposom-150 mM-Silberlactat-Hydrogel (1: Liposomsilberhydrogel) im Vergleich zu Hydrogel ohne Silberlactat (2: Kontrollhydrogel), in eine Lösung aus 150 mM Silberlactat eingetauchtes Hydrogel (3: Silberhydrogel) und in 150 mM Silberlactat eingetauchtes Filterpapier (4: Silberfilterpapier), gegen *Pseudomonas aeruginosa* und Methicillin-resistente *Staphylococcus Aureus* (MRSA). Es ist zu beachten, dass die Breite des Testhydrogels 20 mm betrug. Dieselbe Testprobe wurde täglich auf eine neue Agarplatte übertragen. Der für die Hemmzone angegebene Wert ist der „tatsächliche“ Durchmesser der Zone, von dem 20 subtrahiert wurde.

4. Beispiel – Präparation von Polyurethan-Harnleiterstents, die mit einer silberionhaltigen gleitfähigen Poly(AA)-Beschichtung versehen sind

[0056] Poly(AA)-Silber-beschichtete Stents wurden wie folgt präpariert:

1. Der Polyurethan-Stent wurde in Fotoinitiator-Methanollösung (DPA; 20–250 mM, vorzugsweise 100 mM) 1 Minute lang im Dunkeln bei Raumtemperatur inkubiert.
2. Die Stents wurden aus der DPA-Lösung herausgenommen und 30 Minuten lang bei Raumtemperatur luftgetrocknet.
3. Die Stents wurden in eine DPA-gesättigte, wässrige Lösung mit Acrylatmonomer (0,1–1,5 M; vorzugsweise 0,7 M Acrylsäure) gegeben.
4. Die Lösung wurde mit Stickstoff sprudeln gelassen, während die Stents 350 nm Licht ausgesetzt wurden (1 bis 20 Minuten, vorzugsweise 2 Minuten).
5. Das oberflächenmodifizierte Silikon wurde 1 Stunde lang in 50% Ethanol gewaschen und anschließend

über Nacht in Boratpuffer (pH 9,0) eingetaucht.

6. Das gleitfähige oberflächenmodifizierte Polyurethanmaterial wurde dann kurz in destilliertem Wasser gewaschen und kurz (2–120 Minuten, vorzugsweise 20 Minuten) in Natriumlactatlösung (200 bis 1000 mM, vorzugsweise 500 mM) gegeben.

7. Der oberflächenmodifizierte Stent wurde 1 Minute lang in eine wässrige Silberlactatlösung (1–50 mM, vorzugsweise 10 mM) gegeben.

[0057] Die modifizierte Polyurethanoberfläche enthielt Silbersalz, das an die Acrylatbeschichtung gebunden war und sich in dem mit der Beschichtung assoziierten Wasser auflöste. Die Gleitfähigkeit der Beschichtung ist in Tabelle 2 im Vergleich zu nicht modifiziertem Polyurethan dargestellt. Es ist auch die relativ gleitunfähige Beschaffenheit von nichtionisierten Poly(AA)-Beschichtungen und ionisierten Poly(AA)-Beschichtungen zu beachten, die vor dem Eintauchen in Silberlösung nicht in Natriumlactat getaucht wurden.

Tabelle 2

Gleitfähigkeit von Polyurethan-Stents (7 French), mit und ohne Polyacrylat-(PAA)-Beschichtungen	
Probe	Reibung (N)
Nicht modifiziert	$3,3 \pm 0,2$
PAA (ionisiert)	$0,45 \pm 0,08$
PAA (nicht ionisiert)	$3,8 \pm 0,5$
PAA + Ag-Lac.	(10 mM) $2,2 \pm 0,5$
PAA + Na-Lac. + Ag-Lac.	(10 mM) $0,46 \pm 0,11$

[0058] Die antimikrobielle Aktivität von mit Polyacrylat-Silber beschichteten Stents ist in [Fig. 8](#) dargestellt. Wachstumshemmzonen wurden für längere Perioden im Hinblick auf gramnegative und -positive Spezies erzeugt. Es ist zu beachten, dass die Breite der Stent-Teile etwa 2 mm betrug. Dieselbe Testprobe wurde täglich auf eine neue Agarplatte übertragen.

Quellen

- Ikada, Y. and Uyama, Y., Surface Grafting. In Lubricating Polymer Surfaces. Technomic, Lancaster, PA, 1993, S. 111–137.
- U.S. Pat. No. 4,585,666, Lambert, 1986.
- U.S. Pat. No. 5,662,960, Hostettler, F., Rhum, D., Forman, M. R., Helmus, M. N., Ding, N., 1997.
- U.S. Pat. No. 6,306,176, Whitbourne, R. J., 2001.
- U.S. Pat. No. 5,160,790, Elton, R., 1992
- U.S. Pat. No. 5,620,738, Fan, Y. L., Marlin, L., Bouldin, L. M. und Marino, L. M., 1997.
- Saam, J. C.; Mettler, C. M.; Falender, J. R.; Dill, T. J., J. Appl. Polym. Sci. 1979,24,187.
- Cameron, G. G.; Chisholm, M. S., Polymer 1985, 26,437.
- Holohan, A. T.; George, M. H.; Barrie, J. A., Makromol. Chem. Phys. 1994, 195,2965.
- Okada, T. und Ikada, Y., Makromol. Chem. 1991, 192, 1705.
- Yang, J.-S. and Hsiue, G.-H., J. Appl. Polym. Sci. 1996, 61, 221.
- Inoue, H. und Kohama, S., J. Appl. Polym. Sci. 1984, 29, 877.
- Allmer, K.; Hult, A.; Ranby, B., J. Polym. Sci. A: Polym. Chem. 1988, 26, 2099.
- Ulbricht, M.; Riedel, M.; Marx, U., J. Membr. Sci. 1996, 120, 239.
- Saint, S.; Elmore, J. G.; Sullivan, S. D.; Emerson, S. S.; Koepsell, T. D.; Am. J. Med. 1998, 105: 236–241.
- Zhang, J. Y.; Esrom, H.; Boyd, I. W., Appl. Surf. Sci. 1999, 138–139, 315.
- Moy, E.; Chenga, P.; Policova, Z.; Treppo, S.; Kwok, D.; Mack, D. R.; Sherman, P. M.; Neumann, A. W., Colloids Surfaces 1991, 58,215.

Patentansprüche

1. Polymerverbundstoff, umfassend:
 - einen Polymerkörper aus einem Polymermaterial, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyurethanen, Polyamiden, Polyestern, Polyeshern, Polyorganosiloxanen, Polysulfonen, Polytetrafluorethylen und Polysiloxanen, wobei der genannte Polymerkörper eine stabile polyacrylatmodifizierte Oberfläche hat, die hydro-

phil und gleitfähig ist und ein Silbermittel aufweist, das die genannte Oberfläche antimikrobiell macht.

2. Polymerverbundstoff nach Anspruch 1, wobei das genannte Polymermaterial Silikon ist.

3. Polymerverbundstoff nach Anspruch 2, wobei das genannte Polymermaterial als eine Vorrichtung vorgesehen ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Implantaten, Kathetern, Stents, Wundverbänden, Herzklappen, Schläuchen, Stiften und Klammern.

4. Polymerverbundstoff nach Anspruch 3, wobei das genannte Silbermittel ein Silbersalz umfasst, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Silberlactat, Silberphosphat, Silbercitrat, Silberacetat, Silberbenzoat, Silberchlorid, Silbercarbonat, Silberiodid, Silberiodat, Silbernitrat, Silberlaurat, Silbersulfadiazin, Silberpalmitat und Gemischen davon.

5. Polymerverbundstoff nach Anspruch 4, wobei die genannte stabile polyacrylatmodifizierte Oberfläche hergestellt wird durch die Radikalkettenpolymerisation eines Monomers, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Acrylsäure, Methacrylsäure, 2-Carboxyethylacrylat, 4-Vinylbenzoesäure, Itaconsäure und Gemischen davon.

6. Verfahren zur Herstellung einer gleitfähigen, antimikrobiellen modifizierten Oberfläche auf einem Polymermaterial, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

- Inkubieren eines mit Fotoinitiator beschichteten Polymermaterials mit einem wässrigen Monomer, das zu einer Radikalkettenpolymerisation fähig ist;
- Aussetzen des inkubierenden Polymermaterials W-Licht, so dass eine modifizierte Polymeroberfläche auf dem genannten Polymermaterial erzeugt wird;
- Ionisieren der genannten modifizierten Polymeroberfläche; und
- Zugabe eines Silbermittels zur genannten ionisierten modifizierten Polymeroberfläche.

7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei das genannte Polymermaterial ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Polyurethanen, Polyamiden, Polyestern, Polyetern, Polyorganosiloxanen, Polysulfonen, Polytetrafluorethylen und Polysiloxanen.

8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei das genannte Polymermaterial Silikon ist.

9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei das genannte Polymermaterial als eine Vorrichtung vorgesehen wird, die ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Implantaten, Kathetern, Stents, Wundverbänden, Herzklappen, Schläuchen, Stiften und Klammern.

10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei das genannte Monomer ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Acrylsäure, Methacrylsäure, 2-Carboxyethylacrylat, 4-Vinylbenzoesäure, Itaconsäure und Gemischen davon.

11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei der genannte Fotoinitiator ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Perestern, α -Hydroxyketonen, Benzilketalen, Benzoinen und ihren Derivaten und Gemischen davon.

12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei der genannte Fotoinitiator ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus 2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenon, p-Benzoyl-tert-Butylperbenzoat und Gemischen davon.

13. Verfahren nach Anspruch 6, wobei das genannte wässrige Monomer zusätzlich einen Fotoinitiator umfasst.

14. Verfahren nach Anspruch 13, wobei der genannte Fotoinitiator ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus 2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenon, p-Benzoyl-tert-Butylperbenzoat und Gemischen davon.

15. verfahren nach Anspruch 14, wobei das genannte Silbermittel zugegeben wird durch Eintauchen des genannten ionisierten modifizierten Polymermaterials mit ionisierter modifizierter Oberfläche in eine Silbersalzlösung.

16. Verfahren nach Anspruch 14, wobei ein Hydrogel kovalent an die genannte modifizierte Polymeroberfläche gebunden wird.

17. verfahren nach Anspruch 16, wobei das genannte Hydrogel eine ein Silbermittel maskierende vernetzte Matrix aus Gelatine und Poly(ethylenoxid) umfasst.
18. verfahren nach Anspruch 15 oder 17, wobei das genannte Silbermittel ein Silbersalz umfasst, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Silberlactat, Silberphosphat, Silbernitrat, Silberacetat, Silberbenzoat, Silberchlorid, Silbercarbonat, Silberiodid, Silberiodat, Silbernitrat, Silberlaurat, Silbersulfadiazin, Silberpalmitat und Gemischen davon.
19. Verfahren zur Herstellung einer gleitfähigen, antimikrobiellen modifizierten Oberfläche auf einem Polymermaterial, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:
 - Vorbeschichten eines Polymermaterials mit einem Fotoinitiator;
 - Eintauchen des vorbeschichteten Materials in eine wässrige Lösung aus Vinylcarbonsäuremonomer und Aussetzen des inkubierenden Polymermaterials W-Licht, um eine modifizierte nicht gleitfähige Polyacrylatoberfläche auf dem genannten Polymermaterial zu erzeugen;
 - Ionisieren der genannten Polyacrylatoberfläche des genannten Polymermaterials durch Eintauchen in eine wässrige Base;
 - Sättigen der Polyacrylatoberfläche mit Kationen durch Eintauchen in eine Elektrolytlösung;
 - Aufbringen von Silber auf die genannte kationengesättigte Polyacrylatoberfläche.
20. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das genannte vorbeschichtete Polymermaterial ferner vor dem Eintauchen in Monomer gewaschen und getrocknet wird.
21. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das genannte Polymermaterial ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Polyurethanen, Polyamiden, Polyestern, Polyethern, Polyorganosiloxanen, Polysulfonen, Polytetrafluorethylen und Polysiloxanen.
22. Verfahren nach Anspruch 21, wobei das genannte Polymermaterial Silikon ist.
23. Verfahren nach Anspruch 22, wobei das genannte Polymermaterial als eine Vorrichtung vorgesehen wird, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Implantaten, Kathetern, Stents, Wundverbänden, Herzklappen, Schläuchen, Stiften und Klammern.
24. Verfahren nach Anspruch 23, wobei das genannte Monomer ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Acrylsäure, Methacrylsäure, 2-Carboxyethylacrylat, 4-Vinylbenzoesäure, Itaconsäure und Gemischen davon.
25. Verfahren nach Anspruch 24, wobei der genannte Fotoinitiator ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Perestern, α -Hydroxyketonen, Benzilketalen, Benzoinen und ihren Derivaten und Gemischen davon.
26. Verfahren nach Anspruch 25, wobei der genannte Fotoinitiator ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus 2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenon, p-Benzoyl-tert-Butylperbenzoat und Gemischen davon.
27. Verfahren nach Anspruch 26, wobei die genannte wässrige Monomerlösung zusätzlich einen Fotoinitiator umfasst.
28. Verfahren nach Anspruch 27, wobei der genannte Fotoinitiator ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus 2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenon, p-Benzoyl-tert-Butylperbenzoat und Gemischen davon.
29. Verfahren nach Anspruch 28, wobei Silber aufgebracht wird durch Eintauchen des genannten ionisierten Polymermaterials in eine Silbersalzlösung.
30. Verfahren nach Anspruch 28, wobei Silber aufgebracht wird durch kovalentes Binden eines Hydrogels an die genannte ionisierte Polyacrylatoberfläche, wobei das genannte Hydrogel ein Silbersalz maskiert.
31. Verfahren nach Anspruch 29 oder 30, wobei das genannte Silbersalz ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Silberlactat, Silberphosphat, Silbernitrat, Silberacetat, Silberbenzoat, Silberchlorid, Silbercarbonat, Silberiodid, Silberiodat, Silbernitrat, Silberlaurat, Silbersulfadiazin, Silberpalmitat und Gemischen davon.
32. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die genannte neutralisierende Elektrolytlösung einen pH-Wert von

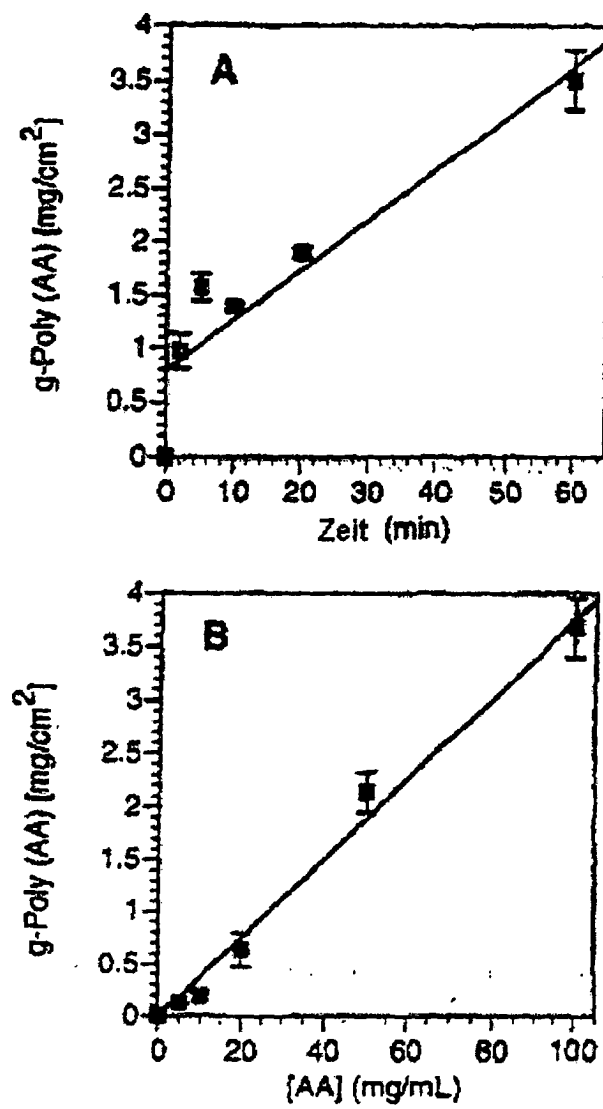
wenigstens etwa 8,0 hat.

33. Verfahren nach Anspruch 32, wobei die genannte kationensättigende Elektrolytlösung ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Natriumlactat, Natriumacetat, Natriumcitrat, Dinatriumphosphat, Kaliumacetat, Kaliumcitrat, Dikaliumphosphat und Gemischen davon.

34. Verfahren nach Anspruch 33, wobei die genannte Elektrolytlösung Natriumlactat ist.

Es folgen 8 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



Figur 1

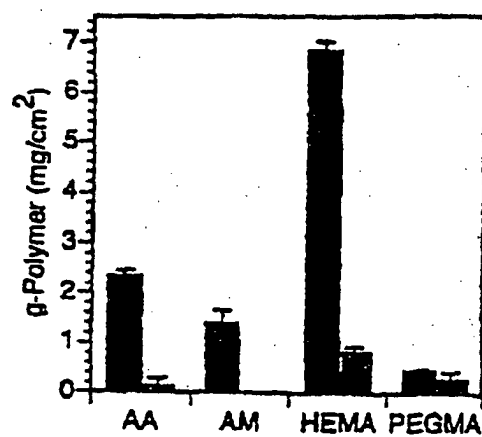
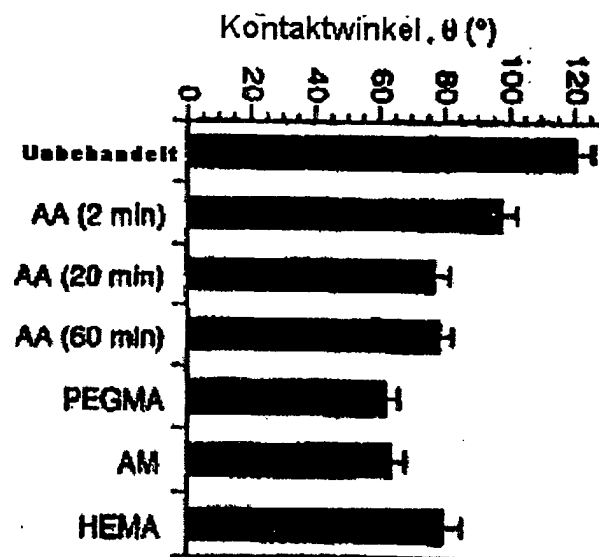
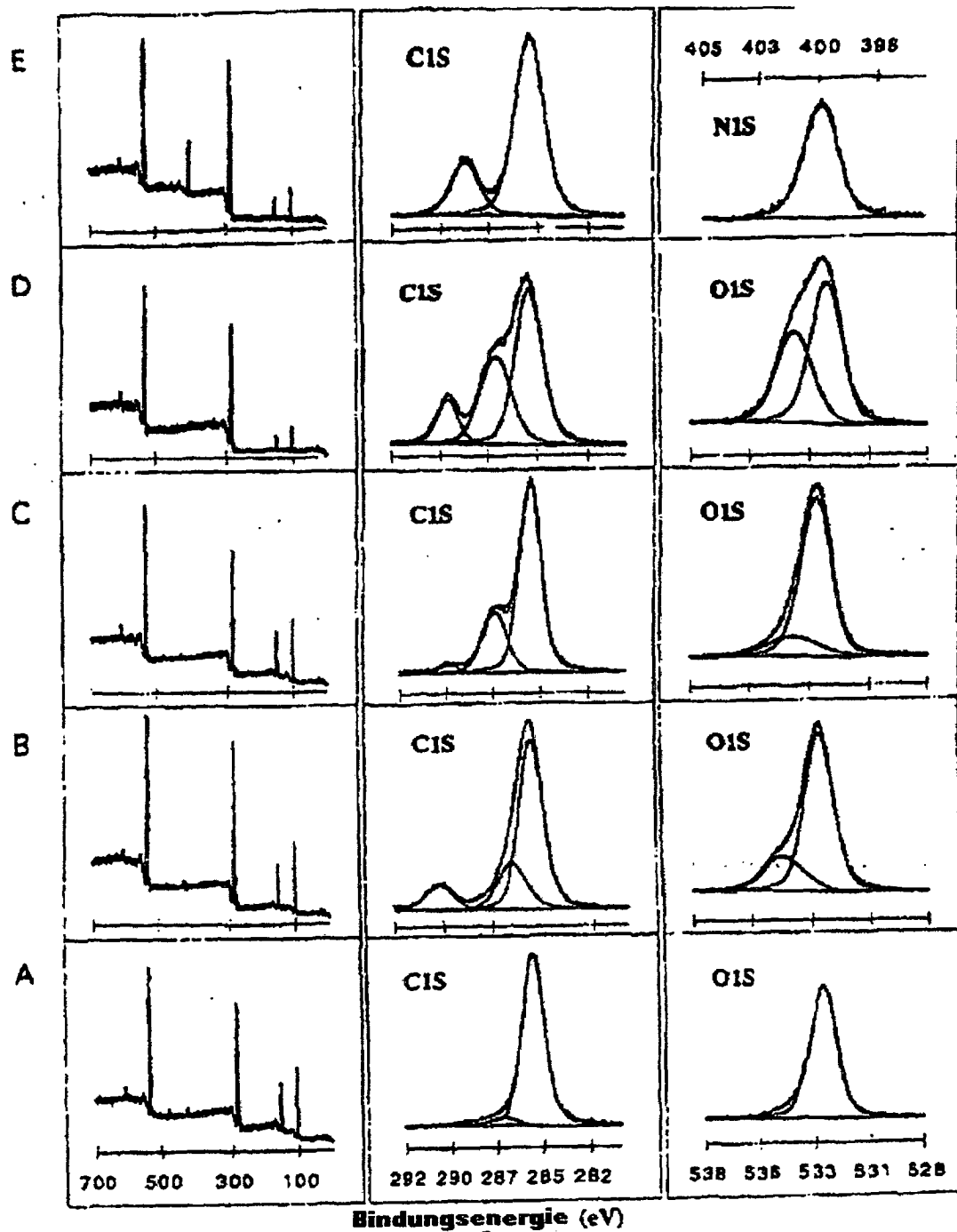


Figure 2



Figur 3



Figur 4

Antimikrobielle Aktivität der mit Silberlactat behandelten Acrylatbeschichtung
(33 % oder 100 % bei pH 5 oder 8,5) gegen *Pseudomonas aeruginosa*

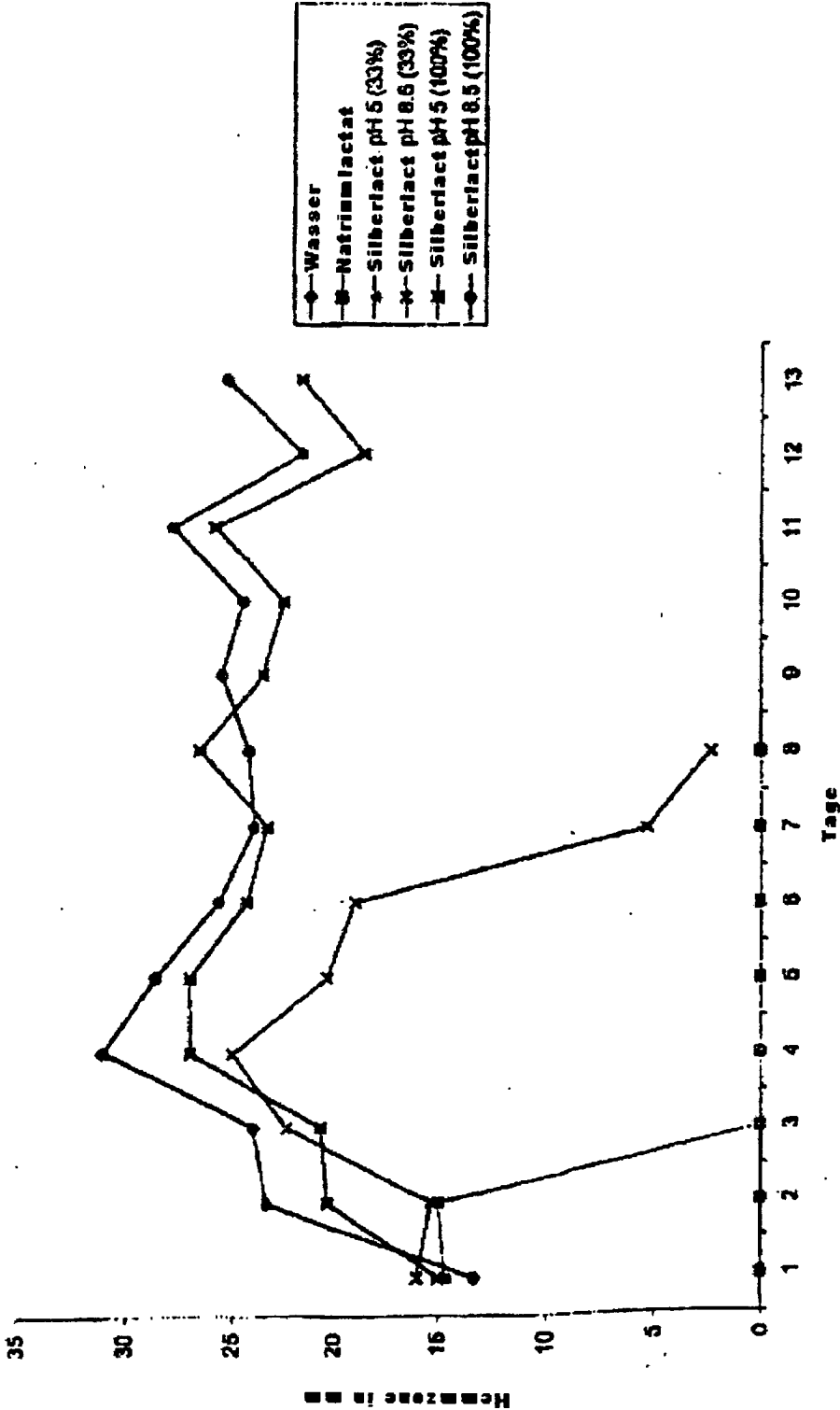
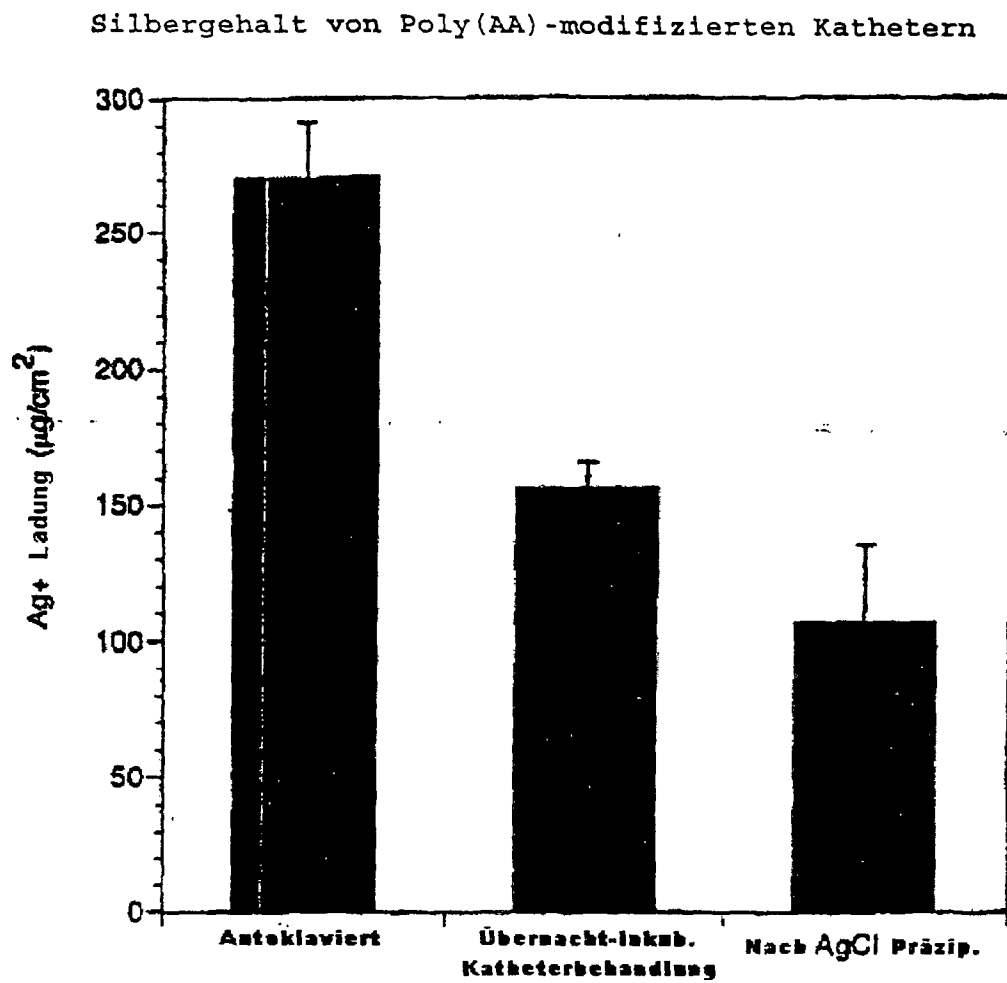
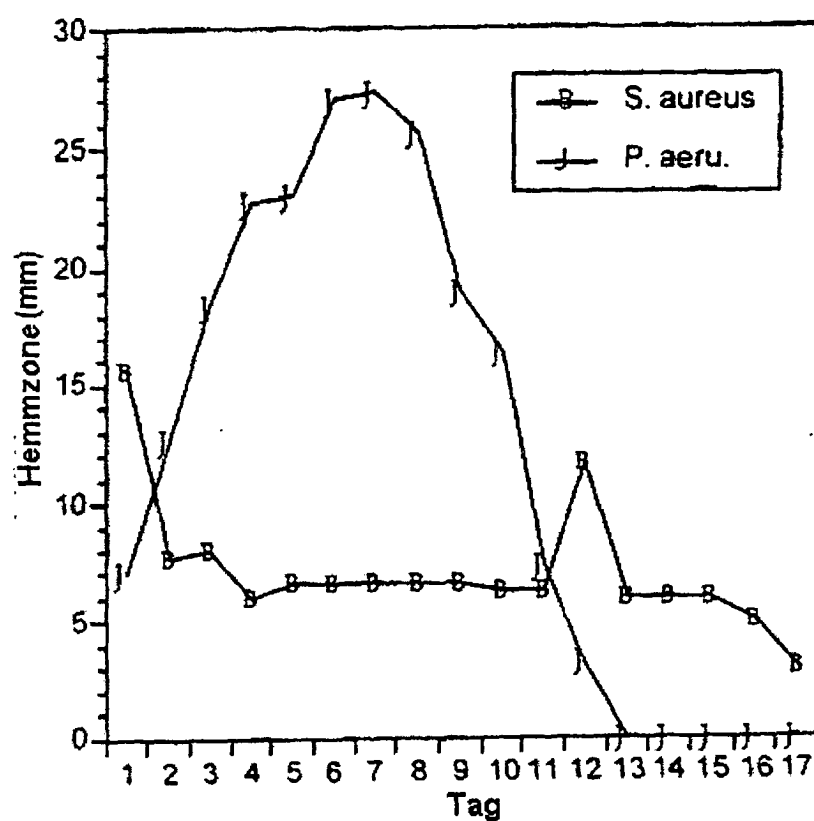


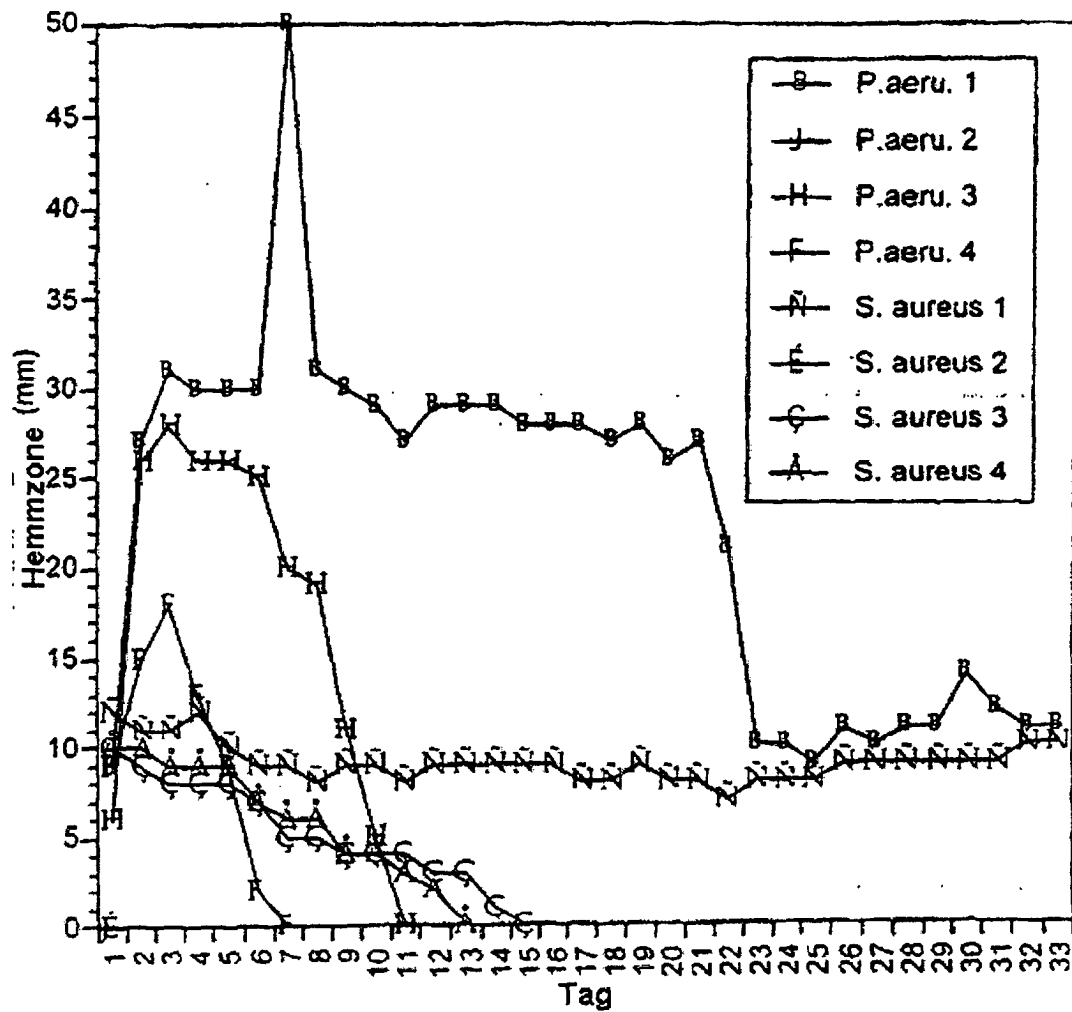
Figure 5



Figur 6



Figur 7



Figur 8