



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 696 29 128 T2 2004.06.03

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 874 655 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 696 29 128.2

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US96/20932

(96) Europäisches Aktenzeichen: 96 945 335.6

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 97/025085

(86) PCT-Anmeldetag: 23.12.1996

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 17.07.1997

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 04.11.1998

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 16.07.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 03.06.2004

(51) Int Cl.⁷: A61L 29/00

A61L 31/00, A61M 5/32

(30) Unionspriorität:

583239 05.01.1996 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

The Trustees of Columbia University in the City of
New York, New York, N.Y., US

(72) Erfinder:

MODAK, Shanta, River Edge, US; SAMPATH,
Lester, Nyack, US

(74) Vertreter:

Dr. Pöhner und Kollegen, 97070 Würzburg

(54) Bezeichnung: TRICLOSAN-ENTHALTENDE MEDIZINISCHE VORRICHTUNGEN

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 eingereicht, 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

1 HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf medizinische Geräte, die synergistische Kombinationen von Triclosan und Chlorhexidin umfassen.

[0002] Wann immer ein medizinisches Gerät mit einem Patienten in Kontakt kommt, entsteht ein Infektionsrisiko. Daher könnte ein kontaminiertes Untersuchungshandschuh, Zungenspathe) oder Stethoskop Infektion übertragen. Dramatisch steigt das Infektionsrisiko für invasive, medizinische Geräte wie beispielsweise intravenöse Katheter, Arterientransplantate, intrathekale oder intrazerebrale Shunts und prothetische Geräte, die nicht nur, an sich, in engem Kontakt mit Körperteilen und -flüssigkeiten stehen, sondern außerdem ein Eingangstor für Krankheitsverursacher schaffen.

[0003] Man hat eine Reihe von Verfahren zur Verringerung des Infektionsrisikos entwickelt, die antiinfektiöse Mittel in medizinische Geräte integrieren, wovon sich keins klinisch als völlig zufriedenstellend erwiesen hat. Solche Geräte stellen wünschenswert effektive Level des antiinfektiösen Wirkstoffs, während der ganzen Gebrauchszeit des Geräts, bereit. Das Erzielen dieser anhaltende Freisetzung kann problematisch sein, indem möglicherweise ein Mechanismus zum Dispergieren antiinfektiöser Mittel über eine längere Zeitspanne erforderlich sein könnte, und die Integration ausreichender Mengen des antiinfektiösen Wirkstoffs könnte die Oberflächenmerkmale des Geräts beeinträchtigen. Die Schwierigkeiten, auf die man bei der Bereitstellung von effektivem antimikrobiellen Schutz stößt, erhöhen sich mit der Entwicklung arzneimittelresistenter Krankheitserreger.

[0004] Eine mögliche Lösung dieser Probleme ist die Verwendung einer synergistischen Kombination antiinfektiöser Mittel, die relativ niedrige Konzentrationen individueller antiinfektiöser Wirkstoffe erforderlich macht, die verschiedene Muster biologischer Verfügbarkeit haben können.

[0005] Zwei gut bekannte antiinfektiöse Wirkstoffe sind Chlorhexidin und Triclosan. Die folgenden Patente und Patentanmeldung beziehen sich auf die Verwendung von Chlorhexidin und/oder Triclosan in medizinischen Geräten.

[0006] Das US-Patent Nr. 4,723,950 von Lee bezieht sich auf einen mikrobentötenden Tubus, der ins Auslassrohr eines Urindrainagebeutels eingebaut werden kann. Der mikrobentötende Tubus ist aus Polymermaterialien hergestellt, die fähig sind antimikrobielle Substanzen in einem steuerbaren Freisetzungsmechanismus mit Langzeitwirkung zu absorbieren und freizusetzen, der nach Kontakt mit Urintröpfchen aktiviert wird und dadurch die retrograde Wanderung infektiöser Organismen in den Drainagebeutel verhindert. Der mikrobielle Tubus lässt sich durch eins von drei Verfahren produzieren: (1) ein poröses Material, wie beispielsweise Polypropylen, wird mit wenigstens einem mikrobentötenden Wirkstoff imprägniert, und dann mit einem hydrophilen Polymer beschichtet, das bei Kontakt mit Urin quellt und das Herauslösen (Leaching) des mikrobentötenden Wirkstoffs bewirkt; (2) ein poröses Material, wie beispielsweise Niederdruckpolyethylen, wird mit einem hydrophilen Polymer und wenigstens einem mikrobentötenden Wirkstoff imprägniert; und (3) ein Polymer, wie beispielsweise Silicon, wird gemischt und mit wenigstens einem mikrobentötenden Wirkstoff gemeinsam extrudiert und dann mit einem hydrophilen Polymer beschichtet. Es wird eine breite Palette mikrobentötender Wirkstoffe, einschließlich Chlorhexidin und Triclosan und Kombinationen davon, offenbart. Der Zweck des Geräts von Lee ist, das Herauslösen (Leaching) mikrobentötender Wirkstoffe in den im Drainagebeutel enthaltenen Urin zu gestatten; ähnliches Herauslösen (Leaching) mikrobentötender Wirkstoffe in den Blutkreislauf eines Patienten könnte unerwünscht sein.

[0007] U.S. Patent No. 5.091.442 von Milner bezieht sich auf tubulare Artikel, wie beispielsweise Kondoms und Katheter, die durch den Einbau eines nicht ionischen sparsam löslichen antimikrobiellen Wirkstoffs, wie beispielsweise Triclosan, antimikrobiell wirksam gemacht werden. Die tubularen Artikel sind aus Materialien hergestellt, die Naturkautschuk, Polyvinylchlorid und Polyurethan einschließen. Antimikrobieller Wirkstoff kann durch den ganzen Artikel oder in einer darauf befindlichen Beschichtung verteilt sein. Es wird ein Kondom offenbart, der aus Naturkautschuklatex zubereitet ist und gewichtsbezogen 1% Triclosan enthält und dann in eine wässrige Lösung von Chlorhexidin getaucht wird. U.S. Patente Nr. 5.180.605 und 5.261.421, beide von Milner, beziehen sich auf ähnliche, auf Handschuhe angewandte Technologie.

[0008] U.S. Patente Nr. 5.033.488 und 5.209.251, beide von Curtis et al., beziehen sich auf Zahnseide, die aus expandiertem Polytetrafluorethylen (PTFE) zubereitet und mit Mikrokristallinwachs beschichtet wurde. Antimikrobielle Wirkstoffe wie beispielsweise Chlorhexidin oder Triclosan können in die beschichtete Zahnseide integriert werden.

[0009] U.S. Patent Nr. 5.200.194 von Edgren et al. bezieht sich auf ein orales osmotisches Gerät, das eine dünne semipermeable Membranwandlung, die ein Fach umgibt, das einen "nützlichen Wirkstoff" beherbergt (der wenigstens etwas in Speichel löslich ist) und ein faserartiges Trägermaterial umfasst, das sich aus hydrophilen, wasserunlöslichen Fasern zusammensetzt. Das Patent führt eine große Vielfalt von "nützlichen Wirkstoffen" einschließlich Chlorhexidin und Triclosan auf, die in das orale osmotische Gerät integriert werden kön-

nen.

[0010] U.S. Patent Nr. 5.019.096 von Fox, Jr. et al., bezieht sich auf infektionsresistente medizinische Geräte, die eine synergistische Kombination eines Silbersalzes (wie Silbersulfadiazin) und Chlorhexidin umfassen.

[0011] Die internationale Patentanmeldung Nr. PCT/GB92/01481, Bekanntmachung Nr. WO 93/02717 bezieht sich auf ein Kleberprodukt, das Rückstände eines copolymerisablen Emulgiermittels umfasst, das ein Medikament umfasst, das Povidonjod, Triclosan oder Chlorhexidin sein kann.

[0012] Die WO 96/22114, eingereicht am 18. Januar 1996, die ein Prioritätsdatum vom 18. Januar 1995 beansprucht und am 25. Juli 1996 veröffentlicht wurde, daher nur bezüglich der Neuheit der vorliegenden Erfindung relevant ist, bezieht sich auf ein antimikrobielles Gerät, das unter Einsatz von Polyurethan und eines antimikrobiellen Wirkstoffs hergestellt wurde. Der bevorzugte antimikrobielle Wirkstoff ist Triclosan, das sich mit Biguaniden z. B. Chlorhexidinacetat oder Silberverbindungen kombinieren lässt.

[0013] US 5.102.401 offenbart einen Katheter mit einer äußeren Beschichtung aus hydrophobem Polymer. Ein antiinfektiöser Wirkstoff lässt sich mit der hydrophoben Polymerbeschichtung mischen. Der antiinfektiöse Wirkstoff kann einen aus Triclosan, Chlorhexidin oder Silbersulfadiazin umfassen.

[0014] Im Gegensatz zur vorliegenden Erfindung, lehrt keine der oben genannten Entgegenhaltungen medizinische Artikel, die synergistische Kombinationen von Chlorhexidin und Triclosan umfassen, die relativ niedrige Levels dieser Wirkstoffe verwenden.

2 ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0015] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf polymerische medizinische Artikel, die die antiinfektiösen Wirkstoffe Chlorhexidin und Triclosan umfassen. Sie beruht, wenigstens teilweise, auf der Entdeckung, dass die synergistische Beziehung zwischen diesen Verbindungen den Einsatz relativ niedriger Levels beider Wirkstoffe zulässt, und auf der Entdeckung, dass wirksame antimikrobielle Aktivität erzielt werden kann, wenn diese Verbindungen in entweder hydrophilen oder hydrophoben Polymeren enthalten sind. Sie beruht ebenso auf der Entdeckung, dass sich Chlorhexidin als freier Base und Triclosan, zusammen verwendet, effizienter in polymerische medizinische Artikel integrieren lassen. Medizinische Artikel, die erfindungsgemäß präpariert sind, bieten den Vorteil Infektion zu verhindern oder zu hemmen, während sie unerwünscht hohe Freisetzung antiinfektiösen Wirkstoffs vermeiden, beispielsweise in den Blutkreislauf einer Person.

[0016] Entsprechend einem ersten Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung ist ein hydrophiler, polymerischer, medizinischer Artikel vorgesehen, der durch Behandlung mit einer Behandlungslösung, die (i) zwischen ca. 1 und 10 Prozent eines hydrophilen Polymers, (ii) zwischen 1 und 5 Prozent eines antiinfektiösen Wirkstoffs umfasst, der aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Chlorhexidin als freier Base, einem Chlorhexidinsalz, und einem Chlorhexidinderivat; und (iii) zwischen 0,5 und 5 Prozent Triclosan besteht.

[0017] Entsprechend einem zweiten Gesichtspunkt der Erfindung ist ein hydrophiler, polymerischer, medizinischer Artikel vorgesehen, der eine Beschichtung aufweist, die ein hydrophiles Polymer, Triclosan und einen antiinfektiösen Wirkstoff umfasst, der aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Chlorhexidin als freier Base, einem Chlorhexidinsalz, und einem Chlorhexidinderivat besteht, wobei der antiinfektiöse Wirkstoff und Triclosan in einem Molverhältnis zwischen 1 : 1 und 1 : 3 zugegen sind, und der Gesamtgewichtsprozentanteil von Chlorhexidin als freier Base plus Triclosan zwischen 1 und 10 Prozent beträgt.

[0018] Entsprechend einem dritten Gesichtspunkt der Erfindung ist ein hydrophiler, polymerischer, medizinischer Artikel vorgesehen, der sich durch Behandlung mit einer Behandlungslösung erhalten lässt, die ein hydrophobes Polymer, Triclosan und einen antiinfektiösen Wirkstoff umfasst, der aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Chlorhexidin als freier Base, einem Chlorhexidinsalz und einem Chlorhexidinderivat besteht, wobei der antiinfektiöse Wirkstoff und Triclosan in einem Molverhältnis zwischen 1 : 1 und 1 : 3 zugegen sind, und der Gesamtgewichtsprozentanteil von Chlorhexidin als freier Base plus Triclosan zwischen 1 und 10 Prozent beträgt.

[0019] Entsprechend einem vierten Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung ist ein hydrophiler, polymerischer, medizinischer Artikel vorgesehen, der sich durch Behandlung mit einer Behandlungslösung erhalten lässt, die (i) zwischen ca. 1 und 10 Prozent eines hydrophoben Polymers (ii) zwischen 1 und 5 Prozent eines antiinfektiösen Wirkstoffs umfasst, der aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Chlorhexidin als freier Base, einem Chlorhexidinsalz, und einem Chlorhexidinderivat; und (iii) zwischen 0,5 und 5 Prozent Triclosan besteht.

[0020] Entsprechend einem fünften Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung ist ein hydrophober, polymerischer, medizinischer Artikel vorgesehen, der sich durch Behandlung mit einer Behandlungslösung erhalten lässt, die ein hydrophobes Polymer, Triclosan und einen antiinfektiösen Wirkstoff umfasst, der aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Chlorhexidin als freier Base, einem Chlorhexidinsalz und einem Chlorhexidinderivat besteht, wobei der antiinfektiöse Wirkstoff und Triclosan in einem Molverhältnis zwischen 1 : 1 und 1 : 3 zugegen ist, und der Gesamtgewichtsprozentanteil von Chlorhexidin als freier Base plus Triclosan zwischen 1 und 10 Prozent beträgt.

[0021] Entsprechend einem sechsten Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung ist ein hydrophober, poly-

rischer, medizinischer Artikel vorgesehen, der sich durch Behandlung mit einer Behandlungslösung erhalten lässt, die (i) zwischen 1 und 10 Prozent eines hydrophoben Polymers (ii) zwischen 1 und 5 Prozent eines antiinfektiösen Wirkstoffs umfasst, der aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Chlorhexidin als freier Base, einem Chlorhexidinsalz, und einem Chlorhexidinderivat; und (iii) zwischen 0,5 und 5 Prozent Triclosan besteht. [0022] Entsprechend einem siebten Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung ist ein hydrophober, polymischer, medizinischer Artikel vorgesehen, der sich durch Behandlung mit einer Behandlungslösung erhalten lässt, die (i) zwischen 1 und 10 Prozent eines hydrophilen Polymers (ii) zwischen 1 und 5 Prozent eines antiinfektiösen Wirkstoffs umfasst, der aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Chlorhexidin als freier Base, einem Chlorhexidinsalz, und einem Chlorhexidinderivat; und (iii) zwischen 0,5 und 5 Prozent Triclosan besteht. [0023] Entsprechend einem ersten spezifischen Verfahren der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren vorgesehen, das einen Siliconkatheter antiinfektiös macht und umfasst:

- (1) Platzieren des Siliconkatheters in eine Imprägnierlösung, die (a) ein Lösungsmittel, das Quellen des Katheters bewirkt; (b) zwischen 1 und 5 Prozent eines antiinfektiösen Wirkstoffs, der aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Chlorhexidin als freier Base, einem Chlorhexidinsalz, und einem Chlorhexidinderivat besteht; (c) zwischen 0,5 und 5 Prozent Triclosan; und (d) zwischen 1 und 10 Prozent eines biomedizinischen Polymers umfasst;
- (2) Tränken des Katheters in der Imprägnierlösung für eine Zeitspanne, die ausreichend ist den Katheter quellen zu lassen;
- (3) Entfernen des Katheters aus der Imprägnierlösung; und
- (4) Trocknen des Katheters.

[0024] Entsprechend eines zweiten spezifischen Verfahrens der vorliegenden Erfindung ist ein medizinischer Artikel vorgesehen, der sich durch Behandlung mit einer Behandlungslösung durch ein Verfahren erhalten lässt, das umfasst:

- (1) Platzieren des medizinischen Artikels in eine Imprägnierlösung, die (a) ein Lösungsmittel, das aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Wasser, Reagenzalkohol, Tetrahydrofuran, und Mischungen daraus besteht; und (b) Chlorhexidin als freier Base und Triclosan, in einem Molverhältnis zwischen 1 : 1 bis 1 : 3 umfasst, wobei das Gesamtgewicht von Chlorhexidin als freier Base und Triclosan zwischen 1 und 10 Prozent des Gewichts der Imprägnierlösung beträgt;
- (2) Tränken des medizinischen Artikels in der Imprägnierlösung für eine Zeitspanne, die ausreichend ist den medizinischen Artikel quellen zu lassen;
- (3) Entfernen des medizinischen Artikels aus der Imprägnierlösung; und
- (4) Trocknen des medizinischen Artikels.

[0025] Entsprechend einem dritten spezifischen Verfahren der vorliegenden Erfindung ist ein Zubereitungsverfahren für einen infektionsresistenten medizinischen Artikel vorgesehen, das umfasst:

- (1) Platzieren des medizinischen Artikels in eine Imprägnierlösung, die (a) ein Lösungsmittel, das aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Wasser, Reagenzalkohol, Tetrahydrofuran, und Mischungen daraus besteht; und (b) Chlorhexidin als freie Base und Triclosan, in einem Molverhältnis zwischen 1 : 1 bis 1 : 3 umfasst, wobei das Gesamtgewicht von Chlorhexidin als freier Base und Triclosan zwischen 1 und 10 Prozent des Gewichts der Imprägnierlösung beträgt;
- (2) Tränken des medizinischen Artikels in der Imprägnierlösung für eine Zeitspanne, die ausreichend ist den medizinischen Artikel quellen zu lassen;
- (3) Entfernen des medizinischen Artikels aus der Imprägnierlösung; und
- (4) Trocknen des medizinischen Artikels.

3 AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0026] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf medizinische Artikel, die synergistische Kombinationen von Chlorhexidin und Triclosan umfassen.

[0027] Chlorhexidin kann in beliebiger Form bereitgestellt werden, Salz oder Derivat davon, einschließlich aber nicht begrenzt auf Chlorhexidin als freier Base und Chlorhexidinsalze wie beispielsweise Chlorhexidindiphosphanilat, Chlorhexidindigluconat, Chlorhexidindiacetat, Chlorhexidindihydrochlorid, Chlorhexidindichlorid, Chlorhexidindihydroiodid, Chlorhexidindiperchlorat, Chlorhexidindinitrat, Chlorhexidinsulfat, Chlorhexidinsulfit, Chlorhexidinthiosulfat, Chlorhexidindihydrogenphosphat, Chlorhexidindifluorophosphat, Chlorhexidindiformat, Chlorhexidindipropionat, Chlorhexidindiiodbutyrat, Chlorhexidindi-n-valerat, Chlorhexidindicapronat, Chlorhexidinmalonat, Chlorhexidinsuccinat, Chlorhexidinmalat, Chlorhexidintartrat, Chlorhexidindimonoglycolat, Chlorhexidinmonodiglycolat, Chlorhexidindilactat, Chlorhexidin di- α -hydroxyisobutyrat, Chlorhexidindiglucoheptonat, Chlorhexidindiisothionat, Chlorhexidindibenzoat, Chlorhexidindicinnamat, Chlorhexidindimandelat, Chlorhexidindiisophthalat, Chlorhexidindi-2-hydroxynapthoat, und Chlorhexidinembonat. Der Ausdruck "Chlor-

hexidin", wie hierin gebraucht, kann sich auf beliebige solcher Formen, Derivate oder Salze, außer anderwertig angegeben, beziehen. Chlorhexidinsalze können mit Hilfe von Polyethylenglycol oder Propylenglycol, oder anderen auf dem Fachgebiet bekannten Lösungsmitteln löslich gemacht werden.

[0028] Der Ausdruck Triclosan bezieht sich auf eine Verbindung, die auch als 2,4,4'-Trichloro-2'-hydroxydiphenylether bekannt ist.

[0029] Medizinische Artikel, die gemäß der Erfindung behandelt werden können, sind entweder aus biomedizinischem Polymer hergestellt bzw. damit beschichtet oder behandelt und schließen Katheter einschließlich Harnkatheter und Gefäßkatheter (z. B. periphere und zentrale Gefäßkatheter), Wunddränrohre, künstliche Transplantate, Weichgewebeläppchen, Handschuhe, Shunts, Stents, Trachealkatheter, Wundverbände, Nähte, Führungsdrähte und prosthetischen Vorrichtungen (z. B. Herzkappen und LVADs) ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Gefäßkatheter, die gemäß der vorliegenden Erfindung präpariert sein können, schließen einzelne und mehrfache Lumen-Zentralvenenkatheter, peripher eingeschobene Zentralvenenkatheter, Notinfusionskatheter, perkutane Tubuseinführsysteme und Thermodilutionskatheter, einschließlich der „hubs“ und „ports“ solcher Gefäßkatheter, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0030] Die vorliegende Erfindung lässt sich weiter auf medizinische Artikel anwenden, die gemäß der U.S. Patent Nr. 5.019.096 von Fox, Jr. et al präpariert worden sind.

[0031] Die vorliegende Erfindung sieht, in verschiedenen alternativen, nicht beschränkenden Ausführungsbeispielen, vor: (1) Zusammensetzungen, die eine lokale Konzentration von Chlorhexidin zwischen 100 und 2000 µg/ml und eine lokale Konzentration von Triclosan zwischen 250 und 2000 µg/ml bereitstellen; (2) Behandlungslösungen eines Polymers, die zwischen 1 und 5 Prozent, und vorzugsweise zwischen 1,5 und 2,25 Prozent, von Chlorhexidin; und zwischen 0,5 und 5 Prozent, und vorzugsweise zwischen 0,5 und 2 Prozent, Triclosan umfassen, wobei ein medizinischer Artikel in die Polymerlösung getaucht oder darin getränkt werden kann; (3) medizinische Artikel, die wie in (2) oben dargelegt behandelt worden sind, und Artikel, die physikalisch gleichwertig sind (das heißt, Artikel, die mittels eines anderen Verfahrens präpariert wurden, aber im wesentlichen dieselben Elemente in denselben Proportionen aufweisen); (4) Behandlungslösungen eines Polymers, das zwischen 1 und 5 Prozent, und vorzugsweise zwischen 1,5 und 2,25 Prozent, Chlorhexidin; zwischen 0,5 und 5 Prozent, und vorzugsweise zwischen 0,5 und 2 Prozent, Triclosan; und zwischen 0,5 und 1 Prozent (vorzugsweise 0,75 Prozent) Silbersulfadiazin umfassen, wobei ein medizinischer Artikel in die Polymerlösung getaucht oder darin getränkt werden kann; und (5) medizinische Artikel, die wie in (4) oben dargelegt, mit einer Behandlungslösung behandelt worden sind, und Artikel, die physikalisch gleichwertig sind (das heißt, Artikel, die mittels eines anderen Verfahrens präpariert wurden, aber im Wesentlichen dieselben Elemente in denselben Proportionen aufweisen). Hierin angegebene Prozentsätze beziehen sich, außer anders angezeigt, auf Gewichtsprozent.

[0032] In bevorzugten Ausführungsbeispielen beträgt das, gewichtsbezogene, Verhältnis der Gesamtmenge von antiinfektiösem Wirkstoff zu Polymer in der Behandlungslösung weniger als 1,5.

[0033] In einem speziellen, nicht beschränkendem Ausführungsbeispiel, sieht die vorliegende Erfindung einen hydrophilen polymerischen medizinischen Artikel vor (d. h., einen aus einem hydrophilen Polymer hergestellten medizinischen Artikel vor), der durch Eintauchen oder Tränken des Artikels in einer Behandlungslösung eines hydrophilen Polymers behandelt wurde, das Chlorhexidin und Triclosan umfasst, wobei das Chlorhexidin und Triclosan in solchen Mengen zugegen sind, dass ihre Kombination, im behandelten Artikel, effektive antimikrobielle Aktivität aufweist. Die Ausdrücke "behandeln", "behandelt", usw., wie hierin verwendet, beziehen sich auf das Beschichten, Imprägnieren, oder Beschichten und Imprägnieren eines medizinischen Artikels mit Polymer/antiinfektiösem Wirkstoff. Der Ausdruck "hydrophiles Polymer", wie hierin verwendet, bezieht sich auf Polymere, die eine größere als 0,6 Gewichtsprozent (und, in bevorzugten Ausführungsbeispielen, weniger als 2 Gewichtsprozent betragende Wasserabsorption aufweisen; wie durch ein 24-stündiges Eintauchen in destilliertem Wasser gemessen, wie in der in ASTM-Designation D570-81 beschrieben), die biomedizinische Polyurethane (z. B. Polyurethane auf Etherbasis und Polyurethane auf Esterbasis, wie in Baker, 1987, in Controlled Release of Biologically Active Agents dargelegt, John Wiley and Sons, pp. 175–177 und Lelah und Cooper, 1986, Polyurethanes in Medicine, CRC Press, Inc., Fla. pp. 57–67; Polyurethane, die im wesentlichen aliphatische Rückgratketten wie Tecoflex™ 93A umfassen; Polyurethane, die im wesentlichen aromatische Rückgratketten wie Tecothane™ umfassen; und Pellethane™), polytaktischer Säure, Polyglycolsäure, Naturkautschuklatex, und Gaze oder wasserabsorbierendes Gewebe, einschließlich Baumwollgaze und Seidennähmaterial. In einem speziellen, nicht beschränkendem Ausführungsbeispiel, ist der hydrophile medizinische Artikel ein Polyurethankatheter, der mit einer Behandlungslösung behandelt (d. h., darin eingetaucht bzw. getränkt) worden ist, die (i) zwischen ca. 1 und 10 Prozent, vorzugsweise zwischen ca. 2 und 6 Prozent, und noch vorzugsweiser ca. 3 Prozent, eines biomedizinischen Polyurethanes; (ii) zwischen 1 und 5 Prozent, und vorzugsweise zwischen 1,5 und 2,25 Prozent, von Chlorhexidin; und (iii) zwischen 0,5 und 5 Prozent, und vorzugsweise zwischen 0,5 und 2 Prozent, von Triclosan. In verwandten, nicht beschränkenden Ausführungen der Erfindung, kann die Behandlungslösung weiter Silbersulfadiazin, vorzugsweise in einer Konzentration zwischen 0,5 und 1 Prozent (noch vorzugsweiser 0,75 Prozent) umfassen. Teil 6, unten, präsentiert Ar-

beitsbeispiele der in diesem Abschnitt dargelegten Ausführungsbeispiele.

[0034] In einem weiteren speziellen, nicht beschränkendem Ausführungsbeispiel, sieht die vorliegende Erfindung einen hydrophilen polymerischen medizinischen Artikel vor, der durch Eintauchen oder Tränken des Artikels in einer Behandlungslösung eines hydrophoben Polymers behandelt wurde, das Chlorhexidin und Triclosan umfasst, wobei das Chlorhexidin und Triclosan in solchen Mengen zugegen sind, dass ihre Kombination, im behandelten Artikel, effektive antimikrobielle Aktivität aufweist. Der Ausdruck "hydrophobes Polymer", wie hierin verwendet, bezieht sich auf ein Polymer, das eine Wasserabsorption von weniger als 0,6% aufweist und Siliconpolymere wie beispielsweise biomedizinische Silicone einschließt, aber nicht darauf beschränkt ist, (z. B., Silastic Typ A) oder Elastomere (z.B., wie dargelegt in Baker, 1987, in Controlled Release of Biologically Active Agents, John Wiley and Sons, pp. 156-162). DacronTM, Polytetrafluorethylen (PTFE, ebenso "Teflon"), Polyvinylchlorid, Celluloseacetat, Polycarbonat, und Copolymeren wie beispielsweise Silicon-Polyurethancopolymeren (z. B., PTUE 203 und PTUE 205 interpenetrierendes Polyurethan-Silicon-Polymer). In einem speziellen, nicht beschränkendem Ausführungsbeispiel, ist der medizinische Artikel ein Polyurethankatheter, der in eine Behandlungslösung eingetaucht bzw. darin getränkt worden ist, die (i) zwischen ca. 1 und 10 Prozent, vorzugsweise zwischen ca. 2 und 6 Prozent, und noch vorzugsweiser ca. 3 Prozent, eines Polyurethan-Silicon-Copolymers; (ii) zwischen 1 und 5 Prozent, und vorzugsweise zwischen 1,5 und 2,25 Prozent, von Chlorhexidin; und (iii) zwischen 0,5 und 5 Prozent, und vorzugsweise zwischen 0,5 und 2 Prozent, von Triclosan umfasst. In verwandten, nicht beschränkenden Ausführungen der Erfindung, kann die Behandlungslösung weiter Silbersulfadiazin, vorzugsweise in einer Konzentration zwischen 0,5 und 1 Prozent (noch vorzugsweiser 0,75 Prozent) umfassen. Teil 7, unten, präsentiert Arbeitsbeispiele der in diesem Abschnitt dargelegten Ausführungsbeispiele.

[0035] In einem weiteren speziellen, nicht beschränkendem Ausführungsbeispiel, sieht die vorliegende Erfindung einen hydrophoben polymerischen medizinischen Artikel vor, der durch Eintauchen oder Tränken des Artikels in einer Behandlungslösung eines hydrophoben Polymers behandelt wurde, das Chlorhexidin und Triclosan umfasst, wobei das Chlorhexidin und Triclosan in solchen Mengen zugegen sind, dass ihre Kombination, im behandelten Artikel, effektive antimikrobielle Aktivität aufweist. In einem speziellen, nicht beschränkenden, Ausführungsbeispiel ist der medizinische Artikel ein Siliconkatheter oder ein Polyvinylchloridkatheter, das in eine Behandlungslösung eingetaucht bzw. darin getränkt wurde, die (i) zwischen ca. 1 und 10 Prozent, und vorzugsweise ca. 5 Prozent, eines Siliconpolymers, (ii) zwischen 1 und 5 Prozent, und vorzugsweise zwischen 1,5 und 2,25 Prozent, Chlorhexidin; und (iii) zwischen 0,5 und 5 Prozent, und vorzugsweise zwischen 0,5 und 2 Prozent, Triclosan umfasst. In verwandten, nicht beschränkenden, Ausführungen der Erfindung, kann die Behandlungslösung weiter Silbersulfadiazin, vorzugsweise in einer Konzentration zwischen 0,5 und 1 Prozent (noch vorzugsweiser 0,75 Prozent) umfassen. In noch anderen verwandten Ausführungsbeispielen kann eine Beschichtung eines hydrophoben Polymers über den behandelten Artikel aufgebracht werden. Teil 8, unten, präsentiert Arbeitsbeispiele der in diesem Abschnitt dargelegten Ausführungsbeispiele.

[0036] In einem weiteren speziellen, nicht beschränkenden, Ausführungsbeispiel sieht die vorliegende Erfindung einen hydrophoben polymerischen medizinischen Artikel vor, der durch Eintauchen oder Tränken des Artikels in einer Behandlungslösung eines hydrophilen Polymers behandelt wurde, das Chlorhexidin und Triclosan umfasst, wobei das Chlorhexidin und Triclosan in solchen Mengen zugegen sind, dass ihre Kombination, im behandelten Artikel, effektive antimikrobielle Aktivität aufweist. In einem speziellen, nicht beschränkenden, Ausführungsbeispiel ist der medizinische Artikel ein Siliconkatheter oder Teflon-Transplantat, der/das in eine Behandlungslösung eingetaucht bzw. darin getränkt worden ist, die (i) zwischen ca. 1 und 10 Prozent, vorzugsweise zwischen ca. 2 und 6 Prozent, und noch vorzugsweiser ca. 3 Prozent, eines biomedizinischen Polyurethanpolymers; (ii) zwischen 1 und 5 Prozent, und vorzugsweise zwischen 1,5 und 2,25 Prozent, von Chlorhexidin; und (iii) zwischen 0,5 und 5 Prozent, und vorzugsweise zwischen 0,5 und 2 Prozent, von Triclosan umfasst. In verwandten, nicht beschränkenden, Ausführungen der Erfindung, kann die Behandlungslösung weiter Silbersulfadiazin, vorzugsweise in einer Konzentration zwischen 0,5 und 1 Prozent (noch vorzugsweiser 0,75 Prozent) umfassen.

[0037] Erfindungsgemäß präparierte medizinische Artikel können auf ihrer Außenfläche, Innenfläche, oder beiden behandelt werden. Beispielsweise, und nicht zum Zwecke von Einschränkung, der medizinische Artikel ein Katheter ist, kann die Innenfläche und/oder die Außenfläche des Katheters erfindungsgemäß behandelt werden. Wo es, beispielsweise, wünschenswert ist sowohl die Innen- als auch Außenflächen zu behandeln, kann ein Offen-End-Katheter so in eine Behandlungslösung platziert werden, dass die Behandlungslösung das Katheterlumen füllt. Wenn nur die Außenfläche mit der Behandlungslösung in Kontakt kommen soll, können die Enden des Katheters abgedichtet werden, bevor es in die Behandlungslösung platziert wird. Wenn nur die Innenfläche mit der Behandlungslösung in Kontakt kommen soll, lässt man die Lösung durchlaufen und das Lumen füllen, doch wird der Katheter nicht in die Behandlungslösung eingetaucht.

[0038] Erfolgreiche Behandlung eines medizinischen Artikels mit einem, einen antiinfektiösen Wirkstoff umfassenden, Polymer kann problematisch sein, speziell wo der medizinische Artikel eine hydrophobe Oberfläche hat. Die Adhäsion des Polymers kann von (1) der polymerischen Matrix, in welcher der antiinfektiöse Wirk-

stoff suspendiert ist; (2) Kompatibilität (oder Mangel davon) zwischen der wirkstoff-polymerischen Matrix und der Oberfläche des Artikels; (3) dem Lösungsmittelsystem; und (4) der Dicke des wünschenswert aufgetragenen Polymers/antiinfektiösen Wirkstoffs abhängen. Überdies können die Freisetzungsgeschwindigkeiten verschiedener antiinfektiöser Wirkstoffe von diversen Polymeren unterschiedlich sein. Beispielsweise ist die Freisetzungsgeschwindigkeit von Chlorhexidin aus einer Siliconmatrix schneller als die Freisetzungsgeschwindigkeit von Silbersulfadiazin aus derselben Matrix. Eine mögliche Lösung, um für diesen Unterschied zu kompensieren, wäre die Mengen von Chlorhexidin und Silbersulfadiazin in der Matrix zu erhöhen. Leider stellt man fest, dass Polymere, die hohe Levels von Chlorhexidin und Silbersulfadiazin enthalten, schlecht an Siliconkathetern haften. Um eine alternative Lösung des Problems bereitzustellen, wurden zwei verschiedene Verfahren zur Behandlung medizinischer Artikel bereitgestellt: ein einstufiges Verfahren, und ein zweistufiges Verfahren, die beide unten dargelegt sind.

[0039] Dem einstufigen Verfahren der Erfindung gemäß, kann ein polymerischer medizinischer Artikel mit einer Lösung behandelt werden, die einen oder mehr antiinfektiösen Wirkstoff umfasst, und optional ein biomedizinisches Polymer enthält, das in einem oder mehreren Lösungsmitteln aufgelöst ist, wobei das/die ausgewählten Lösungsmittel fähig sind den polymerischen medizinischen Artikel quellen zu lassen; auf eine solche Lösung wird hierin als eine "Imprägnierlösung" Bezug genommen, und den Prozess mittels dessen der Artikel mit antiinfektiösem Wirkstoff behandelt wird, bezeichnet man als "Imprägnierung". Geeignete Lösungsmittel schließen Tetrahydrofuran ("THF"), Dichlormethan, Kohlenstofftetrachlorid, Methanol, Ethanol, Methylethylketon, Heptan, und Hexan, und Mischungen davon, ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Das biomedizinische Polymer kann hydrophil oder hydrophob sein, und schließt die verschiedenen oben dargelegten Polymere ein.

[0040] Wenn ein hydrophiler polymerischer medizinischer Artikel mit Chlorhexidin und Triclosan imprägniert werden soll, kann die Imprägnierlösung, in speziellen nicht beschränkenden Ausführungsbeispielen, folgendes umfassen (wobei Prozentsätze von Lösungsmitteln in diesem Abschnitt Volumen/Volumen sind): (1) 95% Ethanol; (2) 70% Ethanol/30% Wasser; (3) 50% Ethanol/50% Wasser; (4) 30% Reagensalkohol/70% THF unter Einschluss von 2–3% eines biomedizinischen Polyurethans; (5) 90% Reagensalkohol/10% THF; oder (6) 100% Reagensalkohol. Bevorzugte Zeiten für Tränken variieren zwischen 5 Minuten und 1 Stunde.

[0041] In speziellen, nicht beschränkenden, Ausführungsbeispielen der Erfindung kann ein hydrophiler medizinischer Artikel wie ein Polyurethankatheter unter Verwendung einer Lösungsmittelmischung von 70–90% Ethanol und 10–30% Wasser und Chlorhexidin und Triclosan zwischen 10 und 60 Minuten lang imprägniert werden. Der Artikel kann danach 24–48 Stunden lang getrocknet werden.

[0042] Wenn ein hydrophober polymerischer medizinischer Artikel mit Chlorhexidin und Triclosan imprägniert werden soll, kann die Imprägnierlösung, in speziellen nicht beschränkenden Ausführungsbeispielen, folgendes umfassen (wobei Prozentsätze von Lösungsmitteln in diesem Abschnitt Volumen/Volumen sind): (1) 10% Methanol/90% THF; (2) 10% Ethanol/90% THF; (3) 30% Methanol/70% THF; (4) 30% Ethanol/70% THF; (5) 1–5 Prozent Siliconpolymer in 10% Methanol/90% THF; (6) 1–5 Prozent Siliconpolymer in 10% Ethanol/90% THF; (7) 1–2 Prozent polytaktischer Säure in 10% Methanol/90% THF; (8) 1–2 Prozent polylaktischer Säure in 10% Ethanol/90% THF; (9) 1–5 Prozent Siliconpolymer in 30% Methanol/70% THF; (10) 1–5 Prozent Siliconpolymer in 30% Ethanol/70% THF; (11) 1–2 Prozent polytaktischer Säure in 30% Methanol/70% THF; (12) 1–2 Prozent polytaktischer Säure in 30% Ethanol/70% THF; (13) 1–5 Prozent Siliconpolymer in 100% Methylethylketon; und (14) 1–2 Prozent Polyurethan in 30% Ethanol/70% THF. Für spezielle Beispiele, siehe Teil 15 unten.

[0043] In speziellen Ausführungsbeispielen enthält die Imprägnierlösung zwischen 0,2 und 10 Prozent antiinfektiösen Wirkstoff und zwischen 0,5 und 4 Prozent biomedizinisches Polymer.

[0044] Der medizinische Artikel, oder ein Teil davon, lässt sich zum Quellen in die Imprägnierlösung tauchen, wonach der Artikel entfernt und bei Raumtemperatur getrocknet werden kann, bis alles Lösungsmittel verdampft und der Artikel nicht mehr gequollen ist. Während des Quellprozesses, können antiinfektiöser Wirkstoff (und kleine Mengen Polymer, falls in der Imprägnierlösung zugegen) innerhalb des polymerischen Substrats des Artikels verteilt werden; beim Trocknen können der antiinfektiöse Wirkstoff und das biomedizinische Polymer (wo zugegen) etwa in Richtung der Oberfläche des Artikels wandern. Nach dem Trocknen kann der Artikel entweder in Wasser oder Alkohol abgespült und abgewischt werden, um irgendwelchen überschüssigen antiinfektiösen Wirkstoff und/oder Polymer an der Oberfläche zu entfernen. Dies kann eine ausreichende Menge des antiinfektiösen Wirkstoffs eben unter der Oberfläche des Artikels belassen, und dadurch nachhaltige Freisetzung des Wirkstoffs über eine längere Zeitspanne zulassen. Antiinfektiöse Wirkstoffe, die durch diesen Prozess inkorporiert werden können, schließen Chlorhexidin, Triclosan, Silbersulfadiazin, Parachlorometaxylool, Benzalkoniumchlorid, Bacitracin, Polymyxin, Miconazol und Rifampicin, sowie Kombinationen davon ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

[0045] In bevorzugten, nicht beschränkenden, Ausführungsbeispielen der Erfindung können synergistische Kombinationen von Chlorhexidin und Triclosan in einer Mischung von Methanol und Tetrahydrofuran aufgelöst werden, um eine Imprägnierlösung zu produzieren, die dafür benutzt werden kann einen Siliconkatheter antiinfektiös zu machen.

[0046] In einem speziellen, nicht beschränkenden Beispiel, kann die menge des Chlorhexidin zwischen 1 und

5 Prozent und vorzugsweise zwischen 1,5 und 2,25 Prozent der Imprägnierlösung liegen, und die Menge von Triclosan kann zwischen 0,5 und 5 Prozent, und vorzugsweise zwischen 0,5 und 2 Prozent betragen. Die resultierende Imprägnierlösung kann weiter zwischen 1 und 10 Prozent und vorzugsweise zwischen 2 und 4 Prozent eines biomedizinischen Polymers wie beispielsweise ein Siliconpolymer (z. B., Silastic Typ A), Polyurethan, oder Polycaprolacton enthalten. Spezielle Beispiele des einstufigen Verfahrens sind in Teil 12 unten bereitgestellt.

[0047] Dem zweistufigen Verfahren der Erfindung gemäß, kann das einstufige Verfahren dazu benutzt werden einen medizinischen Artikel mit antiinfektiösem Wirkstoff zu imprägnieren und danach kann der medizinische Artikel in eine polymerische Lösung eingetaucht und getrocknet werden. Dieses Verfahren formt eine polymerische Beschichtung auf dem Artikel und steuert weiter die Geschwindigkeit der Freisetzung des antiinfektiösen Wirkstoffs. Bei Praktizieren des zweistufigen Verfahrens kann das biomedizinische Polymer vom ersten Tränkschritt weggelassen werden. Optional, kann weiter ein antiinfektiöser Wirkstoff in der polymerischen Beschichtung enthalten sein. In einem speziellen, nicht beschränkenden, Beispiel kann ein Siliconkatheter für ca. 30 Minuten in eine Mischung aus Methanol und Tetrahydrofuran eingetaucht werden, die zwischen ca. 1 und 5 Prozent, und vorzugsweise zwischen 1,5 und 2,25 Prozent, Chlorhexidin; zwischen 0,5 und 5 Prozent und vorzugsweise zwischen 0,5 und 2 Prozent Triclosan; und zwischen 1 und 10 Prozent, und vorzugsweise zwischen 2 und 4 Prozent, eines biomedizinischen Polymers (vorzugsweise eines Siliconpolymers wie Silastic Typ A) enthält, getrocknet werden, und danach in eine höhere Konzentration (aber weniger als 10 Prozent) von biomedizinischem Polymer eingetaucht werden, das in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst ist. Beispielsweise, aber nicht zum Zwecke der Beschränkung, kann eine Beschichtung aufgebracht werden, die eine Lösung von 30% Ethanol/70% THF, die 2–3 Prozent eines biomedizinischen Polyurethans enthält, oder eine Lösung von 1–5 Prozent von Silastic Typ A verwendet werden.

[0048] Als Alternative kann ein hydrophiler medizinischer Artikel, wie beispielsweise ein Polyurethankatheter, mit einem oder mehreren antimikrobiellen Wirkstoffen imprägniert und danach mit einem Polymer beschichtet werden.

[0049] Beispiele des zweistufigen Verfahrens sind in Teilen 8, 16 und 17 unten dargelegt.

[0050] Wie in Teil 17 unten dargelegt, wurde weiter festgestellt, dass – wenn medizinische Artikel mit Mischungen von Chlorhexidin freier Base und Triclosan behandelt wurden – die Aufnahme von Chlorhexidin und Triclosan verbessert wurde, und sich die antimikrobielle Aktivität solcher Artikel verbesserte. Obwohl man nicht an eine spezielle Theorie gebunden sein möchte, glaubt man, dass Chlorhexidin als freier Base und Triclosan einen Komplex mit verbesserter Löslichkeit formen. Der vorhergehende Effekt wurde beobachtet, wenn man Chlorhexidin als freier Base und Triclosan in einem jeweiligen Molverhältnis von 1 : 2 kombinierte; erfindungsgemäß können Chlorhexidin als freier Base und Triclosan in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelsystem bei Molverhältnissen Chlorhexidin als freie Base : Triclosan von 1 : 1 bis 1 : 3 gelöst werden. Der Gesamtgewichtsprozentanteil von Chlorhexidin als freier Base plus Triclosan liegt zwischen 1 und 10 Prozent. Das Chlorhexidin als freier Base und Triclosan lassen sich in einem Lösungsmittelsystem lösen, das Wasser, Alkohol, oder Tetrahydrofuran, und Mischungen daraus, umfasst, um eine Imprägnierlösung zu produzieren. In einem speziellen, nicht beschränkenden, Beispiel der Erfindung, kann ein 1 : 2 Verhältnis von Chlorhexidin als freier Base und Triclosan in einem Lösungsmittelsystem gelöst werden, das 70 Prozent Tetrahydrofuran und 30 Prozent Reagensalkohol ist. Ein medizinischer Artikel, beispielsweise ein Polyurethanartikel, kann mit Chlorhexidin als freier Base/Triclosan imprägniert werden, indem der Artikel in solch eine Imprägnierlösung eingetaucht wird, so dass der medizinische Artikel quillt ohne im wesentlichen strukturelle Integrität zu verlieren. Nach der Imprägnierung kann der Artikel getrocknet und danach optional mit einer polymerischen Lösung, dem oben dargelegten zweistufigen Verfahren gemäß, beschichtet werden.

[0051] Durch andere Verfahren (z. B., Extrusion, Spritzguss) präparierte antiinfektiöse medizinische Artikel, die aber anderweitig im Wesentlichen dieselben Artikel sind, die durch Eintauchen oder Tränken produziert werden, liegen im Umfang der beanspruchten Erfindung.

3.1 BEISPIEL: KOMBINATIONEN VON CHLORHEXIDIN UND TRICLOSAN ZEIGEN SYNERGISTISCHE AKTIVITÄT IN BAKTERIELLEN KULTUREN

[0052] Verschiedene Konzentrationen von Chlorhexidindiacetat ("CHA") und/oder Triclosan ("TC") wurden in 1,0 ml Trypticase-Soja-Bouillon ("TSB") verteilt, die 20 Prozent Rinderkalbserum ("BCS") enthielt und mit 10^7 kolonieformenden Einheiten ("CFU") von *Staphylococcus aureus* angeimpft wurden. Nach einer Minute wurden die Kulturen mit Arzneimittel deaktivierendem Medium verdünnt (1 : 100 Verdünnung in LTSB Arzneimittel deaktivierendem Medium, das 5% Tween 80, 2% Lecithin, 0,6% Natriumoleat, 0,5% Natriumthiosulfat, 0,1% Protease Pepton und 0,1% Trypton ist) und 0,2 ml der verdünnten Kultur wurde auf einer Trypticase-Soja-Agar-Platte zur Bestimmung der Koloniezählungen subkultiviert. Die in der Tabelle 1 gezeigten Ergebnisse demonstrieren die synergistische Aktivität von Kombinationen von Chlorhexidin und Triclosan. Zum Beispiel, während 500 Mikrogramm pro Milliliter von CHA eine ca. 17-fache Senkung in CFU bewirkt, und 500 Mikro-

gramm pro Milliliter von Triclosan eine ca. 2400-fache Senkung bewirkt, wird die Kombination dieser Wirkstoffe mit Null CFU, einer wenigstens 1×10^7 -fachen Senkung, verbunden.

TABELLE I

Antiinfektiose

CFU/ml

<u>Wirkstoff</u>	<u>Konzentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)</u>		<u>(1 Min. Tötung)</u>
CHA	2000		$2,1 \times 10^3$
CHA	1000		$5,0 \times 10^4$
CHA	500		$6,0 \times 10^5$
TC	500		$4,2 \times 10^3$
TC	250		$2,0 \times 10^5$
CHA + TC	2000	+ 500	0
CHA + TC	2000	+ 250	0
CHA + TC	1000	+ 250	0
CHA + TC	500	+ 500	0
KONTROLLE			$1,0 \times 10^7$

3.2 BEISPIEL: KOMBINATIONEN VON CHLORHEXIDIN UND TRICLOSAN SIND WIRKSAMER ALS KOMBINATIONEN VON CHLORHEXIDIN UND SILBERSULFADIAZIN, WENN SIE AUF HYDROPHILE KATHERER AUFGEBRACHT WERDEN

[0053] Aus Tecoflex 93-A-Polyurethan hergestellte Polyurethan-Zentralvenenkatheter wurden in Lösungen getaucht, die 3 Prozent eines biomedizinischen Polyurethans (Tecoflex 93-A; "PU") und CHA, TC und/oder Silbersulfadiazin ("AgSD") enthielten, das in 30 Prozent Ethanol und 70 Prozent Tetrahydrofuran ("THF") (in Volumen) aufgelöst und luftgetrocknet wurde. Bakterielle Haftung an diesen Kathetern wurde wie folgt gemessen. Ein 2 cm langes Segment des eingetauchten Katheters wurde in 3 ml TSB suspendiert, das 10 Prozent BCS enthielt und in einem Wasserbadschüttelapparat bei 37°C inkubiert. Das Medium wurde täglich gewechselt. Nach 2 Tagen wurden die Kathetersegmente entfernt und in frische Medien transferiert, die 10^6 CFU/ml von *Staphylococcus aureus* enthielten, und für 24 Stunden inkubiert. Die Segmente wurden entfernt, mit Salzlösung abgespült, und dann in LTSB arzneimitteldeaktivierendem Medium suspendiert und 20 Minuten lang beschallt, um anhaftende Bakterien zu entfernen. Aliquote Teile vom LTSB-Extrakt wurden danach auf Trypticase-Soja-Agar-Platten subkultiviert, um Koloniezählungen zu bestimmen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle II dargestellt und zeigen, dass Kombinationen von CHA und TC im Vergleich mit CHA allein oder in Kombination mit AgSD besser sind bakterielle Haftung zu verhindern.

TABELLE II

Bakterienbeschichtung	Haftend (CFU/ml)
3% PU + 2,5% CHA	5×10^4
3% PU + 1,5% CHA + 0,75% AgSD	2×10^4
3% PU + 1,5% CHA + 1% TC	5
3% PU + 1,5% CHA + 0,75% AgSD + 1% TC	40

[0054] In zusätzlichen Experimenten wurden mit CHA, TC und/oder AgSD beschichtete Zusatzsegmente desselben Typs von Polyurethankathetern auf die Fähigkeit geprüft Inhibitionszonen in Trypticase-Soja-Agar-Platten zu produzieren, die mit 0,3 ml von 10^6 CFU von *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae*, *Candida albicans*, und *Pseudomonas aeruginosa* angeimpft waren. Die beschichteten Kathetersegmente wurden vertikal auf die angeimpften Platten platziert, die dann 24 Stunden lang bei 37°C inkubiert wurden, bevor die Inhibitionszonen gemessen wurden. Die in der Tabelle III gezeigten Ergebnisse demonstrieren überlegene Wirksamkeit von Mischungen aus Chlorhexidin und Triclosan.

TABELLE III

Inhibitionszone (mm)

Beschichtung*:	A	B	C	D
<u>Organismus</u>				
<i>S. aureus</i>	14,5	15,0	13,0	16,5
<i>E. cloacae</i>	9,0	12,0	7,5	3,0
<i>C. albicans</i>	12,0	12,0	11,5	0
<i>P. aeruginosa</i>	12,5	12,5	12,0	0

* Beschichtung A= 3% PU + 2,25% CHA

Beschichtung B= 3% PU + 1,75% CHA + 0,5% TC

Beschichtung C= 3% PU + 1,75% CHA + 0,5% AgSD

Beschichtung D= 3% PU + 0,5% AgSD + 1,75% TC

3.3 BEISPIEL: HYDROPHILE KATHETER MIT BESCHICHTUNG AUS HYDROPHOBEM POLYMER, DAS CHLORHEXIDIN UND TRICLOSAN ENTHÄLT, WEISEN ANTIMIKROIELLE AKTIVITÄT AUF

[0055] Es wurde die antimikrobielle Wirksamkeit von Polyurethan-Zentralvenenkathetern (aus Tecoflex 93-A Polyurethan hergestellt) mit Chlorhexidindiacetat und entweder Triclosan oder Silbersulfadiazin Beschichtung in zwei polymerischen Beschichtungen unterschiedlicher Wasserabsorption geprüft. Die, wie in Teil 6 oben dargelegt, aufgebrachten polymerischen Beschichtungen, umfassen entweder Polyurethan 93A ("PU 93A"), ein hydrophiles Polyurethan mit einer Wasserabsorption von ca. 1–2 Prozent, oder interpenetrierendes Polyurethan-Silicon-Polymer ("PTUE 205"), ein hydrophobes Silicon-Polyurethancopolymer mit einer Wasserabsorption von nur 0,4%. Antibakterielle Aktivität wurde, unter Verwendung der in Teil 6 oben dargelegten Verfahren, nach Inhibitionszonen gemessen. Die Ergebnisse, was die antibakterielle Aktivität hinsichtlich *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae*, und *Candida albicans* an Tagen 1 und 3 der Kultur anbelangt, sind jeweils in den Tabellen IV, V und VI gezeigt und demonstrieren, dass Kombinationen von Chlorhexidindiacetat und Triclosan wirksam waren, wenn sie in hydrophilen (PU 93A) sowie hydrophoben (PTUE 205) Beschichtungen enthalten waren.

TABELLE IV
Antibakterielle Aktivität gegen *S. aureus*

<u>Beschichtung</u>	<u>Inhibitionszone (mm)</u>	
	<u>Tag 1</u>	<u>Tag 3</u>
3% PTUE 205 +	16,0	11,0
1,5% CHA + 1,5% TC		
3 % PTUE 205	14,5	11,0
2% CHA + 0,75% AgSD		
3% PU 93A	16,0	11,5
+1,5% CHA + 1,5% TC		
3% PU 93A +	14,5	11,0
2% CHA + 0,75% AgSD		

TABELLE V
Antibakterielle Aktivität gegen *E. cloacae*

<u>Beschichtung</u>	Inhibitionszone (mm)	
	<u>Tag 1</u>	<u>Tag 3</u>
3% PTUE 205 +	12,0	6,0
1,5% CHA + 1,5% TC		
3 % PTUE 205	8,5	0
2% CHA + 0,75% AgSD		
3% PU 93A	11,0	7,0
+1,5% CHA + 1,5% TC		
3% PU 93A	7,0	0
+2% CHA + 0,75% AgSD		

TABELLE VI
Antibakterielle Aktivität gegen *C. albicans*

<u>Beschichtung</u>	Inhibitionszone (mm)	
	<u>Tag 1</u>	<u>Tag 3</u>
3% PTUE 205 +	11,0	7,0
1,5% CHA + 1,5% TC		
3 % PTUE 205	12,0	9,5
2% CHA + 0,75% AgSD		
3% PU 93A	12,5	7,0
+1,5% CHA + 1,5% TC		
3% PU 93A +	10,0	6,5
2% CHA + 0,75% AgSD		

3.4 BEISPIEL: HYDROPHOBE KATHETER, DIE MIT HYDROPHOBEM POLYMER BEHANDELT WURDEN, DAS CHLORHEXIDIN UND TRICLOSAN ENTHÄLT, WEISEN ANTIMIKROBIELLE AKTIVITÄT AUF

[0056] Aus Dow Corning Q7-4765A Siliconpolymer oder Q7-4765B Siliconpolymer hergestellte Silicon-Zentralvenenkatheter wurden dazu verwendet die Wirksamkeit der Imprägnierung mit hydrophoben Polymeren zu bestimmen, die Chlorhexidindiacetat und Triclosan auf hydrophoben Substraten umfassten. Die Siliconkatheter wurden ca. 30 Minuten lang in einer Lösung von 5 Prozent Methanol und 95 Prozent THF (in Volumen) getränkt, die (i) 2 Prozent medizinischen Kleber Silastic Typ A und (ii) Chlorhexidindiacetat und entweder Triclosan oder Silbersulfadiazin umfasste. Die eingetauchten Katheter wurden getrocknet und danach in eine Lösung von 5 Prozent Methanol und 95 Prozent THF (in Volumen) getaucht, die 5 Prozent Silastic Type A ("SilA") enthielt, und erneut getrocknet. Die Kathetersegmente wurden danach auf die Produktion von Inhibitionszonen auf Trypticase-Soja-Agar-Platten geprüft, die mit *S. aureus* oder *E. cloacae* angeimpft waren. Die Ergebnisse sind in der Tabelle VII dargestellt.

TABELLE VII

Inhibitionszone (mm)

<u>Behandlung</u>	<u>S. aureus</u>	<u>E. cloacae</u>
2% SilA + 1,5% CHA +	>50	
0,5% TC, dann 5% SilA		21
2% SilA + 1,5% CHA +	17	
0,5% AgSD, dann 5% SilA		15

3.5 BEISPIEL: TRICLOSAN ZEIGT LÄNGERE FREISETZUNG AB POLYMERBESCHICHTUNGEN

[0057] Aus Dow Corning Q7-4765A Siliconpolymer oder Q7-4765B Siliconpolymer hergestellte Silicon-Zentralvenenkatheter wurden, wie in Teil 8 oben dargelegt, behandelt und dann – sofort nach dem Trocknen – in Dichlormethan/Methanol/Wasser (50%/25%/25%, in Volumen) extrahiert, um die im geprüften Kathetersegment enthaltene Wirkstoffmenge (d. h. die Aufnahme) zu bestimmen. Um die Rate der Arzneimittelfreisetzung zu bestimmen, wurden Kathetersegmente in Salzlösung suspendiert und bei 37°C für bis zu sieben Tagen inkubiert; die Salzlösung wurde entnommen und am ersten Tag und alle 48 Stunden danach mit frischer Salzlösung ersetzt, und die in der entnommenen Salzlösung gegenwärtige Arzneimittelmenge gemessen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle VIII dargestellt.

TABELLE VIII

<u>Behandlung</u>	<u>Auf- nahme ($\mu\text{g}/\text{cm}$)</u>	<u>Freisetzung ($\mu\text{g}/\text{cm}$)</u>				
		<u>Tag 1</u>	<u>Tag 3</u>	<u>Tag 5</u>	<u>Tag 7</u>	
2% SilA +						
2% CHA dann,	60	28,0	4,1	3,1	2,6	
0,5% SilA						
2% SilA +						
2% TC, dann	1168	10,0	9,5	11,1	11,4	
5% SilA						

[0058] Mit Silastic Typ A imprägnierte Siliconkatheter, das entweder 2% Triclosan oder 2% Chlorhexidindiacetat umfasst, wurden dann auf die Fähigkeit geprüft Inhibitionszonen auf Trypticase-Soja-Agar-Platten zu produzieren, die mit *S. aureus*, *E. cloacae*, *C. albicans*, oder *P. aeruginosa* angeimpft waren. Die Ergebnisse dieser Experimente sind in der Tabelle IX dargestellt und demonstrieren, dass bei Verwendung höherer Konzentrationen von Triclosan oder Chlorhexidindiacetat allein, mit Triclosan behandelte Katheter als ebenso oder mehr wirksamer als mit CHA behandelte Katheter befunden wurden.

TABELLE IX

Behandlungen:	Inhibitionszone (mm)			
	2% SilA + 2% CHA, dann 5% SilA	2% SilA + 2% TC, dann 5% SilA	Tag 1	Tag 3
<u>Organismus</u>	<u>Tag 1</u>	<u>Tag 3</u>	<u>Tag 1</u>	<u>Tag 3</u>
<i>S. aureus</i>	17,5	16,0	>50	>50
<i>E. cloacae</i>	15,0	9,0	40,0	40,0
<i>C. albicans</i>	13,5	6,0	13,0	13,0
<i>P. aeruginosa</i>	13,0	0	8,5	0

3.6 BEISPIEL: AUFNAHME VON CHLORHEXIDIN UND TRICLOSAN IN PTFE-TRANSPLANTATEN

[0059] Aus Polytetrafluorethylen ("PTFE") hergestellte Arterientransplantate wurden in Segmente zerschnitten und mit Silastic Typ A imprägniert, das Chlorhexidindiacetat oder Triclosan in 30% Methanol/70% THF (in Volumen), in den unten dargelegten Anteilen, umfasste. Die behandelten Transplantate wurden dann mit Dichlormethan/Methanol/Wasser (50%/25%/25%, in Volumen) extrahiert, und die Mengen gelöster antiinfektiöser Wirkstoffe bestimmt. Tabelle X zeigt die Aufnahme von Wirkstoff durch die behandelten Transplantate.

TABELLE X

Behandlung	Wirkstoffaufnahme (µg/cm)
2% SilA + 2% CHA	895
2% SilA + 2% TC	2435

3.7 BEISPIEL: ANTIMIKROIELLE WIRKSAMKEIT MEDIZINISCHER ARTIKEL, DIE AUS TEFLON, DACRON™ ODER NATURKAUTSCHUKLATEX HERGESTELLT UND MIT KOMBINATIONEN VON CHLORHEXIDIN UND TRICLOSAN IMPRÄGNIERT WURDEN

[0060] Chlorhexidindiacetat und entweder Triclosan oder Silbersulfadiazin, in den unten dargelegten Anteilen, wurden in 5% Methanol/95% THF (in Volumen) aufgelöst. Segmente von Dacron™-Transplantaten, PTFE-Transplantaten, und Harnkatheter aus Naturkautschuklatex wurden dann in den resultierenden Lösungen 15 Minuten lang getränkt, um die Segmente mit antiinfektiösen Wirkstoffen zu imprägnieren. Diese Prozedur ermöglicht den Polymersubstraten der Vorrichtungen antiinfektiösen Wirkstoff zu inkorporieren. Die Segmente wurden danach aus der Tränklösung entfernt, getrocknet, mit Wasser abgespült, und abgewischt. Anschließend wurde die Fähigkeit der behandelten Segmente geprüft Inhibitionszonen auf Trypticase-Soya-Agar-Platten zu produzieren, die mit *S. aureus* und *E. cloacae* angeimpft waren. Die, in den Tabellen XI–XIII gezeigten, Ergebnisse demonstrieren, dass die Kombination von Chlorhexidin und Triclosan bessere antimikrobielle Ergebnisse im Vergleich zur Kombination von Chlorhexidin und Silbersulfadiazin produzierte.

TABELLE XI
PTFE Transplantat

Imprägnierlösung	Inhibitionszone (mm)	
	<i>S. aureus</i>	<i>E. cloacae</i>
5% CHA + 0,5% TC	37,0	22,0
1,5% CHA + 0,75% AgSD	22,0	16,5

TABELLE XII
Dacron Transplantat

<u>Imprägnierlösung</u>	Inhibitionszone (mm)	
	<u>S. aureus</u>	<u>E. cloacae</u>
5% CHA + 0,5% TC	>40	30,0
1,5% CHA + 0,75% AgSD	26,0	27,0

TABELLE XIII

<u>Imprägnierlösung</u>	Inhibitionszone (mm)	
	<u>S. aureus</u>	<u>E. cloacae</u>
5% CHA + 0,5% TC	26,0	20,0
1,5% CHA + 0,75% AgSD	18,0	12,0

3.8 BEISPIEL: ANTIMIKROBIELLE WIRKSAMKEIT VON SILICONKATHETERN, DIE DURCH EIN EINSTUFIGES IMPRÄGNIERVERFAHREN PRÄPARUERT WURDEN

[0061] Siliconkatheter, wie in Beispiel 8 verwendet, wurden durch ein einstufiges Imprägnierverfahren wie folgt präpariert. Segmente der Siliconkatheter wurden ca. 30 Minuten lang in Imprägnierlösungen von 90% THF/10% Methanol (in Volumen) getränkt, die 2% Silastic Typ A, Chlorhexidin, und entweder Silbersulfadiazin oder Triclosan enthielten. Die Segmente wurden danach getrocknet und auf ihre Fähigkeit geprüft Inhibitionszonen (an einem und drei Tagen) in Trypticase-Soja-Agar-Platten zu produzieren, die mit *S. aureus*, *E. cloacae*, *C. albicans*, und *P. aeruginosa* angeimpft waren. Die, in der Tabelle XIV dargestellten, Ergebnisse demonstrieren die Wirksamkeit der mit Chlorhexidin und Triclosan imprägnierten Katheter.

TABELLE XIV

Behandlungen:	Inhibitionszone (mm)			
	2% SilA + 1,5% CHA,	2% SilA + 1,5% CHA	+ 0,5% TC	+ 0,5% AgSD
<u>Organismus</u>	<u>Tag 1</u>	<u>Tag 3</u>	<u>Tag 1</u>	<u>Tag 3</u>
<i>S. aureus</i>	>40	39	17,5	13,5
<i>E. cloacae</i>	21	21	15	8
<i>C. albicans</i>	13,5	7	13,5	6
<i>P. aeruginosa</i>	13,5	6,5	13	0

[0062] Zusätzliche Formulierungen von Imprägnierlösungen wurden auf ihre Fähigkeit geprüft denselben Typ von Siliconkathetersegmenten gegen *C. albicans* antiinfektiös zu machen, dem Mikroorganismus, der scheinbar nur durch relativ hohe Mengen von antiinfektiösem Wirkstoff zu inhibieren ist. Die folgenden Imprägnierlösungen enthielten Chlorhexidin, Triclosan und entweder Silastic Typ A, Polycaprolacton, oder kein Polymer in einem 5% Methanol/95%THF Lösungsmittel. Die Tabelle XV zeigt, dass – wenn sowohl Polymer als auch antiinfektiöser Wirkstoff in der Imprägnierlösung enthalten waren – höhere antiinfektiöse Aktivität erzielt wurde.

TABELLE XV

<u>Imprägnierlösung</u>	<u>Inhibitionszone (mm)</u>
4% SilA + 5% CHA + 1% TC	12,0
1% polycaprolactone + 5% CHA + 1% TC	12,0
Kein Polymer, 5% CHA + 1% TC	6,5

3.9 BEISPIEL: DIFFUSION VON ANTIINFekTIÖSEN WIRKSTOFFEN VON MIT IMPRÄGNIERLÖSUNGEN MIT UND OHNE POLYMER BEHANDELten MEDIZINISCHEN ARTIKELN

[0063] Die folgenden Imprägnierlösungen, "A" und "B", wurden dazu verwendet Segmente von Dacron™- und PTFE-Transplantaten zu imprägnieren. Die behandelten Transplantate wurden danach mit Salzlösung abgespült und die Mengen des in die Transplantate inkorporierten antiinfektiösen Wirkstoffs, vor und nach Abspülen, durch Extrahierung des antiinfektiösen Wirkstoffs mit Dichlormethan/Methanol/Wasser (50%/25%/25%, in Volumen) bestimmt. Die, in der Tabelle XVI dargelegten, Ergebnisse demonstrieren, dass der Zusatz eines Polymers zur Imprägnierlösung einen behandelten medizinischen Artikel produziert, der größere Retention des antiinfektiösen Wirkstoffs zeigt.

Lösung A:	TC, in 5% Methanol/95% THF (in Volumen) 1% Polycaprolacton + 0,1% CHA + 0,02%			
Lösung B:	5% Methanol/95% THF (in Volumen) 0,1% CHA + 0,02% TC, in			

TABELLE XVI

Arzneimittel-Levels (µg/cm)

Lösung:	Dacron Transplantat		PTFE Transplantat	
	A	B	A	B
<u>Lösung A</u>				
Vor dem Spülen	392	548	73	90
Nach dem Spülen	353	547	56	88
<u>Lösung B</u>				
Vor dem Spülen	409	573	50	44
Nach dem Spülen	132	553	24	44

3.10 BEISPIEL: ARZNEIMITTELAUFAHME UND -FREISETZUNG DURCH HYDROPHILE KATHETER, DIE MIT CHLORHEXIDIN ODER TRICLOSAN IMPRÄGNiert SIND

[0064] Aus Tecoflex 93-A Polyurethan hergestellte Polyurethan-Zentralvenenkathetersegmente wurden mit Lösungen "C", "D", "E", "F" und "G", wie unten dargelegt, durch Tränken der Kathetersegmente für ca. zwei Minuten imprägniert, dem Trocknen und Abspülen mit Wasser folgte. Arzneimittelaufnahme wurde durch Extrahieren der imprägnierten Kathetersegmente mit Dichlormethan/Methanol/Wasser (50%/25%/25% in Volumen) gemessen. Arzneimittelfreisetzung wurde über eine Zeitspanne von sechs Tagen gemessen, indem man die Kathetersegmente in Salzlösung suspendierte (ein 2 cm Segment in 2 ml Salzlösung), und in einem beheizten Wasserbad bei 37°C bewegte; die Salzlösung wurde täglich gewechselt und die Arzneimittelfreisetzung wurde, wie oben beschrieben, gemessen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle XVII dargestellt. Polyurethan, wie unten dargelegt, ist Tecoflex 93-A Polyurethan.

Lösung C:	3% Polyurethan + 3% CHA in 30% Reagensalkohol/70% THF
Lösung D:	3% Polyurethan + 3% TC in 30% Reagensalkohol/70% THF
Lösung E:	3% Polyurethan + 2% CHA + 2% TC, in 30% Reagensalkohol/70% THF
Lösung F:	2% CHA in 95% Ethanol
Lösung G:	3% CHA + 1% TC in 95% Ethanol

TABELLE XVII

Arzneimittelfreisetzung ($\mu\text{g}/\text{cm}$)

<u>Lösung</u>	<u>Arznei- mittel</u>	<u>Aufnahme ($\mu\text{g}/\text{cm}$)</u>	<u>Tag Nr.</u>					
			<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>
C	CHA	197	78	36	20	2,6	0,8	0,8
D	TC	300	0,4	0,13	0,1	0,1	0,1	0,1
E	CHA	202	66	16,8	7,0	5,0	5,0	5,0
	TC	230	0,4	0,3	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
F	CHA	254	15	9,6	7,8	2,5	2,5	2,5
G	CHA	223	7,1	3,5	3,0	0,8	0,8	0,8
	TC	368	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1

3.11 BEISPIEL: FREISETZUNG VON CHLORHEXIDIN UND TRICLOSAN SETIENS IMPRÄGNIERTER SILICONKATHETERSEGMENTEN

[0065] Aus Dow Corning Q7-4765A Siliconpolymer oder Q7-4765B Siliconpolymer hergestellte Segmente von Silicon-Zentralvenenkathetern wurden mit entweder Lösung H oder I durch 30 Minuten langes Tränken imprägniert, und dann wurde die Freisetzung von Arzneimittel täglich mittels der oben dargelegten Verfahren gemessen. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in der Tabelle XVIII dargestellt.

Lösung H:

2% SiA + 5% CHA in 10% Methanol/90% THF (in Volumen)

Lösung I:

2% SiA + 5% CHA + 2% TC in 10% Methanol/90% THF (in Volumen)

TABELLE XVIII

Tägliche Freisetzung ($\mu\text{g}/\text{cm}$)

<u>Lösung</u>	<u>Arznei- mittel</u>	<u>Tag 1</u>	<u>Tag 2</u>	<u>Tag 3</u>	<u>Tag 4</u>	<u>Tag 5</u>
H	CHA	2,7	1,0	0,6	0,9	0,9
I	CHA	0,8	0,9	0,6	0,8	0,8
	TC	2,6	5,6	2,3	1,5	1,5

3.12 VERFAHREN UM POLYURETHANKATHETER DURCH IMPRÄGNIEREN MIT EINER SYNERGISTISCHEN KOMBINATION VON CHLORHEXIDIN UND TRICLOSAN INFektionsresistent zu machen

[0066] Zum Behandeln von Polyurethankathetern wurden ein einstufiges Verfahren ("Verfahren 1") und ein zweistufiges Verfahren ("Verfahren 2") verwendet.

[0067] Verfahren 1: Eine ganze Polyurethan-Zentralvenenkatheterbaugruppe einschließlich der „hub“, Verlängerungsleitung und des Katheterkörpers können in einer Alkohollösung, die Chlorhexidin und Triclosan enthält, für eine spezifische Zeitspanne getränkt werden, die ausreichend ist diese Elemente mit Chlorhexidin und Triclosan zu imprägnieren ohne die Integrität des Polyurethansubstrats zu ändern. Folgende Lösungsmittelsysteme und Tränkzeiten sind geeignet. Die Konzentrationen von Chlorhexidin und Triclosan reichen von 0,5–5%.

TABELLE XIX

Lösungsmittelsystem	Tränkzeiten
95% Ethanol/5% Wasser	2–30 Minuten
100% Reagensalkohol	2–30 Minuten
90% Reagensalkohol/10% Wasser	5–60 Minuten
80% Reagensalkohol/20% Wasser	5–60 Minuten
70% Reagensalkohol/30% Wasser	10–60 Minuten
90% Ethanol/10% Wasser	5–60 Minuten
80% Ethanol/20% Wasser	5–60 Minuten
70% Ethanol/30% Wasser	10–60 Minuten
20% Methanol/10% Isopropylalkohol /40% Reagensalkohol /30% Wasser	10–60 Minuten

[0068] Die Wahl der Lösungsmittelmischung hängt vom Typ des Polyurethansubstrats und der zur Imprägnierung verwendeten antimikrobiellen Wirkstoffe ab. Nach dem Tränken wird der Katheter für 24 bis 48 Stunden in Wasser gespült, um dem Katheter zu ermöglichen seine ursprüngliche Integrität und Größe wiederzuerlangen.

[0069] Verfahren 2. Ein mit Chlorhexidin und Triclosan nach Verfahren 1 imprägnierter Katheter wird dann in 70% THF/30% Reagensalkohol/ 1–3% Polyurethan/1–3% Chlorhexidin/1–3% Triclosan eingetaucht.

[0070] Nach dem Verfahren 1 präparierte Katheter sorgen für eine relativ langsame und stetige Freisetzungsraten ab der luminalen Oberfläche und äußeren Oberfläche für eine längere Zeitspanne. Dieses Schema der Arzneimittelfreisetzung resultiert aus dem relativ niedrigen Verhältnis von Arzneimittel-zu-Polyurethanmatrix (0,015).

[0071] Nach dem Verfahren 2 präparierte Katheter zeigen zweiphasige Arzneimittelfreisetzung. Das höhere Verhältnis von Arzneimittel-zu-Polyurethan in der äußeren Beschichtung (1:3) gestattet eine anfängliche Freisetzung großer Mengen des Arzneimittels (was Bakterien deaktivieren kann, die zur Zeit der Einführung durch die Haut eindringen können), der langsamere und stetige Freisetzung von Arzneimittel folgt, das nach Verfahren 1 in den Katheter imprägniert ist. Die äußere Polyurethanbeschichtung fungiert als eine Sperre und ermöglicht die gesteuerte Freisetzung von Arzneimittel über eine längere Zeitspanne.

[0072] Als spezifische Beispiele wurden Tecoflex-Polyurethankatheter unter Verwendung folgenden Verfahrens präpariert und danach in ihren luminalen und äußeren Oberflächen auf antimikrobielle Wirksamkeit getestet:

- i) Katheter wurden in 2% Chlorhexidin, das in 100% Alkohol der Reagensqualität aufgelöst war, 1 Stunde lang getränkt, in Wasser abgespült und für 24–48 Stunden getrocknet ("Katheter C");
- ii) Katheter wurden in 2% Chlorhexidin + 2% Triclosan, das in 100% Alkohol der Reagensqualität aufgelöst war, 15 Minuten lang getränkt, in Wasser abgespült und für 24–48 Stunden getrocknet ("Katheter TC");
- iii) Katheter wurden in 2% Triclosan in 70% Reagensalkohol/30% Wasser 2 Minuten lang getränkt, in Wasser abgespült und für 24–48 Stunden getrocknet ("Katheter T");
- iv) Katheter C (oben) wurde in 3% Polyurethan + 2% Chlorhexidin, das in 70% THF/30% Reagensalkohol aufgelöst war, eingetaucht ("Katheter C-C");
- v) Katheter C (oben) wurde in 3% Polyurethan + 2% Chlorhexidin + 0,75% AgSD, das in 70% THF/30% Reagensalkohol aufgelöst war, eingetaucht ("Katheter C-A");
- vi) Katheter T (oben) wurde in 2% Chlorhexidin + 2% Triclosan, das in 70% THF/30% Reagensalkohol aufgelöst war, eingetaucht ("Katheter T-R");
- vii) Katheter TC (oben) wurde in 2% Chlorhexidin + 2% Triclosan, das in 70% THF/30% Reagensalkohol aufgelöst war, eingetaucht ("Katheter TC-R");
- viii) Katheter TC (oben) wurde in 2% Chlorhexidin + 0,75% AgSD, das in 70% THF/30% Reagensalkohol aufgelöst war, eingetaucht.

[0073] Trypticase-Soja-Agar-Platten wurden mit 10^5 CFU Staphylococcus aureus/ml angeimpft und 0,5 cm lange Kathetersegmente vertikal eingebettet.

[0074] Danach wurden die Platten 24 Stunden lang bei 37°C inkubiert und Inhibitionszonen gemessen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle XX dargestellt.

TABELLE XX

Inhibitionszone (mm)

<u>Kathetertyp (mm)</u>	<u>Lumen</u>	<u>Außenfläche</u>
C	15	15
T	21	21
TC	25	25
C-C	15	18
C-A	15	18
T-R	21	25
TC-R	23	26
TC-A	23	26

3.13 VERFAHREN UM POLYURETHANKATHETER DURCH IMPRÄGNIERUNG MIT EINER SYNERGISTISCHEN KOMBINATION VON CHLORHEXIDIN ALS FREIER BASE UND TRICLOSAN INFektionsresistenz zu machen

[0075] Weiter wurde festgestellt, dass sich – wenn Katheter mittels unlöslichem Chlorhexidin als freier Base und Triclosan beschichtet wurden – ein löslicher Chlorhexidin/Triclosan Komplex formte, der die Arzneimittelaufnahme und, daher die Wirksamkeit des Katheters verbesserte.

[0076] Verfahren 3: Nach dem Verfahren 1 präparierte Katheter (siehe Teil 16) wurden 24–72 Stunden lang getrocknet und ihre Außenflächen dann in eine Polyurethanlösung (1–3% Polyurethan aufgelöst in THF/Alkohol) eingetaucht. Nach diesem Verfahren präparierte Katheter zeigten anfänglich eine große Menge Arzneimittelfreisetzung, der eine kleine, aber synergistisch wirksame Menge Arzneimittelfreisetzung für eine längere Zeitspanne folgte.

[0077] Verfahren 4: Befolgte dieselbe Prozedur wie das Verfahren 1, außer dass unlösliches Chlorhexidin als freier Base (CHX) mit Triclosan löslich gemacht wurde (Verhältnis 1 Mol CHX : 2 Mol Triclosan}, das mit CHX eine Komplexgruppe formt. Nach Tränken für 5–10 Minuten wurden die Katheters 1–3 Tage lang getrocknet und danach die Außenfläche in entweder eine Polyurethanlösung allein (1–3% Polyurethan) oder eine Polyurethanlösung eingetaucht, die CHX und Triclosan (TC) enthielt.

[0078] Wenn relativ lösliche Chlorhexidinsalze wie beispielsweise Chlorhexidinacetat (CHA) zum Imprägnieren von Kathetern verwendet wurden, war die Freisetzung unerwünscht schnell. Wir untersuchten die Verwendung von CHX als Ersatzmittel für CHA. CHX ist in Wasser oder Alkohol nicht löslich, aber wir fanden überraschenderweise, dass es – bei Kombinieren in einem Molverhältnis von 1 : 2 mit Triclosan – eine in Alkohol lösliche Komplexgruppe formte.

[0079] Die Aufnahme von Chlorhexidin ab einer CHX-TC-Komplex enthaltenden Lösung war größer als jene, die man, trotz einer höheren CHA-Konzentration in der Tränklösung, ab einer CHA-TC-Lösung erhielt. Aufgrund höherer Chlorhexidin-Levels und höherer Chlorhexidin-Freisetzungsraten ab dem Substrat, die sich aus der Imprägnierung mit CHX-TC-Komplex ergeben, war die Infektionsresistenz der Katheter größer als jene, die nur CHA enthielten.

[0080] Verfahren 5: Gleich dem Verfahren 4, aber die Tränk- und Außenbeschichtungslösungen enthielten außerdem lösliches Chlorhexidinacetat.

[0081] Als spezifische Beispiele wurden die folgenden Experimente mit Tecoflex-Kathetern durchgeführt:

(1) Katheter wurden dem Verfahren 3 gemäß präpariert. Speziell wurden Katheter 10 Minuten lang in 5% CHA + 1% TC getränkt, die in Reagensalkohol aufgelöst waren, für drei Tage getrocknet und danach wurde die Außenfläche in 2,7% Tecoflex-Polyurethan eingetaucht, das in THF/Reagensalkohol (70%/30%) aufgelöst war; die resultierenden Katheter werden als Typ 1 bezeichnet, und auf die Polyurethan/THF/Reagensalkohollösung wird als Lösung J Bezug genommen.

(2) Eine zweite Gruppe von Kathetern wurde wie in (1) präpariert, aber anstatt die Lösung J für die Außenbeschichtung zu benutzen, hat man eine andere Lösung verwendet: 0,5% CHX + 0,5% TC + 2,7% Polyurethan in 70% THF/30% Reagensalkohol aufgelöst ("Lösung K"). Die resultierenden Katheter werden als Typ 2 bezeichnet.

(3) Katheter wurden nach dem Verfahren 5 präpariert. Speziell wurden Katheter für 10 Minuten in einer Lösung getränkt, die 2% CHX + 2% CHA + 2% TC enthielt, die in Reagensalkohol aufgelöst waren, für 3 Tage getrocknet und ihre Außenflächen in Lösung J eingetaucht. Die resultierenden Katheter werden als Typ 3 bezeichnet.

(4) Katheter wurden wie in (3) präpariert, aber zum Produzieren einer Außenbeschichtung in Lösung K eingetaucht. Die resultierenden Katheter werden als Typ 4 bezeichnet.

(5) Katheter wurden dem Verfahren 4 gemäß präpariert. Speziell wurden Katheter 10 Minuten lang in 3% CHX + 3% TC in Reagensalkohol getränkt, 3 Tage lang getrocknet und die Außenfläche in Lösung J beschichtet. Die resultierenden Katheter werden als Typ 5 bezeichnet.

(6) Katheter wurden wie in (5) präpariert, aber die Außenfläche mit Lösung K beschichtet. Die resultierenden Katheter werden als Typ 6 bezeichnet.

(7) Katheter wurden dem Verfahren 3 gemäß präpariert. Speziell wurden Katheter 10 Minuten lang in einer Lösung, die 5% CHA + 1% TC in Reagensalkohol enthielt, getränkt, 3 Tage lang getrocknet und dann die Außenfläche mittels Lösung J beschichtet. Die resultierenden Katheter werden als Typ 7 bezeichnet.

(8) Katheter wurden wie in (7) präpariert, außer, dass die Außenfläche mit 2,7% Polyurethan + 3% CHA in 70% THF/30% Reagensalkohol beschichtet wurde. Die resultierenden Katheter werden als Typ 8 bezeichnet.

[0082] Segmente der Kathetertypen 1–8 wurden vertikal in angeimpfte Trypticase-Soja-Agar-Platten platziert, die mit 10^8 CFU von *Staphylococcus aureus* pro Platte angeimpft waren und 24 Stunden lang inkubiert. Nach Messen der Inhibitionszonen wurden die Katheter täglich auf neue Kulturplatten transferiert (siehe Tabelle XXI).

TABELLE XXI

<u>Kathetertyp (mm)</u>	<u>Tag</u>	<u>Inhibitionszone (mm)</u>
1	21	12,0
2	21	13,0
3	21	17,0
4	21	20,0
5	21	20,0
6	21	23,0
7	21	5,0
8	21	9,0

[0083] Die Menge der Arzneimittelaufnahme pro cm/Katheter in mittels verschiedener Tränklösungen präparierten Katheter wurde wie oben dargelegt gemessen.

TABELLE XXII

<u>Tränklösung</u>	<u>Arzneimittelaufnahme /cm Katheter</u>	
	<u>Chlorhexidin</u>	<u>Triclosan</u>
5% CHA	260-310 [μ g]	---
5% CHA + 2% TC	280-300	450-480
2% CHX + 2% TC +	480-520	300-370
2% CHA		
3% CHX + 3% TC	550-660	600-700

[0084] Die luminale Adhäsion von Bakterien wurde in Kathetern quantifiziert, die mit antimikrobiellen Wirkstoffen imprägniert waren, und dann wurden die Katheter mit einer Lösung von 2,7 Prozent Tecoflex 93A und ver-

schiedenen antimikrobiellen Wirkstoffen beschichtet. Bakterielle Adhäsion wurde wie folgt gemessen. 12 cm Segmente von Test- und 7Fr-Kontrollkathetern wurden jeweils über eine Verlängerungsleitung, „hub“ und Einspritzkappe an einen individuellen Kanal einer peristaltischen Pumpe angeschlossen. Die „hubs“ wurden anfänglich und nach 24 Stunden mit 10^6 cfu S. aureus angeimpft was bewirkt, dass die Verlängerungsleitung kolonisiert wird und somit als eine kontinuierliche Quelle von Bakterium für das Einleiten von Wachstum der Lumen fungiert. Die Lumen wurden kontinuierlich mit einer Rate von 20 ml/Stunde mit Trypticase-Soja-Bouillon (TSB) durchströmt, die im Verhältnis 1 : 10 mit physiologischer Salzlösung über den Verlauf von 7 Tagen verdünnt wurde. Am Ende einer Woche wurden die Kathetersegmente abgekoppelt und ihre Außenflächen mit 70% Ethanol desinfiziert. Jedes Lumen wurde mit steriles TSB gespült, um nicht anhaftende Bakterien zu entfernen. Jeder Katheter wurde dann in 2 cm Segmente zerschnitten wovon jedes weiter in Untersegmente von 2 mm geteilt und in Röhren platziert wurde, die 4 ml antiseptischer deaktivierender Brühe (LTSB) enthielten. Die Röhren wurden 20 Minuten lang bei 4°C beschallt, um an den Lumen anhaftende Bakterien zu entfernen. Um die Adhäsion zu quantifizieren, wurde ein aliquoter Teil von 0,5 ml des LTSB-Extrakts auf Trypticase-Soja-Agar-Platten subkultiviert. Die Ergebnisse sind in der Tabelle XXII dargestellt.

TABELLE XXIII

<u>ARZNEIMITTEL IN TRÄNKLÖSUNG (cfu/cm)</u>	<u>ARZNEIMITTEL IN AUSSENBesCHICH- TUNG</u>	<u>BAKTERIELLE ADHÄSION IN LUMEN</u>
5% CHA	3% CHA	3×10^4
5% CHA + 0,5% TC	2% CHA + 2% TC	3×10^2
2% CHX + 2% CHA + 2% TC	2% CHA + 2% TC	0
3% CHX + 3% TC	0,5% CHX + 0,5% TC	0
0 (Kontrolle)	0	4×10^6
2% CHX + 2% CHA + 2% TC	Keine Außenbeschichtung	5

Patentansprüche

1. Hydrophiler polymerer medizinischer Artikel, der durch Behandlung mit einer Behandlungslösung erhalten werden kann, die (i) zwischen etwa 1 und 10 Prozent eines hydrophilen Polymers; (ii) zwischen 1 und 5 Prozent eines Antiinfektiosums, das aus der Gruppe gewählt wird, die aus Chlorhexidin als freier Base, einem Chlorhexidinsalz und einem Chlorhexidinderivat besteht; und (iii) zwischen 0,5 und 5 Prozent Triclosan umfasst.
2. Medizinischer Artikel nach Anspruch 1, der aus einem hydrophilen Polymer hergestellt ist, welches aus der Gruppe gewählt wird, die aus Naturkautschuklatex und biomedizinischem Polyurethan besteht.
3. Medizinischer Artikel nach Anspruch 1, wobei das hydrophile Polymer in der Behandlungslösung ein biomedizinisches Polyurethan ist.
4. Medizinischer Artikel nach Anspruch 2, wobei das hydrophile Polymer in der Behandlungslösung ein biomedizinisches Polyurethan ist.
5. Hydrophiler polymerer medizinischer Artikel, der einen Überzug aufweist, welcher ein hydrophiles Polymer, Triclosan und ein Antiinfektiosum umfasst, das aus der Gruppe gewählt wird, welche aus Chlorhexidin als freier Base, einem Chlorhexidinsalz und einem Chlorhexidinderivat besteht, wobei das Antiinfektiosum und Triclosan in einem Molverhältnis von zwischen 1 : 1 und 1 : 3 vorhanden sind und der Gesamtgewichtsprozentanteil von Chlorhexidin als freier Base plus Triclosan zwischen 1 und 10 Prozent liegt.
6. Medizinischer Artikel nach Anspruch 5, wobei der Überzug ferner Silbersulfadiazin umfasst.

7. Medizinischer Artikel nach Anspruch 6, der ein Katheter ist.
8. Katheter nach Anspruch 7, der ein intravenöser Katheter ist.
9. Katheter nach Anspruch 8, der aus einem biomedizinischen Polyurethan hergestellt ist.
10. Katheter nach Anspruch 9, wobei das hydrophile Polymer im Überzug ein biomedizinisches Polyurethan ist.
11. Hydrophiler polymerer medizinischer Artikel, der durch Behandlung mit einer Behandlungslösung erhalten werden kann, die ein hydrophobes Polymer, Triclosan und ein Antiinfektiosum umfasst, das aus der Gruppe gewählt wird, welche aus Chlorhexidin als freier Base, einem Chlorhexidinsalz und einem Chlorhexidinderivat besteht, wobei das Antiinfektiosum und Triclosan in einem Molverhältnis von zwischen 1 : 1 und 1 : 3 vorhanden sind und der Gesamtgewichtsprozentanteil von Chlorhexidin als freier Base plus Triclosan zwischen 1 und 10 Prozent liegt.
12. Medizinischer Artikel nach Anspruch 11, ferner umfassend Silbersulfadiazin.
13. Medizinischer Artikel nach Anspruch 11, wobei das hydrophobe Polymer ein biomedizinisches Silikon-polymer ist.
14. Medizinischer Artikel nach Anspruch 12, wobei das hydrophobe Polymer ein biomedizinisches Silikon-polymer ist.
15. Medizinischer Artikel nach Anspruch 11, wobei das hydrophobe Polymer ein Silikon-Polyurethan-Co-polymer ist.
16. Medizinischer Artikel nach Anspruch 12, wobei das hydrophobe Polymer ein Silikon-Polyurethan-Co-polymer ist.
17. Medizinischer Artikel nach Anspruch 11, der ein Katheter ist.
18. Katheter nach Anspruch 17, der ein intravenöser Katheter ist.
19. Katheter nach Anspruch 18, der aus einem biomedizinischen Polyurethan hergestellt ist.
20. Katheter nach Anspruch 19, wobei das hydrophobe Polymer in der Lösung ein biomedizinisches Silikon-Polyurethan-Copolymer ist.
21. Hydrophiler polymerer medizinischer Artikel, der durch Behandlung mit einer Behandlungslösung erhalten werden kann, die (i) zwischen etwa 1 und 10 Prozent eines hydrophoben Polymers; (ii) zwischen 1 und 5 Prozent eines Antiinfektiosums, das aus der Gruppe gewählt wird, die aus Chlorhexidin als freier Base, einem Chlorhexidinsalz und einem Chlorhexidinderivat besteht; und (iii) zwischen 0,5 und 5 Prozent Triclosan umfasst.
22. Medizinischer Artikel nach Anspruch 21, der aus einem hydrophilen Polymer hergestellt ist, welches aus der Gruppe gewählt wird, die aus Naturkautschuklatex und biomedizinischem Polyurethan besteht.
23. Medizinischer Artikel nach Anspruch 21, wobei das hydrophobe Polymer in der Behandlungslösung ein biomedizinisches Silikonpolymer ist.
24. Medizinischer Artikel nach Anspruch 22, wobei das hydrophobe Polymer in der Behandlungslösung ein biomedizinisches Silikonpolymer ist.
25. Medizinischer Artikel nach Anspruch 21, wobei das hydrophobe Polymer in der Behandlungslösung ein Silikon-Polyurethan-Copolymer ist.
26. Medizinischer Artikel nach Anspruch 22, wobei das hydrophobe Polymer in der Behandlungslösung ein Silikon-Polyurethan-Copolymer ist.

27. Hydrophober polymerer medizinischer Artikel, der durch Behandlung mit einer Behandlungslösung erhalten werden kann, die ein hydrophobes Polymer, Triclosan und ein Antiinfektiosum umfasst, das aus der Gruppe gewählt wird, welche aus Chlorhexidin als freier Base, einem Chlorhexidinsalz und einem Chlorhexidinderivat besteht, wobei das Antiinfektiosum und Triclosan in einem Molverhältnis von zwischen 1 : 1 und 1 : 3 vorhanden sind und der Gesamtgewichtsprozentanteil von Chlorhexidin als freier Base plus Triclosan zwischen 1 und 10 Prozent liegt.

28. Medizinischer Artikel nach Anspruch 27, ferner umfassend Silbersulfadiazin.

29. Medizinischer Artikel nach Anspruch 27, wobei der medizinische Artikel aus einem hydrophoben Polymer hergestellt ist, das aus der Gruppe gewählt wird, die aus Polytetrafluorethylen, DacronTM, Polyvinylchlorid und einem Silikon-Polyurethan-Copolymer besteht.

30. Medizinischer Artikel nach Anspruch 28, wobei der medizinische Artikel aus einem hydrophoben Polymer hergestellt ist, das aus der Gruppe gewählt wird, die aus Polyvinylchlorid, Polytetrafluorethylen, DacronTM und einem Silikon-Polyurethan-Copolymer besteht.

31. Medizinischer Artikel nach Anspruch 27, wobei der medizinische Artikel aus einem Silikonpolymer hergestellt ist.

32. Medizinischer Artikel nach Anspruch 28, wobei der medizinische Artikel aus einem Silikonpolymer hergestellt ist.

33. Medizinischer Artikel nach Anspruch 27, wobei das hydrophobe Polymer in der Behandlungslösung ein biomedizinisches Silikonpolymer ist.

34. Medizinischer Artikel nach Anspruch 28, wobei das hydrophobe Polymer in der Behandlungslösung ein biomedizinisches Silikonpolymer ist.

35. Medizinischer Artikel nach Anspruch 27, wobei das hydrophobe Polymer in der Behandlungslösung ein Silikon-Polyurethan-Copolymer ist.

36. Medizinischer Artikel nach Anspruch 28, wobei das hydrophobe Polymer in der Behandlungslösung ein Silikon-Polyurethan-Copolymer ist.

37. Medizinischer Artikel nach Anspruch 27, der ein Katheter ist.

38. Katheter nach Anspruch 37, der ein intravenöser Katheter ist.

39. Katheter nach Anspruch 38, der aus einem biomedizinischen Silikonpolymer hergestellt ist.

40. Katheter nach Anspruch 39, wobei das hydrophobe Polymer in der Behandlungslösung ein biomedizinisches Silikonpolymer ist.

41. Hydrophober polymerer medizinischer Artikel, der durch Behandlung mit einer Behandlungslösung erhalten werden kann, die (i) zwischen 1 und 10 Prozent eines hydrophoben Polymers; (ii) zwischen 1 und 5 Prozent eines Antiinfektiosums, das aus der Gruppe gewählt wird, die aus Chlorhexidin als freier Base, einem Chlorhexidinsalz und einem Chlorhexidinderivat besteht; und (iii) zwischen 0,5 und 5 Prozent Triclosan umfasst.

42. Medizinischer Artikel nach Anspruch 41, der aus einem hydrophoben Polymer hergestellt ist, das aus der Gruppe gewählt wird, die aus Polytetrafluorethylen, DacronTM, Polyvinylchlorid, biomedizinischem Silikonpolymer und Silikon-Polyurethan-Copolymer besteht.

43. Medizinischer Artikel nach Anspruch 41, wobei das hydrophobe Polymer in der Behandlungslösung ein biomedizinisches Silikonpolymer ist.

44. Medizinischer Artikel nach Anspruch 42, wobei das hydrophobe Polymer in der Behandlungslösung ein biomedizinisches Silikonpolymer ist.

45. Medizinischer Artikel nach Anspruch 41, wobei das hydrophobe Polymer in der Behandlungslösung ein Silikon-Polyurethan-Copolymer ist.

46. Medizinischer Artikel nach Anspruch 42, wobei das hydrophobe Polymer in der Behandlungslösung ein Silikon-Polyurethan-Copolymer ist.

47. Verfahren, um einen Silikonkatheter antiinfektiös zu machen, umfassend:

- (1) Anordnen des Silikonkatheters in einer Imprägnierlösung, umfassend (a) ein Lösungsmittel, das ein Quellen des Katheters verursacht; (b) zwischen 1 und 5 Prozent eines Antiinfektiosums, das aus der Gruppe gewählt wird, die aus Chlorhexidin als freier Base, einem Chlorhexidinsalz und einem Chlorhexidinderivat besteht; (c) zwischen 0,5 und 5 Prozent Triclosan; und (d) zwischen 1 und 10 Prozent eines biomedizinischen Polymers;
- (2) Tränken des Katheters in der Imprägnierlösung über einen Zeitraum, der ausreicht, um ein Quellen des Katheters zu gestatten;
- (3) Entfernen des Katheters aus der Imprägnierlösung; und
- (4) Trocknen des Katheters.

48. Verfahren nach Anspruch 47, wobei das biomedizinische Polymer ein biomedizinisches Silikonpolymer ist.

49. Verfahren nach Anspruch 47, ferner umfassend den Schritt eines Eintauchens des Katheters nach dem Trocknen gemäß Schritt (4) in eine zweite Überzugslösung, die ein biomedizinisches Polymer umfasst.

50. Verfahren nach Anspruch 49, wobei das biomedizinische Polymer sowohl in der Imprägnierlösung als auch in der zweiten Überzugslösung ein biomedizinisches Silikonpolymer ist.

51. Hydrophober polymerer medizinischer Artikel, der durch Behandlung mit einer Behandlungslösung erhalten werden kann, die (i) zwischen etwa 1 und 10 Prozent eines hydrophilen Polymers; (ii) zwischen 1 und 5 Prozent eines Antiinfektiosums, das aus der Gruppe gewählt wird, die aus Chlorhexidin als freier Base, einem Chlorhexidinsalz und einem Chlorhexidinderivat besteht; und (iii) zwischen 0,5 und 5 Prozent Triclosan umfasst.

52. Medizinischer Artikel nach Anspruch 51, der aus einem hydrophoben Polymer hergestellt ist, das aus der Gruppe gewählt wird, die aus Polytetrafluorethylen, DacronTM, Polyvinylchlorid, biomedizinischem Silikonpolymer und Silikon-Polyurethan-Copolymer besteht.

53. Medizinischer Artikel nach Anspruch 51, wobei das hydrophile Polymer ein biomedizinisches Polyurethan ist.

54. Medizinischer Artikel, der durch Behandlung mit einer Behandlungslösung nach einem Verfahren erhalten werden kann, welches Folgendes umfasst:

- (1) Anordnen des medizinischen Artikels in einer Imprägnierlösung, umfassend (a) ein Lösungsmittel, das aus der Gruppe gewählt wird, die aus Wasser, Reagensalkohol, Tetrahydrofuran und Gemischen davon besteht; und (b) Chlorhexidin als freier Base und Triclosan in einem Molverhältnis zwischen 1 : 1 und 1 : 3, wobei das Gesamtgewicht von Chlorhexidin als freier Base und Triclosan zwischen 1 und 10 Prozent des Gewichts der Imprägnierlösung beträgt;
- (2) Tränken des medizinischen Artikels in der Imprägnierlösung über einen Zeitraum, der ausreicht, um ein Quellen des medizinischen Artikels zu gestatten;
- (3) Entfernen des medizinischen Artikels aus der Imprägnierlösung; und
- (4) Trocknen des medizinischen Artikels.

55. Medizinischer Artikel nach Anspruch 54, wobei das Lösungsmittel in Schritt (1)(a) ein Gemisch aus Reagensalkohol und Tetrahydrofuran ist.

56. Medizinischer Artikel nach Anspruch 54, wobei das Verhältnis von Chlorhexidin als freier Base zu Triclosan in Schritt (1)(b) etwa 1 : 2 beträgt.

57. Medizinischer Artikel nach Anspruch 54, wobei der Gesamtgewichtsprozentanteil von Chlorhexidin als freier Base und Triclosan in Schritt (1)(b) etwa 2–10 beträgt.

58. Medizinischer Artikel nach Anspruch 54, der ferner mit einer Überzugslösung überzogen wurde, die ein biomedizinisches Polymer umfasst.

59. Medizinischer Artikel nach Anspruch 58, wobei das biomedizinische Polymer in der Überzugslösung ein antimikrobielles Mittel umfasst.

60. Medizinischer Artikel nach Anspruch 54, der ein Katheter ist.

61. Katheter nach Anspruch 60, der aus Polyurethan hergestellt ist.

62. Medizinischer Artikel nach Anspruch 61, der erhalten werden kann, indem sowohl die äußere als auch die innere Oberfläche des Katheters mit der Imprägnierlösung in Kontakt gebracht wird.

63. Medizinischer Artikel nach Anspruch 61, der erhalten werden kann, indem nur die äußere Oberfläche des Katheters mit der Imprägnierlösung in Kontakt gebracht wird.

64. Medizinischer Artikel nach Anspruch 61, der erhalten werden kann, indem nur die innere Oberfläche des Katheters mit der Imprägnierlösung in Kontakt gebracht wird.

65. Verfahren zum Herstellen eines infektionsbeständigen medizinischen Artikels, umfassend:

- (1) Anordnen des medizinischen Artikels in einer Imprägnierlösung, umfassend (a) ein Lösungsmittel, das aus der Gruppe gewählt wird, die aus Wasser, Reagensalkohol, Tetrahydrofuran und Gemischen davon besteht; und (b) Chlorhexidin als freier Base und Triclosan in einem Molverhältnis zwischen 1 : 1 und 1 : 3, wobei das Gesamtgewicht von Chlorhexidin als freier Base und Triclosan zwischen 1 und 10 Prozent des Gewichts der Imprägnierlösung beträgt;
- (2) Tränken des medizinischen Artikels in der Imprägnierlösung über einen Zeitraum, der ausreicht, um ein Quellen des medizinischen Artikels zu gestatten;
- (3) Entfernen des medizinischen Artikels aus der Imprägnierlösung; und
- (4) Trocknen des medizinischen Artikels.

66. Verfahren nach Anspruch 65, wobei das Lösungsmittel in Schritt (1)(a) ein Gemisch aus Reagensalkohol und Tetrahydrofuran ist.

67. Verfahren nach Anspruch 65, wobei das Verhältnis von Chlorhexidin als freier Base zu Triclosan in Schritt (1)(b) etwa 1 : 2 beträgt.

68. Verfahren nach Anspruch 65, wobei der Gesamtgewichtsprozentanteil von Chlorhexidin als freier Base und Triclosan in Schritt (1)(b) etwa 2–10 beträgt.

69. Verfahren nach Anspruch 65, wobei ferner ein Überzug mit einer Überzugslösung erfolgte, die ein biomedizinisches Polymer umfasst.

70. Verfahren nach Anspruch 69, wobei das biomedizinische Polymer in der Überzugslösung ein antimikrobielles Mittel umfasst.

71. Verfahren nach Anspruch 65, wobei der medizinische Artikel ein Katheter ist.

72. Verfahren nach Anspruch 71, wobei der Katheter aus Polyurethan hergestellt ist.

73. Verfahren nach Anspruch 72, wobei sowohl die äußere als auch die innere Oberfläche des Katheters mit der Imprägnierlösung in Kontakt gebracht wird.

74. Verfahren nach Anspruch 72, wobei nur die äußere Oberfläche des Katheters mit der Imprägnierlösung in Kontakt gebracht wird.

75. Verfahren nach Anspruch 72, wobei nur die innere Oberfläche des Katheters mit der Imprägnierlösung in Kontakt gebracht wird.

76. Medizinischer Artikel nach Anspruch 54, wobei die Imprägnierlösung von Schritt (1) ferner Chlorhexi-

DE 696 29 128 T2 2004.06.03

dinacetat umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen