



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2005 044 361 A1** 2007.03.15

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2005 044 361.3**

(22) Anmeldetag: **09.09.2005**

(43) Offenlegungstag: **15.03.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61F 2/02** (2006.01)

C09D 5/16 (2006.01)

D06M 11/83 (2006.01)

A01N 59/16 (2006.01)

A61L 2/232 (2006.01)

A61F 13/00 (2006.01)

A61L 15/44 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

(71) Anmelder:
AESCULAP AG & Co. KG, 78532 Tuttlingen, DE

(74) Vertreter:
Patentanwälte Ruff, Wilhelm, Beier, Dauster & Partner, 70174 Stuttgart

(72) Erfinder:
Odermatt, Erich, Dr., Schaffhausen, CH; Bargon, Rainer, Dr., 88512 Mengen, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

US2004/01 16 551 A1

WO 06/0 14 969 A2

WO 05/0 74 836 A1

WO 00/41 647 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Rechercheantrag gemäß § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Antimikrobielles medizintechnisches Produkt, Verfahren zu seiner Herstellung und Verwendung**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung bezieht sich auf ein medizintechnisches Produkt mit einer antimikrobiellen Ausstattung aus einem Komplexmaterial aus Metallnanopartikeln und Liganden, wobei es sich bei den Liganden zur Verhinderung einer Agglomeration der Partikel um eine oberflächenaktive Substanz handelt.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein medizintechnisches Produkt mit einer antimikrobiellen Ausstattung, ein Verfahren zu dessen Herstellung sowie die Verwendung der antimikrobiellen Ausstattung als Biozid bei medizintechnischen Produkten.

[0002] Die Prävention von Keim- bzw. Schadorganismenbesiedlung von Oberflächen ist insbesondere im medizinischen Bereich von überragender Bedeutung. So sind beispielsweise nach einem operativen Eingriff traumatisierte Körperstellen bzw. Wundoberflächen für die Keimvermehrung besonders anfällig. Infektionen mit endogenen Keimen, beispielsweise pathogenen *Escherichia coli* oder *Staphylococcus aureus* Erregern sind bei vielen Patienten unauffällig und werden daher vor Operationsbeginn häufig übersehen. Prinzipiell besteht innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation ein Risiko durch eine äußere sogenannte nosokomiale Infektion der Wundstelle. Dieses Risiko kann insbesondere durch eine falsche Naht und/oder Knotentechnik und eine damit einhergehende Minderdurchblutung der betroffenen Körperstelle bzw. des betroffenen Gewebes erhöht werden. Bei stark abwehrgeschwächten Patienten besteht zusätzlich ein postoperatives Risiko durch die interne Verschleppung körpereigener Keime, die in einer veränderten Umgebung, beispielsweise im Wundmilieu, durch Ausbildung sogenannter Virulenzfaktoren zu pathogenen Erregern konvertieren können. Es besteht daher auch ein großes Interesse, medizintechnische Produkte während und nach dem operativen Eingriff keimfrei zu halten. Da eine anfängliche Sterilität dieser Produkte eine spätere Keimbesiedlung auf der Oberfläche nicht verhindern kann, wurden zunehmend Produkte hergesellt, die antimikrobiell bzw. biozid ausgestattet bzw. ausgerüstet sind.

[0003] Zahlreiche Übergangsmetalle, vor allem Silber, sind dafür bekannt, in ihrer elementaren und/oder ionogenen Form antimikrobiell zu wirken. So ist beispielsweise bekannt, dass Silber eine sehr starke Wechselwirkung mit thiolisierten Verbindungen in Bakterienzellen aufweist. Durch diese Wechselwirkung werden insbesondere Sauerstoff- und Stoffwechsel-Enzyme, die bei einzelligen Mikroorganismen, insbesondere Keimen, beispielsweise Bakterien und Pilzen, für die Sauerstoffgewinnung verantwortlich sind, deaktiviert. Die Atmungskette der Mikroorganismen wird somit unterbrochen, wodurch die Mikroorganismen in kürzester Zeit „ersticken“.

Stand der Technik

[0004] Daher wurden zahlreiche Zusammensetzungen auf der Basis von Silber bzw. Silberionen zur antimikrobiellen Ausrüstung von insbesondere Implantaten entwickelt. So wird beispielsweise in der WO 8102667 die antimikrobielle Oberflächenbeschichtung von endoprothetischen Implantaten und Nahtmaterialien mit einer bioabbaubaren metallischen Silberlegierung beschrieben, wobei eine Freisetzung von Silberionen in vivo beim Abbau der Legierung erfolgt. In der WO 04/054503 bzw. WO 04/052314 werden antimikrobielle Zusammensetzungen aus Metallsalzen von Fettsäuren bzw. Fettsäureestern beschrieben. Die Verwendung von Silbersalzen führt jedoch in manchen Fällen zu einer lokale Anhäufung von Silberionen im menschlichen oder tierischen Organismus, wodurch in manchen Fällen unerwünschte, insbesondere allergische oder (gewebe-)toxische, Nebenwirkungen auftreten können.

Aufgabenstellung

[0005] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, medizintechnische Produkte bereitzustellen, die in einer besonders schonenden und körperverträglichen Weise antimikrobiell bzw. biozid wirken und gleichzeitig bezüglich ihrer antimikrobiellen Eigenschaften äußerst wirksam sind.

[0006] Diese Aufgabe wird gelöst durch ein medizintechnisches Produkt mit einer antimikrobiellen bzw. bioziden Ausstattung aus einem Komplexmaterial aus Metallnanopartikeln und Liganden, wobei es sich bei den Liganden zur Verhinderung einer Agglomeration der Partikel um eine oberflächenaktive Substanz handelt.

[0007] Unter einer antimikrobiellen bzw. bioziden Ausstattung im Sinne der vorliegenden Erfindung soll ein Komplexmaterial verstanden werden, das Zellwachstum bzw. -proliferation von Mikroorganismen, insbesondere von Keimen, verhindert und/oder die Abtötung von vorhandenen Mikroorganismenkolonien, insbesondere Keimkolonien, bewirkt.

[0008] Vorzugsweise ist die antimikrobielle Ausstattung auf der Oberfläche, insbesondere in Form einer Beschichtung, des Produktes vorgesehen, wobei die Ausstattung zur Oberfläche des Produktmaterials durch geeignete Wechselwirkungen, insbesondere elektrostatische Anziehungskräfte, Wasserstoffbrückenbindungen

und/oder Van-der-Waals-Interaktionen, eine hinreichend stabile Haftverbindung ausbildet. Auf diese Weise wird beispielsweise ein Ablösen, insbesondere Abwischen oder Abwaschen, der bioziden Ausstattung vom beschichteten Produkt verhindert und eine wirkungsvolle Prävention des derart ausgestatteten Produktes gegen mikrobielle Besiedelung und Proliferation nach Einführung in den Körper und/oder nach einer mehr oder weniger langen postoperativen Verweildauer im Körper garantiert.

[0009] Zusätzlich oder alternativ zu der soeben erwähnten Ausführungsform kann es erfindungsgemäß vorteilhaft sein, dass sich das Komplexmaterial innerhalb des Produktes befindet. Dies kann besonders bevorzugt sein, wenn es sich bei dem Werkstoff um ein Polymer oder ein anderes Material handelt, dessen Herstellungsprozess die Einführung des Komplexmaterials in das Innere des Produktes erlaubt. Auf diese Weise kann insbesondere eine verzögerte und gleichmäßige Freisetzungsrates des bioziden Komplexmaterials von allen Seiten des Produktes an die Umgebung, insbesondere an das umliegende Gewebe, erreicht werden.

[0010] In einer weiteren Ausführungsform wird jeder Metallnanopartikel von mindestens einem Ligand umgeben, wobei der Ligand den Metallnanopartikel vorzugsweise von allen Seiten hüllenartig einschließt. Bevorzugt ist der polare, insbesondere geladene, Teil des Liganden zum Metallnanopartikel hin orientiert und ermöglicht durch die im polaren Teil befindlichen Heteroatome, beispielsweise Stickstoff- und/oder Sauerstoffatome, bzw. Heteroatomgruppierungen eine koordinative Bindung zu dem Metallnanopartikel. Erfindungsgemäß kann der Metallnanopartikel auf diese Weise partiell positiv polarisiert sein.

[0011] Gemäß einer weiteren Ausführungsform besitzt der Ligand mindestens einen aliphatischen und/oder aromatischen Rest aus vorzugsweise 3 bis 30, insbesondere aus 12 bis 18, insbesondere aus 16 oder 18, Kohlenstoffatomen.

[0012] Bei den aliphatischen Resten kann es sich um Alkyl-, Alkenyl-, Alkynylreste oder um Kombinationen davon handeln. Alkyl und/oder Alkenylreste sind besonders bevorzugt.

[0013] Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei dem Ligand um mindestens einen Vertreter aus der Gruppe von Alkylammoniumsalze, Alkalialkylsulfate, Alkalialkylphosphate und Alkali-salze der Polycarboxylate, wobei Alkylammoniumsalze bevorzugt sind. Vorzugsweise handelt es sich bei dem Alkylammoniumsalz um ein sogenanntes quartäres Alkylammoniumsalz, insbesondere um ein Cetyltrimethylammoniumhalogenid. Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) ist wegen seiner außerordentlichen antimikrobiellen bzw. bioziden Eigenschaften besonders bevorzugt.

[0014] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Produktes handelt es sich bei dem Ligand um mindestens ein oberflächenaktives Lipid.

[0015] Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist der Ligand mindestens ein Vertreter aus der Gruppe der Phospho-, Glyko-, Gallensäurelipide und deren Salze, wobei Phospholipide und deren Salze bevorzugt sind. Vorzugsweise handelt es sich bei dem Phospholipid um ein sogenanntes Phosphatidylglycerid, insbesondere um einen Vertreter der Lecithine und/oder Kephaline, die aufgrund ihres Vorkommens im menschlichen und tierischen Körper, insbesondere im Herzmuskel, Blutplasma, in Hirn- und Nervengewebe, besonders vorteilhaft sind. Vorzugsweise handelt es sich bei dem Phosphatidylglycerid um ein Lecithin.

[0016] Unter dem Begriff Lecithin soll im Sinne der vorliegenden Erfindung ein sogenanntes Phosphatidylcholin verstanden werden, bei welchem Glycerin-3-Phosphat in einer Triesterform vorliegt, wobei die 3-Phosphatgruppe des dreiwertigen Alkohols Glycerins mit Cholin (2-Hydroxyethyl-trimethyl-ammoniumsalz) und die beiden verbleibenden Hydroxyfunktionen des Glycerins mit jeweils einer Fettsäure, insbesondere einer gesättigten und/oder ungesättigten Fettsäure, insbesondere Stearin-, Palmitin-, Öl-, Linol- und/oder Linolensäure, verestert sind.

[0017] Vorzugsweise sind die beiden Hydroxyfunktionen des Glycerins mit Palmitin- und Ölsäure verestert.

[0018] Unter dem Begriff Kephalin soll im Sinne der vorliegenden Erfindung sowohl ein sogenanntes Phosphatidyl-ethanolamin als auch -serin verstanden werden, das eine dem Lecithin entsprechende Struktur aufweist, wobei die 3-Phosphatgruppe des Glycerins mit Ethanolamin bzw. Serin verestert ist (sogenannte Colamin-Kephaline bzw. Serin-Kephaline).

[0019] Bevorzugt handelt es sich bei dem Ligand um ein Lecithinsalz, insbesondere um ein Alkali- oder Ammoniumlecithin, wobei ein Ammoniumlecithin besonders bevorzugt ist. Vorzugsweise handelt es sich bei dem Li-

gand um das Ammoniumsalz von 1-Palmityl-2-Oleinyl-Phosphatidylcholin.

[0020] Mit Vorteil handelt es sich bei dem Metallnanopartikel um ein Silber- oder ein Kupfernanopartikel, wobei Silbernanopartikel besonders bevorzugt sind. Bei dem Metallnanopartikel handelt es sich nicht um ein ionisches sondern um ein elementares metallisches Teilchen. Silber und in geringerem Umfang auch Kupfer stellen hinsichtlich den zu bekämpfenden Mikroorganismen, insbesondere Staphylokokken, beispielsweise *Staphylococcus aureus*, und Enterobakterien, beispielsweise *Escherichia coli* und *Pseudomonas aeruginosa*, die am stärksten toxischen Metalle dar.

[0021] Vorzugsweise weisen die Metallnanopartikel eine zerklüftete Morphologie auf, wodurch sich ein besonders großes Oberflächen/Volumen-Verhältnis ergibt.

[0022] In einer weiteren Ausführungsform weisen die Metallnanopartikel einen Durchmesser von 80 bis 180 nm, insbesondere 100 bis 150 nm, auf. Der verhältnismäßig kleine Durchmesser der Metallnanopartikel ist das Ergebnis einer äußerst wirksamen gegenseitigen Abschirmung durch die daran koordinativ gebundenen Liganden. Auf diese Weise wird eine Agglomeration der Partikel zu größeren Partikelverbänden bzw. Agglomeraten und damit eine Verkleinerung des Oberflächen/Volumen-Verhältnisses der Partikel vermieden. Eine wirksame Abschirmung der Metallnanopartikel verhindert außerdem eine Anhäufung und/oder Ausfällung der Partikel im Körper, die schwerwiegende Nebenwirkungen, insbesondere Gewebeschädigungen, verursachen können.

[0023] Das erfindungsgemäße Produkt weist vorzugsweise eine Beschichtung der Metallnanopartikel zwischen 0,05 und 3 Gew.-%, vorzugsweise 0,05 und 1 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Produktes, auf.

[0024] Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weist das Produkt ein von der antimikrobiellen Ausstattung verschiedenes Material, insbesondere in Form einer Beschichtung, auf. Vorzugsweise ist das Material bioresorbierbar, wodurch der Zeitpunkt, an welchem die Umgebung, insbesondere Körperflüssigkeiten, mit der antimikrobiellen Ausstattung des Produktes in Kontakt treten, durch die Wahl des Materials gezielt gesteuert werden kann. Bevorzugt handelt es sich bei dem bioresorbierbaren Material um ein Polymer, insbesondere ein Polyester, Polyurethan und/oder Silikon. Weiterhin kann es bevorzugt sein, dass es sich bei dem bioresorbierbaren Material um ein Terpolymer, insbesondere aus Glykolsäure, ϵ -Caprolacton und Trimethylen-carbonat, handelt. Mit Vorteil beträgt der Polymergehalt am Gesamtgewicht des Produktes 1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 6 Gew.-%.

[0025] Mit Vorteil handelt es sich bei dem erfindungsgemäßen Produkt um ein textiles Flächengebilde, insbesondere ein Vlies, Gewebe, Gewirk, Geflecht oder Gestrick.

[0026] In einer weiteren Ausführungsform handelt es sich bei dem erfindungsgemäßen Produkt um ein temporäres oder dauerhaftes Implantat für den menschlichen oder tierischen Körper. Hierbei handelt es sich bei den mit der antimikrobiellen Ausstattung versehenen Implantaten vorzugsweise um Gelenkimplantate, Stents, Schrauben, Nägel und Platten aus Metall- und/oder Kunststoff zur Reparatur von Knochen- und/oder Knorpeldefekten. Weiterhin kann es sich bei den Implantaten um Herniennetze, Gefäßprothesen, Membranen sowie Folien, beispielsweise zur Adhäsionsprophylaxe, Inkontinenzbänder sowie allgemein um textile Implantate handeln. Durch die biozide Ausstattung dieser Implantate ist es möglich, diese in akut infizierte oder infektionsgefährdete Körperregionen einzuführen.

[0027] In einer anderen Ausführungsform handelt es sich bei den medizintechnischen Produkten um medizinische Instrumente, insbesondere um chirurgische Scheren, Zangen und Klammern sowie um Katheter oder Sonden und weitere Instrumente, insbesondere für minimalinvasive Eingriffe. In diesem Zusammenhang ist die wirkungsvolle Haftverbindung der antimikrobiellen Ausstattung mit der Oberfläche des erfindungsgemäßen Produktes von besonderem Vorteil, da die soeben bezeichneten medizinischen Instrumente einer besonders hohen mechanischen Beanspruchung, insbesondere durch Reiben und Wischen, ausgesetzt sind. Die Haftfähigkeit der antimikrobiellen Ausstattung mit der Produktoberfläche wird insbesondere durch die lipophilen Wechselwirkungen, vorzugsweise Van-der-Waals-Wechselwirkungen, der insbesondere von den Metallnanopartikeln wegweisenden langkettigen aliphatischen und/oder aromatischen Resten der Liganden mit der Oberfläche der Produktmaterialien bewirkt.

[0028] Bei den medizintechnischen Produkten kann es sich ferner um Erzeugnisse wie beispielsweise Drainageschläuche, Nahtmaterialien oder Wundauflagen handeln.

[0029] Das medizintechnische Produkt besteht in einer bevorzugten Ausführungsform aus einem Metall oder einer Metalllegierung, insbesondere aus Titan, Edelstahl, Magnesium, Tantal oder einer Legierung davon. Medizintechnische Produkte aus Magnesium oder Tantal sind wegen ihrer Bioverträglichkeit und -resorbierbarkeit besonders bevorzugt.

[0030] In einer weiteren Ausführungsform handelt es sich bei dem erfindungsgemäßen Produkt um ein nicht resorbierbares oder mindestens teilweise resorbierbares Polymer. So kann es sich bei dem nicht resorbierbaren Polymer um ein Polyolefin, insbesondere Polyethylen und/oder Polypropylen, handeln. Erfindungsgemäß kann es vorgesehen sein, dass es sich bei dem polymeren bioresorbierbaren Material um ein hydrolysisierbares Polymer, insbesondere Polyester, Polyurethan oder Silikon, handelt.

[0031] In einer weiteren Ausführungsform kann es sich bei dem Material des medizintechnischen Produktes auch um einen keramischen Werkstoff handeln. Mit Vorteil kann es sich um einen resorbierbaren keramischen Werkstoff, insbesondere um Hydroxylapatit oder Tricalciumphosphat, handeln.

[0032] Gemäß einer weiteren Ausführungsform weist das Produkt Poren, vorzugsweise interkonnektierende Poren, auf. Dies kann besonders vorteilhaft sein, da auf diese Weise eine vergrößerte Oberfläche für die antimikrobielle Ausstattung zur Verfügung steht. Somit kann eine größere Menge des bioziden Komplexmaterials auf das auszustattende Produkt aufgebracht werden. Im Falle des Vorliegens eines interkonnektierenden Porensystems kann außerdem eine gewünschte Menge des antimikrobiellen Komplexmaterials auch innerhalb des auszustattenden Produktes eingebracht sein.

[0033] Das Produkt ist mit Vorteil sterilisierbar und liegt insbesondere in sterilisierter Form vor. Als Sterilisierungsmethoden kommen alle dem Fachmann bekannten Methoden, insbesondere Bestrahlung, Dampfsterilisation oder Ethylenoxidbegasung, in Frage, die vorzugsweise die chemische Struktur und/oder die antimikrobiellen Eigenschaften des Komplexmaterials nicht beeinträchtigen. Das erfindungsgemäße medizintechnische Produkt liegt im Gebrauchszustand vorzugsweise in steriler Form vor.

[0034] Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung eines medizintechnischen Produktes, insbesondere eines Produktes gemäß der vorliegenden Erfindung, wobei ein Komplexmaterial aus einem Metallnanopartikel und einer oberflächenaktiven Substanz, insbesondere in Form einer Lösung, von außen auf das nicht ausgestattete Produkt aufgebracht wird. Die Aufbringung des Komplexmaterials kann insbesondere durch Pressen, Walzen, Rakeln, Sprühen oder Tauchen erfolgen. Vorzugsweise wird das antimikrobielle Komplexmaterial im Tauchverfahren auf die Oberfläche des nicht ausgestatteten Produktes aufgebracht. Dies kann besonders vorteilhaft für die Herstellung von antimikrobiell ausgestatteten Netzen oder Bändern, insbesondere Harninkontinenzbändern, sein. Ebenso ist es möglich, das biozide Komplexmaterial im Durchzugsverfahren von außen auf das nicht ausgestattete Produkt aufzubringen, insbesondere auf Nahtmaterialien, Netze und Bänder. Bei der Lösung handelt es sich bevorzugt um ein sogenanntes Organosol des betreffenden Metalls, insbesondere Silber oder Kupfer, welches das Metall in Form von Nanopartikeln insbesondere in einer kolloidalen Verteilung in einem organischen Lösungsmittel enthält. Die Gewinnung eines solchen Metallorganosols erfolgt vorzugsweise ausgehend von einer wässrigen Metallsalzlösung, wobei das oxidierte Metall in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels, insbesondere Natriumborhydrid, Vitamin C oder einem Aldehyd, zu elementarem Metall in Form von Nanopartikeln reduziert wird. Aus dem so hergestellten Metallhydrosol werden die darin kolloidal verteilten Metallnanopartikel beispielsweise durch Zusatz von Phasentransferinduktoren bzw. -katalysatoren in ein organisches Lösungsmittel extrahiert. Bei dem organischen Lösungsmittel kann es sich um einen Alkohol, beispielsweise Isopropanol oder Propanol, einen aliphatischen Ester, beispielsweise Ethyl- oder Butylacetat, oder ein aromatisches Lösungsmittel, beispielsweise Toluol oder Xylol, handeln. Im Falle eines in Wasser mindestens teilweise löslichen bzw. mischbaren Lösungsmittels kann die Zugabe eines Additivs, beispielsweise eines Salzes, zur Erzeugung und/oder Verbesserung einer Phasengrenze vorteilhaft sein. Die Metallgehalte der auf diese Weise erhaltenen Lösungen, insbesondere Organosole, liegen üblicherweise zwischen 0,05 und 10 Gew.-%, insbesondere zwischen 0,05 und 5 Gew.-%. Vorzugsweise weisen die organischen Lösungen, insbesondere Organosole, einen Silbergehalt zwischen 0,05 und 10 Gew.-%, insbesondere zwischen 0,05 und 5 Gew.-%, auf.

[0035] Außerdem betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines medizintechnischen Produktes, insbesondere eines Produktes gemäß der vorliegenden Erfindung, wobei ein antimikrobielles Komplexmaterial aus einem Metallnanopartikel und einer oberflächenaktiven Substanz, insbesondere in Form einer Lösung, in den Werkstoff des Produktes bei dessen Herstellung zugegeben wird. Vorzugsweise handelt es sich bei der Lösung um ein Organosol des betreffenden kolloidal verteilten Metalls, insbesondere Silber oder Kupfer, in Nanopartikelform. Durch die Zugabe zum Werkstoff des Produktes wird eine gleichmäßige Verteilung des anti-

krobiellen Komplexmaterials innerhalb des medizintechnischen Produktes erreicht. Bezüglich weiterer Einzelheiten wird auf die obige Beschreibung verwiesen.

[0036] Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird zusätzlich ein resorbierbares Polymer, insbesondere in Form einer Lösung, auf die Oberfläche des Produktes aufgebracht oder zu dem Werkstoff des Produktes bei dessen Herstellung zugegeben. So kann es bevorzugt sein, dass das erfindungsgemäße Produkt nach einer oberflächlichen Beschichtung mit dem antimikrobiellen Komplexmaterial in einem zweiten Beschichtungsverfahren mit einer zweiten Schicht eines resorbierbaren Polymers, insbesondere eines Polyesters, Polyurethans oder Silikons, versehen wird. Vorzugsweise wird als zweite Schicht ein resorbierbares Terpolymer, insbesondere aus Glykolsäure, ϵ -Caprolacton und Trimethylencarbonat, aufgebracht. Als Lösungsmittel können Alkohole, aliphatische Ester oder aromatische Lösungsmittel eingesetzt werden, wobei Ethylacetat besonders bevorzugt ist. Vorzugsweise beträgt der Polymergehalt am medizintechnischen Produkt 1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 6 Gew.-%.

[0037] Alternativ dazu kann das resorbierbare Polymer und das antimikrobielle Komplexmaterial gemeinsam in einem Beschichtungsprozess auf das medizintechnische Produkt aufgebracht werden. Dies ist besonders vorteilhaft, da ein einziger Beschichtungsprozess wirtschaftlicher und damit kostengünstiger ist.

[0038] In einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform wird das antimikrobielle Komplexmaterial mit dem Produktwerkstoff gemischt und anschließend zum gewünschten Produkt geformt, insbesondere extrudiert, gesponnen, gepresst, gewalzt, gegossen oder geblasen. Besonders bevorzugt wird eine Mischung aus Polymer und antimikrobiellem Komplexmaterial zu einem Fadenmaterial versponnen, welches je nach Art des verwendeten Polymers entweder zu resorbierbarem oder zu nicht resorbierbarem Nahtmaterial oder zu textilen Produkten verwebt oder verwirkt werden kann.

[0039] In einer anderen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Produktes wird das antimikrobielle Komplexmaterial und ein bioresorbierbares Polymer mit dem Produktwerkstoff gemischt und anschließend zum gewünschten Produkt geformt, insbesondere extrudiert, gesponnen, gepresst, gewalzt, gegossen oder geblasen. Bezüglich weiterer Einzelheiten wird auf das bisher Gesagte Bezug genommen.

[0040] Weiterhin umfasst die Erfindung die Verwendung eines Komplexmaterials, insbesondere eines Komplexmaterials gemäß der vorliegenden Erfindung, aus einem Metallnanopartikel und einer oberflächenaktiven Substanz, wobei insbesondere jeder Metallnanopartikel hüllenartig von mindestens einer oberflächenaktiven Substanz umgeben ist, als Biozid bei einem medizintechnischen Produkt, insbesondere bei einem Produkt gemäß der vorliegenden Erfindung. Mit Vorteil wird ein Lecithin, insbesondere ein Lecithinsalz, vorzugsweise ein Ammoniumlecithin, als oberflächenaktive Substanz verwendet. Bevorzugt wird das Ammoniumsalz von 1-Palmityl-2-Oleiny-Phosphatidyl-cholin als oberflächenaktive Substanz verwendet.

[0041] Das erfindungsgemäße Produkt verfügt durch die Art seiner Ausstattung über äußerst wirkungsvolle antimikrobielle bzw. biozide Eigenschaften, die insbesondere eine Langzeitwirkung aufweisen. Durch die Nanostruktur der Metallpartikel wird eine große Wirkstoffoberfläche bereitgestellt, die eine ausreichende Freisetzung von antimikrobiell wirksamen Metallionen, insbesondere Silberionen, ermöglicht. Gleichzeitig bewirkt die Unlöslichkeit des elementaren Metalls im wässrigen physiologischen Milieu eine sehr langsame und damit gewebeverträgliche Freisetzung der antimikrobiell wirksamen Metallionen. Durch die Kombination mit einem oberflächenaktiven, insbesondere im menschlichen und/oder tierischen Körper vorkommenden, Ligand oder einem Derivat davon kann die Gewebeverträglichkeit eines derart ausgestatteten medizintechnischen Produktes zusätzlich erhöht werden.

[0042] Weiterhin kann durch die Anwesenheit eines zusätzlichen resorbierbaren Polymers auf der Oberfläche und/oder innerhalb des Produktes der Zeitpunkt gezielt gesteuert werden, an welchem die Umgebung, insbesondere Körperflüssigkeiten, in Kontakt zu der antimikrobiellen Ausstattung des Produktes gelangen.

[0043] Weitere Merkmale der Erfindung ergeben sich durch die nachfolgende Beschreibung einer bevorzugten Ausführungsform anhand eines Beispiels. Hierbei können die einzelnen Merkmale der Erfindung allein oder in Kombination miteinander verwirklicht sein. Die beschriebene Ausführungsform dient zur Erläuterung und zum besseren Verständnis der Erfindung und ist in keiner Weise einschränkend zu verstehen.

Ausführungsbeispiel

1. Herstellung eines Silber (Ag⁰)/CTAB Organosols

[0044] Bei Raumtemperatur werden 25.0 mL einer wässrigen 0,100 molaren Silbernitratlösung mit 228 mg (0,625 mmol) Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) versetzt, so dass die Lösung 0,025 molar an CTAB ist. Die wässrige Lösung wird dann mit 25.0 mL einer 0,200 molaren (189 mg, 5.00 mmol) wässrigen Natriumborhydridlösung verdünnt. Anschließend werden 50.0 mL destilliertes Dichlormethan hinzugefügt und 50 mg Natriumchlorid als Feststoff unter Rühren hinzugegeben. Dabei tritt eine starke Braunfärbung und ein Aufschäumen der Lösung ein und die Silbernanopartikel gehen in die organische Phase über, wodurch diese eine dunkelbraune Farbe annimmt. Zur besseren Durchmischung werden beide Phasen in einem Scheidetrichter mehrmals für einige Minuten geschüttelt. Als ein qualitativer Silbernachweis kann die Absorption der Silberbande bei etwa 415 nm herangezogen werden. Das auf diese Weise hergestellte Organosol weist einen Silberanteil von 629 ppm auf, wie durch ICP OES (Abkürzung wofür?) Analytik festgestellt wurde.

2. Herstellung eines antimikrobiell ausgestatteten Nähfadens

[0045] Mit 50 mL der unter 1. hergestellten Lösung wird ein 25 Meter langes Stück eines unbeschichteten Saalfaden aus reiner Polyglykolsäure der USP (Abkürzung wofür?) -Stärke 2-0 im Tauchverfahren beschichtet. Nach Trocknen des Fadens auf einer Petrischale im Vakuumofen bei 80 °C für 4 Stunden verbleiben 645 ppm Silber auf dem chirurgischen Nähfaden wie mittels ICP OES Analytik festgestellt wurde.

[0046] Der Nähfaden wird anschließend in 1 cm Fadenstücke geschnitten, mittels Ethylenoxid sterilisiert und mikrobiologischen Tests unterzogen. Tabelle 1 zeigt die Wachstumshemmung einiger Erreger bei Exposition gegenüber CTAB stabilisiertem Nanosilber.

Erreger	Wachstumshemmung durch Ag ⁰ /CTAB [%]
Methicillin resistenter Staphylococcus aureus	100
Escherichia coli	8
Pseudomonas aeruginosa	0

Tabelle 1: Wachstumshemmung einiger Erreger bei Exposition gegenüber CTAB stabilisiertem Nanosilber; der Silbergehalt auf dem Faden beträgt 94 ppm.

Patentansprüche

1. Medizintechnisches Produkt mit einer antimikrobiellen Ausstattung aus einem Komplexmaterial aus Metallnanopartikeln und Liganden, wobei es sich bei den Liganden zur Verhinderung einer Agglomeration der Partikel um eine oberflächenaktive Substanz handelt.

2. Medizintechnisches Produkt nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Ausstattung auf der Oberfläche des Produktes, insbesondere in Form einer Beschichtung, vorgesehen ist.

3. Medizintechnisches Produkt nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Ausstattung im Inneren des Produktes vorgesehen ist.

4. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass jeder Metallnanopartikel hüllenartig von mindestens einem Ligand umgeben ist.

5. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Ligand mindestens einen aliphatischen und/oder aromatischen Rest aus vorzugsweise 3 bis 30, insbesondere aus 12 bis 18, insbesondere aus 16 oder 18, Kohlenstoffatomen besitzt.

6. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Ligand um mindestens einen Vertreter aus der Gruppe von Alkylammoniumsalze, Alkalialkylsulfate, Alkalialkylphosphate und Alkalisalze der Polycarboxylate handelt.

7. Medizintechnisches Produkt nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Ligand mindestens ein Vertreter aus der Gruppe der Phospho-, Glyko-, Gallensäurelipide und deren Salze ist, wobei Phospholipide bevorzugt sind.

8. Medizintechnisches Produkt nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Phospholipid ein Phosphatidylglycerid, insbesondere ein Lecithin und/oder Kephalin, insbesondere ein Lecithin, ist.

9. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Liganden um ein Lecithinsalz, vorzugsweise ein Ammoniumlecithin, handelt.

10. Medizintechnisches Produkt nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Ammoniumlecithin um das Ammoniumsalz von 1-Palmityl-2-Oleiny-Phosphatidyl-cholin handelt.

11. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Metallnanopartikeln um Silbernanopartikel handelt.

12. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Metallnanopartikel eine zerklüftete Morphologie aufweisen.

13. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Metallnanopartikel einen Durchmesser von 80 bis 180 nm, insbesondere 100 bis 150 nm, aufweisen.

14. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Beschichtungsgehalt der Metallnanopartikel auf dem Produkt zwischen 0,05 und 3 Gew.-%, vorzugsweise 0,05 und 1 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Produktes, liegt.

15. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Produkt ein von der Ausstattung verschiedenes Material, insbesondere in Form einer Beschichtung, aufweist.

16. Medizintechnisches Produkt nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Material bioresorbierbar ist.

17. Medizintechnisches Produkt nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Material ein Polymer, insbesondere ein Polyester, Polyurethan und/oder Silikon, ist.

18. Medizintechnisches Produkt nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer ein Terpolymer, insbesondere aus Glykolsäure, ϵ -Caprolacton und Trimethylencarbonat, ist.

19. Medizintechnisches Produkt nach einem der Ansprüche 15 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt des Materials 1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 6 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Produktes, beträgt.

20. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Produkt um ein textiles Flächengebilde, insbesondere ein Vlies, Gewebe, Gewirk, Geflecht oder Gestrück, handelt.

21. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Produkt um ein temporäres oder dauerhaftes Implantat für den menschlichen oder tierischen Körper handelt.

22. Medizintechnisches Produkt nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Produkt um ein medizinisches Instrument handelt.

23. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Produkt aus einem Metall oder einer Metalllegierung, insbesondere Titan, Edelstahl, Magnesium,

Tantal oder einer Legierung davon, besteht.

24. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Produkt aus einem nicht resorbierbaren oder mindestens teilweise resorbierbaren Polymer besteht.

25. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Produkt aus einem keramischen Werkstoff besteht.

26. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Produkt Poren, vorzugsweise interkonnektierende Poren, aufweist.

27. Medizintechnisches Produkt nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Produkt sterilisierbar ist, insbesondere in sterilisierter Form vorliegt.

28. Verfahren zur Herstellung eines medizintechnischen Produktes, insbesondere eines Produktes nach einem der Ansprüche 1 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass ein antimikrobielles Komplexmaterial aus Metallnanopartikeln und einer oberflächenaktiven Substanz, insbesondere in Form einer Lösung, von außen auf das nicht ausgestattete Produkt aufgebracht wird.

29. Verfahren zur Herstellung eines medizintechnischen Produktes, insbesondere eines Produktes nach einem der Ansprüche 1 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass ein antimikrobielles Komplexmaterial aus Metallnanopartikeln und einer oberflächenaktiven Substanz, insbesondere in Form einer Lösung, während der Herstellung des Produktes zugegeben wird.

30. Verfahren nach Anspruch 28 oder 29, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich ein resorbierbares Polymer, insbesondere in Form einer Lösung, aufgebracht oder zugegeben wird.

31. Verwendung eines Komplexmaterials aus Metallnanopartikeln und einer oberflächenaktiven Substanz, wobei insbesondere jeder Metallnanopartikel hüllenartig von mindestens einer oberflächenaktiven Substanz umgeben ist, als Biozid bei einem medizintechnischen Produkt, insbesondere bei einem solchen nach einem der Ansprüche 1 bis 27.

32. Verwendung nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass ein Lecithin, insbesondere ein Lecithinsalz, vorzugsweise ein Ammoniumlecithin, als oberflächenaktive Substanz verwendet wird.

33. Verwendung nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, dass als Ammoniumlecithin das Ammoniumsalz von 1-Palmityl-2-Oleiny-Phosphatidyl-cholin verwendet wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen