



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 17 285 T2** 2005.05.19

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 104 311 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 17 285.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/DK99/00434**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 936 439.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/09173**

(86) PCT-Anmeldetag: **13.08.1999**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **24.02.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.06.2001**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **12.05.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.05.2005**

(51) Int Cl.7: **A61L 2/16**

**A61L 15/46, A61L 33/00**

(30) Unionspriorität:

**103398 14.08.1998 DK**

(73) Patentinhaber:

**Coloplast A/S, Humlebaek, DK**

(74) Vertreter:

**BEETZ & PARTNER Patentanwälte, 80538  
München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**PEDERSEN, Haastrup, Lars, DK-9260 Gistrup, DK;  
SAMUELSEN, Boman, Peter, DK-2960 Rungsted  
Kyst, DK; LARSEN, Lambertsen, Kim, DK-9220  
Aalborg Oist, DK**

(54) Bezeichnung: **STABILISIERTE ZUSAMMENSETZUNGEN MIT ANTIBAKTERIELLER WIRKSAMKEIT**

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

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

## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft stabilisierte Zusammensetzungen mit antibakterieller, antiviraler und/oder fungizider Wirksamkeit, ein Verfahren zur Herstellung solcher Zusammensetzungen, medizinische Vorrichtungen, die eine Beschichtung mit solchen Zusammensetzungen aufweisen, sowie die Verwendung der stabilisierten Zusammensetzungen zur Herstellung eines Wundverbands, einer Stomavorrichtung, einer Inkontinenzvorrichtung, von anderen medizinischen Vorrichtungen oder von hydrophilen Beschichtungen.

### HINTERGRUND DER ERFINDUNG

**[0002]** Die antiseptische Wirksamkeit von Silberverbindungen ist eine wohlbekannte Eigenschaft, die seit vielen Jahren ausgenutzt wird. Die bakterio-statische und fungistatische Wirkung wird durch das Silberion hervorgerufen; eine einfache Verbindung, die klinisch verwendet wurde, ist z. B. Silbernitrat. Silbernitrat in Konzentrationen von 0,5 bis 1% in Wasser zeigt desinfizierende Eigenschaften und wird zur Vorbeugung von Infektionen bei Verbrennungen sowie zur Prophylaxe der Konjunktivitis bei Neugeborenen verwendet. Bei einer anderen Silberverbindung, dem Silber-Sulfadiazin, wird die antibakterielle Wirkung des Sulfadiazinmoleküls durch Komplexierung mit dem desinfizierenden Silberion weiter verstärkt. Im Gegensatz zu Silbernitrat ist die Löslichkeit des Silber-Sulfadiazin-Komplexes nur gering, so daß diese beiden aktiven Bestandteile lediglich in niedrigeren Konzentrationen in Lösung vorliegen, aber während einer längeren Zeitdauer an einer zu behandelnden Stelle vorliegen können, bevor sie ausgewaschen werden. Das Silber-Sulfadiazin wird bei der Behandlung von Wunden, insbesondere von Verbrennungen, unter den Handelsbezeichnungen Silvadene<sup>®</sup> und Flamazine<sup>®</sup> intensiv eingesetzt. Silber-Protein-Kombinationen stellen weitere antiseptische Formulierungen dar, die in niedrigeren Konzentrationen als Augentropfen verwendet wurden.

**[0003]** Bakteriostatika auf der Basis des Silberions werden ferner in verschiedenen medizinischen Vorrichtungen verwendet. Eine solche Anwendung ist beispielsweise die Verwendung in dem Wundverband, der von Johnson & Johnson unter der Handelsmarke Actisorb<sup>®</sup> im Handel ist; dabei handelt es sich um einen Gewebeverband mit Aktivkohle. Ein weiteres Beispiel ist der unter der Handelsmarke EZ-Derm von Genetic Laboratories vermarktete Wundverband, der aus modifizierter Schweinehaut besteht, die mit einer löslichen Silberverbindung imprägniert ist, und zur Behandlung von Verbrennungen vorgesehen ist. Eine Reihe von Patenten offenbaren Zusammensetzungen oder Vorrichtungen mit antiseptischen Eigenschaften auf der Basis eines Gehalts von Silberverbindungen. EP 272 149 B1 offenbart einen medizinischen Verband vom 'Hydrokolloid'-Typ, der Wirkstoffe enthält und freisetzt. Silberchlorid ist eine spezielle antiseptisch wirksame Verbindung, die in diesem Patent erwähnt ist.

**[0004]** Ein besonderer Vorteil der Verwendung des Silberions als bakterio-statisches Mittel ist der Umstand, daß diese Verbindung keine Bakterientoleranz entwickelt, ganz im Gegensatz zu vielen Arten von Antibiotika. Ein Hauptnachteil der Verwendung von ionischem Silber für bakterio-statische Zwecke ist allerdings die Reduktion des Ions zu freiem Silber, was zu dunklen Verfärbungen führt. Es wurde berichtet, daß eine solche Verfärbung zu einer potentiell permanenten Pigmentierung der Haut, der sogenannten Argyrie, führt. Es ist allgemein anerkannt, daß silberhaltige Verbindungen unter dem Einfluß von Licht und/oder Wärme Verfärbungen zeigen, und es wird oft festgestellt, daß die Strahlensterilisation zu einer unbefriedigenden Veränderung der Farbe einer Zusammensetzung, in der Silberverbindungen enthalten sind, führt, und zwar unabhängig von der Verwendung in einer Lösung, einer Creme oder einem Gel oder einer medizinischen Vorrichtung. Derartige antibakterielle Zusammensetzungen dienen ferner oft zur Verwendung in Verbindung mit medizinischen oder kosmetischen Produkten unter Umständen, unter denen eine Verfärbung sehr ungünstig ist und eine Anwendung möglicherweise ausgeschlossen ist.

**[0005]** In jüngster Zeit wurden Prinzipien von antimikrobiellen Zusammensetzungen auf Metallbasis, die photostabil sind, in dem Patent US 5 326 567 (Capelli) und in dem Patent US 5 429 819 (Oka) offenbart. In dem Patent US 5 326 567 wird eine "Host-Guest"-Beziehung zwischen Silberionen und acyclischen Polyethern durch Verwendung eines Überschusses an Halogenidionen erzielt. In dem Patent US 5 429 819 ist eine photostabile Zusammensetzung offenbart, die einen Komplex des Silberions mit einem Thiosulfatsalz enthält, der sich auf einem porösen teilchenförmigen Träger befindet. In dem Patent US 3 911 115 (Patent DE 22 60 536) wird angegeben, daß eine Cycloheptaamylose ( $\beta$ -Cyclodextrin)-Alkanolamin-Verbindung eine stabilisierende Wirkung auf Silber besitzt. In der Praxis eignet sich allerdings der Cycloheptaamylose-Alkanolamin-Komplex nicht wirksam zur Verhinderung einer Verfärbung und ist ferner für medizinische Zwecke insofern nachteilig, als ein Alkanol eingebracht wird, das zur Bildung eines toxischen Carrierkomplexes für das Silber führt, da die Alkanolamine allgemein als Stoffe mit Reizwirkung und mäßig toxische Verbindungen mit zahlreichen möglichen Nebenwirkungen bekannt sind (Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Vol. II, Teil B, 4. Auflage, 1994).

**[0006]** EP-A-0 596 615 offenbart Komplexe von bioaktiven Mitteln wie Silberionen mit hydrophilen Polymeren wie APMA oder AMPS, die Aminogruppen aufweisen. Ferner sind Gegenstände offenbart, die zur Verwendung im Kontakt mit Blut vorgesehen sind und die angegebenen Zusammensetzungen enthalten.

**[0007]** JP-A-63-115566 offenbart eine Zusammensetzung in einem Wundabdeckmaterial, das Silber-Sulfadiazin in Kombination mit Kollagen oder Gelatine enthält.

**[0008]** JP-A-082453325 beschreibt eine antibakterielle Zusammensetzung, die einen nicht näher spezifizierten Silber-Amin-Komplex und ein hydrophiles Polymer (Polyvinylalkohol) enthält.

**[0009]** Es ist allgemein anerkannt, daß Silber enthaltende Verbindungen in Gegenwart von Licht und/oder Wärme Verfärbung zeigen, wobei oft auch festgestellt wird, daß das Verfahren der Strahlungssterilisierung zu einer unbefriedigenden Farbänderung der Zusammensetzung, in der Silber enthalten ist, führt, und zwar unabhängig davon, ob es sich um eine Creme oder ein Gel oder eine medizinische Vorrichtung handelt. Derartige antibakterielle Zusammensetzungen dienen ferner oft zur Verwendung für medizinische oder kosmetische Zwecke, wobei unter diesen Umständen eine Verfärbung sehr ungünstig ist und die Verwendung von Silberionen für die genannten Zwecke möglicherweise verhindert.

**[0010]** Keine der obigen Literaturreferenzen beschreibt Beispiele für hydrophile Polymerformulierungen oder Vorrichtungen, die solche Silberverbindungen enthaltenden Formulierungen zur Verwendung als Antiseptika enthalten und die gegen eine Verfärbung aufgrund von Reduktion des Silberions oder gegen eine potentielle Umwandlung des Silberions in die dunkel gefärbten Verbindungen des Silbers, wie etwa metallisches Silber oder Silbersulfid, stabil sind.

**[0011]** Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Komplexstruktur anzugeben, die Silberionen gegen Verlust der antiseptischen Wirksamkeit und gegen Dunkelwerden aufgrund von Reduktion der Silberionen oder Bildung dunkel gefärbter und nur wenig löslicher oder unlöslicher Silberverbindungen stabil sind.

**[0012]** Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist, Prinzipien und Verfahren der Einführung der gegen die Wirkung von Licht stabilisierten Silberzusammensetzungen in Katheter, Führungsdrähte oder ähnliche medizinische Vorrichtungen oder Instrumente anzugeben.

**[0013]** Es wurde nun in überraschender Weise festgestellt, daß Silberionen in wirksamer Weise gegen Lichtexposition durch Bildung einfacher Komplexe mit primären, sekundären oder tertiären Aminen stabilisiert werden können, wobei diese Komplexe an hydrophile Polymere gebunden sind.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0014]** Die vorliegende Erfindung betrifft stabilisierte Zusammensetzungen mit antibakterieller, antiviraler und/oder fungizider Wirksamkeit.

**[0015]** Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung von Zusammensetzungen mit antibakterieller, antiviraler und/oder fungizider Wirksamkeit.

**[0016]** Die Erfindung bezieht sich weiterhin auf medizinische Vorrichtungen, die eine Beschichtung aufweisen, die Zusammensetzungen mit antibakterieller, antiviraler und/oder fungizider Wirksamkeit enthält.

**[0017]** Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der stabilisierten Zusammensetzungen mit antibakterieller, antiviraler und/oder fungizider Wirksamkeit zur Herstellung eines Wundverbands oder einer Stomavorrichtung, einer Inkontinenzvorrichtung, von anderen medizinischen Vorrichtungen oder von hydrophilen Beschichtungen.

#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0018]** Die vorliegende Erfindung betrifft eine stabilisierte Zusammensetzung mit antibakterieller, antiviraler und/oder fungizider Wirksamkeit, die eine Silberverbindung in Form eines Komplexes mit einem primären, sekundären oder tertiären Amin enthält, der an ein oder mehrere hydrophile Polymere gebunden ist, wobei die Zusammensetzung wie in Anspruch 1 definiert ist.

**[0019]** Das in den Zusammensetzungen der Erfindung verwendete Amin ist ein primäres, sekundäres oder

tertiäres niederer Alkylamin oder ein niederer Aminoalkohol mit einem freien, einsamen Elektronenpaar.

**[0020]** Ein niederer Alkylamin wird gemäß der Erfindung ausgewählt unter Mono-, Di- oder Trimethylamin, Mono-, Di- oder Triethylamin, Mono-, Di- oder Tripropylamin oder Mono-, Di- oder Tributylamin oder Gemischen dieser Verbindungen.

**[0021]** Ein niederer Alkylaminoalkohol wird erfindungsgemäß unter Mono-, Di- oder Trimethylaminoalkoholen, Mono-, Di- oder Triethylaminoalkoholen oder Mono-, Di- oder Tripropylaminoalkoholen oder Gemischen dieser Verbindungen ausgewählt.

**[0022]** Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zeigen in wäßrigen Lösungen alkalische Eigenschaften, und der pH-Wert kann auf einen Wert von 6,5 bis 8,5 eingestellt oder unter Verwendung einer geeigneten Säure wie etwa einer Mineralsäure, wie Salzsäure, durch Neutralisation eingestellt werden.

**[0023]** Ohne die Erfindung auf eine spezielle Theorie festzulegen, wird angenommen, daß die Stabilisierung der Silberverbindung der Bildung eines Komplexes zwischen dem Silberion und den Aminen, die ein freies, einsames Elektronenpaar für eine Komplexbildung beisteuern, zuzuschreiben ist. Überraschenderweise erwies sich dieser Typ von Silberkomplexen als stabil, nicht nur unter trockenen Bedingungen, sondern auch in wäßrigen Lösungen, die ionische Polymere, wie etwa verschiedene Typen von Polysaccharidderivaten, enthalten, die oft in Hydrogelen oder anderen Typen von Wundverbänden eingesetzt werden. Medizinische Vorrichtungen wie Katheter, Stents oder Führungsdrähte enthalten ferner in vielen Fällen die antibakterielle Substanz in einer hydrophilen Beschichtung, die anderenfalls das Silber bei der Verarbeitung oder Lagerung destabilisieren könnte, wenn es nicht in einer stabilisierten Form vorläge.

**[0024]** Es wird daher angenommen, daß Silbersalze in Lösung durch Amine stabilisiert werden können, bei denen das Stickstoffatom ein aktives freies, einsames Elektronenpaar aufweist. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung soll der Ausdruck "Stabilisierung" eine Verbesserung der Stabilität des Silberions gegen den Einfluß von Licht und Wärme zum Ausdruck bringen, der normalerweise zur Bildung von dunkel gefärbtem freiem Silber führt.

**[0025]** Es ist bekannt, daß Lösungen von Silbersalzen ziemlich leicht gegen Hitze und Licht stabilisiert werden können, wenn sie mit Dextrinen und Thiosulfaten stabilisiert werden. Diese Typen von Komplexen erwiesen sich allerdings als in Gegenwart von hydrophilen Polymeren und insbesondere stark polaren oder ionischen Polymeren nicht stabil. Die Stabilisierung von Silber mit den Aminen gemäß der vorliegenden Erfindung ergibt ferner Stabilität in Gegenwart solcher Polymerer. Da ionische und polare Polymere in steigendem Maße in medizinischen Vorrichtungen eingesetzt werden und Silberverbindungen wirksame antibakterielle Mittel darstellen, sind Kombinationen dieser Verbindungen sehr wünschenswert. Die vorliegende Erfindung eröffnet die Option der Verwendung solcher Kombinationen ohne das Risiko von Verfärbungen sowie von Verfahren zur Herstellung von diese Kombinationen enthaltenden Zusammensetzungen und von medizinischen Vorrichtungen, die sie enthalten.

**[0026]** Keines der obigen Literaturdokumente lehrt die Komplexbildung zwischen Silberverbindungen und primären, sekundären oder tertiären Aminen und lehrt darüber hinaus auch nicht die Stabilisierung von Komplexen gegen Verfärbung, die an hydrophile Polymere gebunden sind.

**[0027]** Die in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen verwendeten hydrophilen Polymeren werden geeigneterweise unter synthetischen hydrophilen Polymeren und Derivaten von tierischen oder pflanzlichen hydrophilen Polymeren ausgewählt. Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird das hydrophile Polymer unter den Polysacchariden ausgewählt. Gemäß der Erfindung einzusetzende Polysaccharide sind vorzugsweise Cellulosederivate. Bevorzugte Cellulosederivate sind Natrium-Carboxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose.

**[0028]** Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird das hydrophile Polymer unter den Alginaten ausgewählt. Ein Alginat ist vorzugsweise das Natriumalginat.

**[0029]** Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird das hydrophile Polymer unter Kollagenen ausgewählt. Vorzugsweise wird Schweinekollagen verwendet.

**[0030]** Bei noch weiteren Ausführungsformen der Erfindung wird das hydrophile Polymer unter Glucosaminoglycanen und Proteoglycanen ausgewählt.

**[0031]** Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung ein hydrophiles Polymer, das ein Gel oder ein Xerogel bildet.

**[0032]** Die in den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zu verwendenden Polymeren können in Form eines Polymers vorliegen, das ein Netzwerk eines vernetzten oder nicht vernetzten hydrophilen Polymers bildet.

**[0033]** Das hydrophile Polymer ist vorzugsweise ein Polysaccharid und ist vorzugsweise ein Polysaccharid aus der Gruppe der Cellulosederivate mit verschiedenen Substituenten. Derartige Polymere sind aus der Natur oder aus synthetischer Modifizierung leicht erhältlich. Andere bevorzugte Polymere sind Polymilchsäure, Polyhydroxybutyrate oder ähnliche Polyester, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylate, hydrophile Polyurethane, Polymaleinsäure sowie Polymere natürlichen Ursprungs, wie Glucosaminoglycane, Kollagen und Fibrin oder dergleichen, sowie Copolymere oder Derivate davon.

**[0034]** Solche Polymere können ferner zu dreidimensionalen Netzwerken vernetzt sein. Gemäß der Erfindung zu verwendende Silbersalze können leicht lösliche Salze wie das Nitrat, Lactat oder Acetat oder schwer lösliche Salze wie die Halogenide wie das Chlorid oder Bromid sein. Das Silbersalz ist bevorzugt Silbernitrat, Silberacetat oder Silberlactat. Dementsprechend ist die Auswahl der Silberverbindung für den Zweck der vorliegenden Erfindung nicht kritisch.

**[0035]** Die Konzentration des Silbers in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung beträgt vorzugsweise 0,1 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die Trockensubstanz, und noch bevorzugter 0,5 bis 5 Gew.-%, bezogen auf die Trockensubstanz.

**[0036]** Die Zusammensetzungen der Erfindung können z. B. in Wundverbänden verwendet werden. Das Material eignet sich insbesondere zum Einbringen in herkömmliche Gaze und Kompressen, Hydrokolloid-Verbände oder Xerogel-Verbände. In solche Verbände wird die Silberzusammensetzung gemäß der Erfindung leicht durch Lösen in Wasser und Imprägnieren der Verbände, wie etwa von Gaze, eingebracht, oder sie kann als Bestandteil des Verbandes eingebracht werden, z. B. als Komponente einer Kleberzusammensetzung in an sich bekannter Weise. Ein Verfahren zum Einbringen in Hydrokolloid-Verbände ist in dem Patent GB 591440 (Samuelsen et al.) beschrieben. Ein Verfahren zum Einbringen der Zusammensetzung in Alginatefaserverbände oder ähnliche Verbände besteht in der einfachen Zugabe der Zusammensetzung zu der Lösung, die das Alginate enthält, bevor diese zu einem faserförmigen Material weiterverarbeitet wird. Das Einbringen kann ferner auch in Form eines Pulvers erfolgen, das beispielsweise leicht durch Mahlen eines lyophilisierten oder sprühtrockneten Materials erhältlich ist. In Wundverbände kann die Verbindung in den Kleber zur Befestigung des Verbandes an der Wundstelle oder in einen anderen Teil des Verbandes, z. B. ein Schaumpad, eingebracht werden.

**[0037]** Die Zusammensetzungen der Erfindung und Formulierungen davon können für antibakterielle, antivirale oder fungizide Anwendungen im Bereich der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Diese Formulierungen können in Form einer Creme oder eines Gels vorliegen, das zur dermatologischen Anwendung auf der Haut, in Wunden oder in anderen Körperhöhlräumen vorgesehen ist. Die Formulierungen können auch in Form von Pulvern für ähnliche Zwecke oder zur Verwendung für Hautfalten oder Fußpilz oder dergleichen im Veterinärbereich vorliegen.

**[0038]** Die antibakterielle Eigenschaft kann auch nicht die angestrebte und wichtigste Eigenschaft solcher Formulierungen, sondern nur eine Begleiteigenschaft darstellen.

**[0039]** Zahlreiche weitere Typen von Produkten eignen sich zum Einbringen der Silber-Zusammensetzungen der Erfindung, z. B. Schaumeinlagen oder andere Vaginaleinlagen zur Verwendung bei der Kontinenzversorgung, Kondome, äußere Urinkatheter für Männer, Hautkleber, etc.. Die Zusammensetzungen können ferner in Produkten verwendet werden, die nicht notwendig in direktem Kontakt mit dem Körper stehen, wie z. B. Pulver zur Entfernung von Gerüchen in Inkontinenzpads oder zum Einbringen in Stomabeutel.

**[0040]** Die Silber-Zusammensetzungen der Erfindung können auch in Implantaten oder Nahtmaterialien oder Materialien verwendet werden, die für eine bestimmte Zeit in Körperhöhlräumen verbleiben. Dies ist bei der Chirurgie von Vorteil, wo stets ein latentes Infektionsrisiko besteht. Die systemische prophylaktische Behandlung mit Antibiotika in Kombination mit einer geeigneten antiseptischen Behandlung der Haut ist in den meisten Fällen übliche Praxis. In vielen Fällen tragen medizinische Gegenstände, die implantiert werden oder aus anderen Gründen in chirurgischen Öffnungen verbleiben, Antiseptika oder sogar Antibiotika. Die vorliegende Er-

findung eröffnet eine vorteilhafte Alternative zu bekannten Zusammensetzungen, die Silber enthalten, da die Zusammensetzung der Erfindung breite antiseptische Eigenschaften aufweist und die Stabilität während der Lagerung und im Gebrauch gewährleistet. Sie eignet sich ferner sehr zur kontrollierten Freisetzung, beispielsweise wenn sie in Polymilchsäure für Nahtmaterialien oder Implantate oder in Implantate auf der Basis von Hydroxylapatit eingebracht ist. Die Silber-Zusammensetzungen der Erfindung eignen sich ferner zum Einbringen in Hämostatika z. B. auf der Basis von Alginatfasern oder Schaumverbänden sowie Materialien auf der Basis von Kollagen oder Gelatine. Die Zusammensetzungen können ferner auch in gelartige Materialien eingebracht werden, die für Schutzabdeckungen vorgesehen sind, z. B. für Anastomosen, die in der Darm- oder Gefäßchirurgie erzeugt werden.

**[0041]** Die Erfindung bezieht sich ferner auf eine medizinische Vorrichtung, die eine Imprägnierung oder Beschichtung aufweist, die eine Silberverbindung in der Form eines Komplexes mit einem primären, sekundären oder tertiären Amin enthält, wobei der Komplex an ein oder mehrere hydrophile Polymere gebunden ist.

**[0042]** Die Erfindung bezieht sich ferner auf ein Verfahren zur Herstellung von Zusammensetzungen mit antibakterieller, antiviraler und/oder fungizider Wirksamkeit, bei dem ein Silbersalz in Wasser gelöst wird, ein Amin zugegeben wird und die resultierende Lösung während einer Zeitdauer von 2 bis 100 Stunden stehen gelassen wird, wahlweise nach Einstellung des pH-Werts unter Verwendung einer Säure, wobei das resultierende Gemisch zu einem hydrophilen Polymer zugegeben wird, worauf sich wahlweise Trocknung und Mikronisierung anschließen.

**[0043]** Die Erfindung betrifft des weiteren die Verwendung stabilisierter Zusammensetzungen, die eine Silberverbindung in Form eines Komplexes mit einem primären, sekundären oder tertiären Amin enthalten, wobei der Komplex an ein oder mehrere hydrophile Polymere gebunden ist und die Zusammensetzung antibakterielle, antivirale und/oder fungizide Wirksamkeit besitzt, zur Herstellung eines Wundverbands, einer Stomavorrichtung, einer Inkontinenzvorrichtung, von anderen medizinischen Vorrichtungen oder von hydrophilen Beschichtungen.

**[0044]** Die Erfindung wird in den nachstehenden Ausführungsbeispielen näher erläutert, in denen Ausführungsformen und Eigenschaften der Zusammensetzungen der Erfindung beschrieben sind. Es ist klar, daß zahlreiche Abwandlungen vorgenommen werden können, ohne daß der Umfang der in den beigefügten Ansprüchen angegebenen Erfindung verlassen wird.

## MATERIALIEN UND METHODEN

### BEISPIEL A

#### Herstellung einer Silbernitrat-Stammlösung

**[0045]** Eine Silbernitrat-Stammlösung wurde durch Lösen von Silbernitrat in destilliertem Wasser zu einer Konzentration von 1,5 mol/l hergestellt.

## EXPERIMENTELLER TEIL

### REFERENZBEISPIEL 1

Herstellung einer Silberverbindung wie in dem Patent DE 22 60 536 beschrieben, und einer diese Silberverbindung enthaltenden Zusammensetzung

**[0046]** 51 g  $\beta$ -Cyclodextrin wurden in 100 ml Ethanolamin unter Rühren bei 80°C gelöst. Die Lösung wurde in einem Eisbad auf 35°C abgekühlt. Dann wurden 10 g Silbernitrat unter Rühren zugegeben, bis eine klare Lösung erhalten wurde. Ferner wurden 205 ml warmes Ethanolamin einer Temperatur von 35°C langsam zugegeben, wonach die Lösung durch ein Whatman-Filter Nr. 1 filtriert wurde.

**[0047]** Die resultierende Lösung wurde zur Fällung 24 h auf 5°C gekühlt. Der Niederschlag wurde vom verbliebenen Ethanol abfiltriert und mit kaltem Aceton (7 × 80 ml) gewaschen, bis in der Waschflüssigkeit kein Silber mehr nachgewiesen werden konnte.

**[0048]** Ein Gel von Natrium-Carboxymethylcellulose, das den obigen Komplex enthielt, wurde aus 100 ml destilliertem Wasser, 4 g Natrium-CMC und 0,67 g des oben erhaltenen gereinigten Komplexes analog zu dem

in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren hergestellt. Die resultierende Zusammensetzung enthielt 1% Silber, bezogen auf das Trockengewicht.

#### REFERENZBEISPIEL 2

##### Herstellung eines Silbernitrat enthaltenden CMC-Gels

**[0049]** Ein aus 4% Natrium-Carboxymethylcellulose bestehendes Gel wurde durch Zugabe des Polymers in einer Menge von 4 g/100 ml zu einer Silbernitratlösung einer Konzentration von 0,068% durch einfaches Lösen bei Umgebungstemperatur unter Verwendung eines Rührers während 8 h hergestellt.

#### BEISPIEL 1

##### Herstellung einer erfindungsgemäßen stabilisierten Silberverbindung

**[0050]** 0,5 ml der 1,5 M Lösung wurde zu 3,7 ml 1,8 M Lösung von Trihydroxymethylaminomethan hinzugefügt, die mit 1,0 N Salzsäure auf pH 6,9 eingestellt worden war. Der Silber-Amin-Komplex wurde 72 h bei Umgebungstemperatur im Dunkeln äquilibriert.

**[0051]** Schließlich wurden 200 ml destilliertes Wasser und 8 g Natrium-Carboxymethylcellulose zu dem Komplex zugegeben.

**[0052]** Die resultierende Zusammensetzung enthielt 0,036 mol/l Silberkomplex in einem 3,9%igen Carboxymethylcellulose-Gel.

#### BEISPIEL 2

##### Herstellung und Lyophilisierung einer stabilisierten Silberverbindung gemäß der Erfindung

**[0053]** Eine in gleicher Weise wie in Beispiel 1 hergestellte Zusammensetzung wurde über Nacht lyophilisiert und dann zu einem Pulver mit einer mittleren Teilchengröße von 20 bis 50 µm mikronisiert. Das resultierende Pulver enthält 0,95% Silber.

#### BEISPIEL 3

##### Herstellung einer erfindungsgemäßen stabilisierten Silberverbindung

**[0054]** 0,5 ml einer 1,5 M Lösung von Silbernitrat wurde mit 2,9 ml einer 1,8 M Trimethylaminomethan-Lösung versetzt, die mit 1,0 N Salzsäure auf pH 7,5 eingestellt worden war. Die Zusammensetzung wurde 72 h im Dunkeln bei Umgebungstemperatur stengelassen. Die resultierende Lösung wurde mit 200 ml destilliertem Wasser und 4 g Natrium-Carboxymethylcellulose versetzt, die zu dem Silberkomplex zugegeben wurden. Die resultierende Zusammensetzung enthielt 0,036 mol/l Silberkomplex in einem 2,0%igen Carboxymethylcellulose-Gel.

#### BEISPIEL 4

##### Herstellung einer erfindungsgemäßen stabilisierten Silberverbindung

**[0055]** In gleicher Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, wurde eine stabilisierte Silberverbindung unter Verwendung von Natriumalginat anstelle von Carboxymethylcellulose hergestellt.

#### BEISPIEL 5

##### Herstellung einer erfindungsgemäßen stabilisierten Silberverbindung, die Hydroxyethylcellulose enthält

**[0056]** Silbernitrat wurde in destilliertem Wasser zu einer Konzentration von 1,0 M gelöst. 1 ml der Lösung wurde mit 2 ml einer 1,5 M-Lösung von Ethylamin versetzt. Das Gemisch wurde mit 1,0 M Salzsäure auf pH 8,0 eingestellt und dann 48 h bei Umgebungstemperatur im Dunkeln stengelassen.

**[0057]** Die Zusammensetzung wurde mit 100 ml einer 2%igen Lösung von Hydroxyethylcellulose in destillier-

tem Wasser versetzt.

**[0058]** Die resultierende Zusammensetzung enthält 0,09 mol/l Silberkomplex.

#### BEISPIEL 6

Herstellung einer erfindungsgemäßen stabilisierten Silberverbindung

**[0059]** In gleicher Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde eine stabilisierte Silberverbindung hergestellt, wobei Schweinkollagen anstelle von Carboxymethylcellulose verwendet wurde.

#### BEISPIEL 7

Vergleich von erfindungsgemäßen Zusammensetzungen mit bekannten Zusammensetzungen hinsichtlich der Stabilität gegen Verfärbung

**[0060]** Die Stabilität gegen Verfärbung wurde auf zwei Arten wie folgt bestimmt:

A: Die Hitzestabilität wurde durch 75 min Erhitzen der Zusammensetzung auf 120°C an trockenen Zusammensetzungen und Gel-zusammensetzungen bestimmt.

B: Die Lichtbeständigkeit wurde durch 24 h Belichten der Probe mit Licht einer Leuchtstoffröhre als Lichtquelle (OSRAM L58W/31-800) ermittelt. Die Verfärbung wurde spektrophotometrisch an einer verdünnte Gelprobe in Wasser (1 : 10) bei einer Wellenlänge von 425 nm mit einem Perkin-Elmer-UV/VIS-Spektrometer Lambda 2 bestimmt.

**[0061]** Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle 1 zusammengefaßt, in der die Stabilität von erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, die nach den Beispielen 1 bis 5 hergestellt waren, mit nicht stabilisierten Zusammensetzungen der Referenzbeispiele 1 bis 2 verglichen ist.

Tabelle 1 : Stabilität gegen Verfärbung durch UV-Licht und Wärme

Beispiel	UV-Verfärbungsindex*	Wärmeverfärbungsindex**
1	0.06	klar
3	0.07	klar
4	0.1	klar/gelblich
5	0.55	gelblich
Referenzbeispiel 1	3.5	dunkel/bräunlich
Referenzbeispiel 2	10.5	dunkel

\*der Index wurde berechnet als  $(\text{Abs}(24\text{h}) - \text{Abs}(0\text{h}))/\text{Abs}(0\text{h})$

\*\*subjektive visuelle Beurteilung

#### BEISPIEL 8

Herstellung eines Silbernitrat enthaltenden PVP-Gels

**[0062]** 91 ml gereinigtes Wasser wurden bei Umgebungstemperatur mit 500 µl 1,5 M AgNO<sub>3</sub> und 3,75 ml 2 M TRIS (Trihydroxymethylaminomethan) versetzt. Der pH-Wert wurde durch Zusatz von verdünnter Salpetersäure auf 7,5 eingestellt. Anschließend wurden 5 g Polyvinylpyrrolidon (K-90 von ISP) unter kräftigem Schütteln zugegeben. Das Gemisch wurde anschließend stehengelassen, bis alle eingeschlossene Luft verschwunden war.

**[0063]** Das resultierende Gel wurde 3 Mal mit 11 kGy Betastrahlung sterilisiert, wodurch ein leicht gelbliches und lichtstabiles Gel erhalten wurde.



**Patentansprüche**

1. Zusammensetzung mit antibakterieller, antiviraler und/oder fungizider Wirksamkeit, die enthält: ein oder mehrere hydrophile Polymere und ein Silbersalz, das gegen Dunkelwerden durch Reduktion des Silberions oder Bildung dunkel gefärbter, nur wenig löslicher oder unlöslicher Silberverbindungen stabilisiert ist, wobei das Silbersalz in Form eines Komplexes mit einem primären, sekundären oder tertiären C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamin oder einem tertiären C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminoalkohol mit einem freien, unbetätigten Elektronenpaar vorliegt und der Komplex an das eine hydrophile Polymer oder mehrere hydrophile Polymere gebunden ist.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das primäre, sekundäre oder tertiäre Alkylamin oder der tertiäre Alkylaminoalkohol Methylamin, Ethylamin, Propylamin oder Butylamin oder Trihydroxymethylaminomethan ist.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung einen pH-Wert von 6,5 bis 8,5 aufweist.
4. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das hydrophile Polymer unter synthetischen hydrophilen Polymeren und Derivaten von hydrophilen Polymeren tierischen oder pflanzlichen Ursprungs ausgewählt ist.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die hydrophilen Polymeren ein Gel oder ein Xerogel bilden.
6. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das hydrophile Polymer Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylether, Polyvinylalkohol, Polyurethane, Polyacrylate oder Polyacrylamide, Collagen, Gelatine, Glucosaminoglucone oder modifizierte Polysaccharide umfasst.
7. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Silbersalz Silbernitrat, Silberacetat oder Silberlactat ist.
8. Zusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration des Silbers 0,1 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die Trockensubstanz, beträgt.
9. Medizinische Vorrichtung, die eine Imprägnierung oder Beschichtung aufweist, welche die Zusammensetzung nach Anspruch 1 enthält.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen