

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 833**

51 Int. Cl.:

A61L 15/60 (2006.01)

A61L 15/22 (2006.01)

A61L 26/00 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.07.2006 PCT/EP2006/007308**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.02.2007 WO07014672**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2006 E 06762799 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 1909858**

54 Título: **Hidrogel**

30 Prioridad:

30.07.2005 DE 102005035879

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.02.2019

73 Titular/es:

**PAUL HARTMANN AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)**

**Paul-Hartmann-Strasse 12
89522 Heidenheim, DE**

72 Inventor/es:

**GEIGER, RALPH;
GARRIGOS SISTARE, GEMA y
EFFING, JOCHEM**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 699 833 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Hidrogel

5 La invención se refiere a un relleno para heridas que comprende un hidrogel así como a su producción y al uso en el tratamiento moderno de heridas.

10 El usuario conoce los hidrogeles ya desde hace algún tiempo como agentes de tratamiento de heridas. Estos productos se caracterizan por un alto contenido en agua y son especialmente adecuados para su utilización en el tratamiento de heridas húmedas. Se ofrecen hidrogeles en forma de almohadillas liofilizadas, compresas transparentes o como geles amorfos en tubos y jeringas.

15 En la bibliografía de patentes se conocen hidrogeles para el tratamiento de heridas, por ejemplo, por la patente europea EP 382 128 B1. En esta se describe un hidrogel que absorbe secreciones de heridas reticuladas, que se produce mediante la reticulación de un agente de gelificación natural seleccionado del grupo colágeno, gelatina, pectina y/o alginatos con un copolímero a partir de uno o varios ácidos vinilcarboxílicos y al menos una de sus sales. Además de los polímeros reticulados por medio de un agente de reticulación, el hidrogel contiene además un alcohol polivalente así como agua o una solución salina fisiológica.

20 Un hidrogel adicional para su aplicación como apósito para heridas se describe en el documento EP 848 621 B1, que comprende un "agente bacteriostático" y fibras. Las fibras deben estar integradas en el gel y proporcionar cationes para la reticulación del hidrogel. El hidrogel debe presentar además una viscosidad de desde 20.000 hasta 1.000.000 cP.

25 Además, con el documento EP 987 019 A1 se describe un hidrogel para el tratamiento de heridas, que presenta a su vez una composición, que se encuentra en forma semisólida. La composición comprende, además de agua y un antibiótico, también partículas que pueden absorber al menos el 30% en peso de su propio peso de agua y ceder al menos el 70% en peso de su propio peso de agua. La composición semisólida debe comprender, además de un poliol, al menos dos agentes de gelificación.

30 Con el documento DE 100 12 026 A1 se describen un gel así como el uso de un gel para desprender incrustaciones de heridas. El gel acuoso descrito debe presentar una acción microbicida marcada y contener polihexametilguanidina así como glicerina e hidroxietilcelulosa. Por lo demás, el gel puede presentar como disolución acuosa una solución salina o de Ringer.

35 Un hidrogel para su aplicación como apósito para heridas se describe además en la patente europea EP 576 523 B2. Este hidrogel está compuesto por un derivado de celulosa reticulado que puede hincharse en agua, insoluble en agua, agua y un componente de poliol. El gel descrito con esta patente se refiere, en primera línea, a la eliminación de tejido necrótico, dado que reduce la necesidad de la utilización de un agente de desbridamiento químico o la extirpación quirúrgica.

45 Estos hidrogeles conocidos por el estado de la técnica presentan en general o parcialmente propiedades, que el usuario percibe más bien como desventajosas o contienen sustancias contenidas, que el usuario evalúa en algunos casos de tratamiento más bien como críticas o se consideran molestas en un desarrollo de curación de la herida avanzado. Por tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un hidrogel, que pueda utilizarse en el tratamiento moderno de heridas, que en la aplicación a una herida proporcione un clima que fomente la curación de la herida y que evite las desventajas de los hidrogeles conocidos. A este respecto, el hidrogel debe poder usarse tanto en heridas secas como en el caso de heridas que segrega secreción de herida y garantizar en el tratamiento de estas diferentes heridas un desbridamiento cuidadoso. Además, un objetivo de la presente invención es proporcionar un hidrogel, que actúe de manera analgésica y proporcione en la aplicación un equilibrio entre la herida y el agente de tratamiento de heridas. Un objetivo adicional consiste en poner a disposición un hidrogel como relleno para heridas que garantice en el estado listo para su aplicación una buena capacidad de modelado y en el caso de absorber exsudado de herida presente una buena cohesión y no muestre una reducción notable de la viscosidad. Además, un objetivo es proporcionar un procedimiento, con el que pueda producirse un hidrogel que promueve la curación de heridas.

55 Estos objetivos se alcanzan mediante un relleno para heridas según la reivindicación 1 que comprende un hidrogel. Además, para alcanzar los objetivos se propone un procedimiento para la producción de un relleno para heridas según la reivindicación 7.

60 Una ventaja del hidrogel contenido en el relleno para heridas consiste en que mediante la combinación de polisacáridos formadores de gel junto con un derivado de ácido acrílico puede proporcionarse un hidrogel, que según el tipo de herida presenta tanto una propiedad de succión – en el caso de heridas muy húmedas - como una propiedad de cesión de agua – en el caso de heridas secas -, y que puede modelarse muy bien. Sorprendentemente se ha mostrado que un hidrogel de este tipo también puede esterilizarse por medio de radiación electromagnética o radiación electrónica o positrónica. Concretamente si se usan solo polisacáridos formadores de gel para la formación

del hidrogel, entonces tras la esterilización por medio de rayos o partículas se obtiene un gel, que presenta solo una viscosidad insuficiente y una capacidad de absorción de agua insuficiente. Por otro lado, si un gel se constituye solo a partir de derivados de ácido acrílico, se obtiene un gel, que aunque puede esterilizarse mediante rayos o partículas, presenta una capacidad de modelado insuficiente y presenta además una capacidad de cesión de agua mala. Además, con un hidrogel según la invención, mediante la mezcla de electrolitos, a una herida se le puede proporcionar un clima que promueve sumamente la curación de heridas, dado que mediante los al menos dos electrolitos puede proporcionarse una mezcla de electrolitos similar al suero de la herida. Con este hidrogel puede proporcionarse además un agente de tratamiento de heridas, que rompe un tejido necrótico presente en una herida y garantiza un desbridamiento cuidadoso. Este desbridamiento es la condición previa para una regeneración celular natural, que partiendo de los bordes de la herida caracteriza un desarrollo de curación continuo.

En una forma de realización preferida, el hidrogel según la invención no presenta ningún agente conservante. Además, un hidrogel según la invención no debe comprender en particular ningún principio activo antimicrobiano, fungicida, antibacteriano o que inhiba el crecimiento de o destruya de otra manera hongos, microbios, bacterias y virus.

Según una forma de realización especialmente preferida, un hidrogel comprende preferiblemente al menos un polisacárido formador de gel seleccionado del grupo de los derivados de celulosa o sus sales, alginatos o sus derivados, quitina o sus derivados o sus sales o almidón. A este respecto, el origen de los polisacáridos formadores de gel es insignificante, es decir, que estos polisacáridos formadores de gel pueden ser de origen vegetal o animal o pueden producirse de manera sintética, por ejemplo mediante procedimientos microbiológicos. También es posible usar polisacáridos, que son de origen vegetal o animal y están modificados mediante síntesis química.

Al grupo de los derivados de celulosa pertenecen, en relación con la presente invención, en particular los éteres de celulosa y los ésteres de celulosa así como sus sales. A este respecto, como éteres de celulosa se utilizan en particular hidroxialquilcelulosas en particular hidroxialquil-C₁₋₆-celulosa, tal como por ejemplo hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxibutilcelulosa y de manera muy especialmente preferible hidroximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa. A este respecto, como ésteres de celulosa se utilizan en particular carboxialquilcelulosa en particular carboxi-alquil-C₁₋₆-celulosa tal como por ejemplo carboximetilcelulosa, carboxietilcelulosa, carboxipropilcelulosa o carboxibutilcelulosa y de manera muy especialmente preferible carboximetilcelulosa o carboxietilcelulosa.

Según una segunda forma de realización preferida, el hidrogel comprende al menos dos polisacáridos formadores de gel diferentes. A este respecto, ha demostrado ser especialmente ventajoso que los al menos dos polisacáridos se seleccionen del grupo de los derivados de celulosa o sus sales, en particular éteres de celulosa y ésteres de celulosa, alginatos o sus derivados, quitina o sus derivados o sus sales o almidón. A este respecto, de manera especialmente preferible, un hidrogel según la invención comprende al menos dos polisacáridos del grupo de los éteres de celulosa y los ésteres de celulosa. Muy especialmente se prefiere un hidrogel, que como polisacáridos formadores de gel contiene hidroxialquilcelulosa y carboxialquilcelulosa.

Además, un hidrogel puede comprender como polisacárido formador de gel en particular al menos un derivado de celulosa soluble en agua. De manera muy especialmente preferible, este hidrogel comprende al menos dos polisacáridos solubles en agua, formadores de gel, diferentes. Estos polisacáridos se caracterizan porque dentro del gel no forman partículas hinchadas, con lo que a su vez se obtiene como resultado un hidrogel muy homogéneo. Además, un hidrogel que comprende polisacárido soluble en agua muestra durante la aplicación sobre una herida una untabilidad especialmente buena, configura además una superficie especialmente lisa y puede modelarse especialmente bien. A este respecto, se prefieren de manera muy especial derivados de celulosa solubles en agua, que no están reticulados.

Sin embargo, también puede estar previsto que el primer polisacárido formador de gel se seleccione del grupo de los derivados de celulosa en particular hidroxialquilcelulosa o carboxialquilcelulosa y que el segundo polisacárido formador de gel se seleccione del grupo de los alginatos, en particular alginato de sodio, de potasio o de calcio, y/o quitina o sus derivados o sales.

En el caso de usar en particular dos polisacáridos formadores de gel se prefiere además especialmente la utilización de un primer polisacárido no iónico y al menos un segundo polisacárido iónico. Sin embargo, también puede estar previsto que se usen dos polisacáridos no iónicos o dos polisacáridos iónicos. A este respecto, como polisacárido no iónico pueden usarse en particular éteres de celulosa solubles en agua y de manera muy especialmente preferible hidroxialquilcelulosas solubles en agua. A este respecto, como polisacáridos iónicos pueden utilizarse en particular ésteres de celulosa solubles en agua y de manera muy especialmente preferible carboxialquilcelulosas solubles en agua. Sin embargo, también puede estar previsto utilizar como polisacárido iónico un alginato o una mezcla de diferentes alginatos, tal como por ejemplo alginato de sodio o de calcio.

El derivado de ácido acrílico presente en un hidrogel según la invención sirve en primera línea como formador de estructura o mejorador de la viscosidad. Para este propósito son especialmente adecuados el poli(ácido acrílico) y sus sales y en particular poli(acrilatos) reticulados. Estos derivados de poli(ácido acrílico) presentan además la ventaja

de que pueden absorber un porcentaje considerable de su propio peso de agua. Por consiguiente, mediante la combinación de estos derivados de ácido acrílico con al menos un polisacárido formador de gel puede producirse de manera dirigida un hidrogel, cuya capacidad de absorción de agua y de cesión de agua pueda controlarse.

5 Por lo demás está previsto que el hidrogel presente una viscosidad dinámica de desde 5.000 hasta 60.000 mPa s, en particular de 5.000 a 50.000 mPa s y muy especialmente de 10.000 a 40.000 mPa s (medida con un reómetro Bohlin tipo CSR - 10, husillo cónico 4° / Ø 40 mm, distancia intersticial 100 µm, medición oscilométrica, T= 22-27°C). Un hidrogel de este tipo puede distribuirse especialmente bien y uniformemente por ejemplo con una espátula y en una herida, presenta también en el caso de absorber exsudado de herida una buena cohesión y no fluye fuera de una herida que debe tratarse.

10 En una forma de realización especialmente preferida, el hidrogel comprende al menos un polisacárido formador de gel y un derivado de ácido acrílico, correspondiendo la razón en peso del o de los polisacáridos con respecto al derivado de ácido acrílico en el hidrogel a la razón de desde 20:1 hasta 1:1, en particular de 15:1 a 1:1 y muy especialmente de 10:1 a 1:1.

15 Además, está previsto que el hidrogel comprenda con respecto al peso total del hidrogel al menos el 50% en peso de agua, el 0,5-10% en peso de polisacárido formador de gel, el 0,05-6,0% en peso de derivado de ácido acrílico y el 0,001-4,0% en peso de mezcla de electrolitos. En particular, el hidrogel comprende al menos el 50% en peso de agua, el 1-6% en peso de polisacárido formador de gel, el 0,5-4,0% en peso de derivado de ácido acrílico y el 0,001-2,0% en peso de mezcla de electrolitos.

20 Si al hidrogel, además de un primer polisacárido formador de gel, se le añade un segundo polisacárido formador de gel, entonces este hidrogel comprende con respecto al peso total del hidrogel al menos el 50% en peso de agua, el 0,5-5% en peso del primer polisacárido formador de gel, el 0,5-5% en peso del segundo polisacárido formador de gel, el 0,05-6,0% en peso de derivado de ácido acrílico y el 0,001-4,0% en peso de mezcla de electrolitos. En particular, el hidrogel comprende al menos el 50% en peso de agua, el 0,5-4% en peso del primer polisacárido formador de gel, el 0,5-4% en peso del segundo polisacárido formador de gel, el 0,5-4,0% en peso de derivado de ácido acrílico y el 0,001-2,0% en peso de mezcla de electrolitos.

25 Si se utilizan al menos dos polisacáridos formadores de gel diferentes, entonces puede estar previsto en particular que la razón en peso del primero con respecto al segundo polisacárido entre sí corresponda a la razón de desde 1:6 hasta 6:1 y en particular de 1:4 a 4:1. A este respecto, si como está previsto según la invención se utiliza como primer polisacárido formador de gel hidroxietilcelulosa y como segundo polisacárido formador de gel carboximetilcelulosa, entonces puede a través de la razón de estos dos componentes puede ajustarse además la capacidad de absorción de agua o de cesión de agua del gel. Si, por ejemplo, la proporción de carboximetilcelulosa se fija igual a uno y la proporción de hidroxietilcelulosa a mayor de uno, entonces en comparación con un hidrogel que contiene proporciones iguales de los dos derivados de celulosa, se obtiene un hidrogel que muestra una mayor cesión de agua. Por el contrario, si la proporción de hidroxialquilcelulosa se fija igual a uno y la proporción de carboximetilcelulosa a más de uno, entonces en comparación con un hidrogel que contiene proporciones iguales de los dos derivados de celulosa, se obtiene un hidrogel que muestra una mayor absorción de agua. A este respecto, las pruebas para la capacidad de absorción de agua o de cesión de agua se realizan de manera análoga a St. Thomas y P. Hay, Ostomy/Wound Management 1995, vol. 41, n.º 3 págs. 54-59.

30 Si se utilizan al menos dos polisacáridos formadores de gel diferentes, entonces puede estar previsto en particular que la razón en peso del primero con respecto al segundo polisacárido entre sí corresponda a la razón de desde 1:6 hasta 6:1 y en particular de 1:4 a 4:1. A este respecto, si como está previsto según la invención se utiliza como primer polisacárido formador de gel hidroxietilcelulosa y como segundo polisacárido formador de gel carboximetilcelulosa, entonces puede a través de la razón de estos dos componentes puede ajustarse además la capacidad de absorción de agua o de cesión de agua del gel. Si, por ejemplo, la proporción de carboximetilcelulosa se fija igual a uno y la proporción de hidroxietilcelulosa a mayor de uno, entonces en comparación con un hidrogel que contiene proporciones iguales de los dos derivados de celulosa, se obtiene un hidrogel que muestra una mayor cesión de agua. Por el contrario, si la proporción de hidroxialquilcelulosa se fija igual a uno y la proporción de carboximetilcelulosa a más de uno, entonces en comparación con un hidrogel que contiene proporciones iguales de los dos derivados de celulosa, se obtiene un hidrogel que muestra una mayor absorción de agua. A este respecto, las pruebas para la capacidad de absorción de agua o de cesión de agua se realizan de manera análoga a St. Thomas y P. Hay, Ostomy/Wound Management 1995, vol. 41, n.º 3 págs. 54-59.

35 En una forma de realización adicional está previsto que un hidrogel según la invención sea un hidrogel esterilizado, en particular a este respecto está previsto que el hidrogel esté esterilizado mediante radiación electromagnética o radiación electrónica o positrónica. Sin embargo, el hidrogel puede estar esterilizado también por medio de esterilización por vapor.

40 Para el caso en el que un hidrogel según la invención esté esterilizado por medio de radiación electromagnética o radiación electrónico o positrónica, además está previsto preferiblemente que este hidrogel presente una viscosidad dinámica de desde 5.000 hasta 60.000 mPa s, en particular de 5.000 a 40.000 mPa s y muy especialmente de 10.000 a 40.000 mPa s (reómetro Bohlin tipo CSR - 10, husillo cónico 4° / Ø 40 mm, distancia intersticial 100 µm, medición oscilométrica). Un hidrogel de este tipo también puede distribuirse especialmente bien y uniformemente por ejemplo con una espátula por encima de y en una herida. Este hidrogel presenta también en el caso de absorber exsudado de herida una buena cohesión y no fluye fuera de una herida que debe tratarse.

45 Para el caso en el que un hidrogel según la invención esté esterilizado por medio de radiación electromagnética o radiación electrónico o positrónica, además está previsto preferiblemente que este hidrogel presente una viscosidad dinámica de desde 5.000 hasta 60.000 mPa s, en particular de 5.000 a 40.000 mPa s y muy especialmente de 10.000 a 40.000 mPa s (reómetro Bohlin tipo CSR - 10, husillo cónico 4° / Ø 40 mm, distancia intersticial 100 µm, medición oscilométrica). Un hidrogel de este tipo también puede distribuirse especialmente bien y uniformemente por ejemplo con una espátula por encima de y en una herida. Este hidrogel presenta también en el caso de absorber exsudado de herida una buena cohesión y no fluye fuera de una herida que debe tratarse.

50 Electrolitos adecuados en relación con la presente invención son compuestos, que en particular al disolverse en agua, pueden disociarse en iones y que están constituidos por iones mono-, di- y/o trivalentes. Estos electrolitos pueden estar presentes, por ejemplo, como sales inorgánicas u orgánicas y son en cualquier caso diferentes de los polímeros comprendidos igualmente por el presente hidrogel, que eventualmente presentan carácter iónico. En este contexto son especialmente adecuados los cloruros, yoduros, sulfatos, hidrogenosulfatos, carbonatos, hidrogenocarbonatos, fosfatos, dihidrogenofosfatos o hidrogenofosfatos de metales alcalinos y alcalinotérreos. En particular, como mezcla de electrolitos en un hidrogel según la invención se usan cloruro de sodio, de potasio y de calcio. Esta mezcla de electrolitos simula especialmente bien la mezcla de electrolitos en un suero de herida soltado

por una herida. Con ello, un hidrogel que contiene esta mezcla de electrolitos pone a disposición de una herida un clima que promueve especialmente la curación de heridas.

5 En una forma de realización especialmente preferida, el hidrogel presenta una conductividad de al menos $4000 \mu\text{S cm}^{-1}$ en particular al menos $6000 \mu\text{S cm}^{-1}$ y de manera muy especialmente preferible $6000-20000 \mu\text{S cm}^{-1}$. La conductividad debe ajustarse en particular mediante la cantidad de mezcla de electrolitos. Este ajuste es ventajoso, dado que la conductividad de un hidrogel depende de los componentes del gel y sus concentraciones. Por ejemplo, la conductividad depende del tipo y de la concentración del polímero formador de gel utilizado o del tipo y de la concentración del poliol utilizado. Estos componentes reducen en una medida diferente la conductividad de un
10 hidrogel en comparación con una solución salina pura. Por consiguiente, la cantidad de mezcla de electrolitos tiene que adaptarse individualmente a las demás sustancias contenidas del gel, para ajustar una determinada conductividad.

15 También puede estar previsto que el hidrogel presente una cantidad de mezcla de electrolitos tal, que el hidrogel presente a su vez una concentración de iones libres, que corresponde a la concentración de iones libres de una solución fisiológica de electrolitos o de una solución isotónica de electrolitos. Alternativamente a esto, el hidrogel también puede ser un hidrogel isotónico.

20 En particular, también puede estar previsto que el hidrogel comprenda solución de Ringer. A este respecto, por una solución de Ringer debe entenderse una solución salina isotónica, que contiene cloruro de sodio, cloruro de potasio y cloruro de calcio.

25 En una configuración alternativa adicional de la invención, el hidrogel presenta adicional un poliol. Este poliol es adecuado de manera excelente como donador de humedad y por consiguiente representa un componente protector para la piel que rodea a la herida. En particular, para este propósito son adecuados los polioles, que se seleccionan del grupo glicerina, glicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, polietilenpropilenglicol, sorbitol, sorbita o sus mezclas. Según la invención, en el presente hidrogel se utiliza glicerina como poliol.

30 Si al hidrogel se le añade un poliol, entonces este hidrogel comprende con respecto al peso total del hidrogel al menos el 50% en peso de agua, el 5-30% en peso de poliol, el 0,5-10% en peso de polisacárido formador de gel, el 0,05-6,0% en peso de derivado de ácido acrílico y el 0,001-4,0% en peso de mezcla de electrolitos. En particular, el hidrogel presenta al menos el 50% en peso de agua, el 10-30% en peso de poliol, el 1-6% en peso de polisacárido formador de gel, el 0,5-4,0% en peso de derivado de ácido acrílico y el 0,001-2,0% en peso de mezcla de
35 electrolitos.

Si al hidrogel, en un perfeccionamiento del concepto de la invención, además de un poliol y un primer polisacárido formador de gel, se le añade adicionalmente un segundo polisacárido formador de gel, entonces este hidrogel comprende con respecto al peso total del hidrogel al menos el 50% en peso de agua, el 5-30% en peso de poliol, el 0,5-5% en peso del primer polisacárido formador de gel y el 0,5-5% en peso del segundo polisacárido formador de
40 gel, el 0,05-6,0% en peso de derivado de ácido acrílico y el 0,001-4,0% en peso de mezcla de electrolitos. En particular, el hidrogel presenta entonces al menos el 50% en peso de agua, el 10-30% en peso de poliol, el 0,5-4% en peso del primer polisacárido formador de gel y el 0,5-4% en peso del segundo polisacárido formador de gel, el 0,5-4,0% en peso de derivado de ácido acrílico y el 0,001-2,0% en peso de mezcla de electrolitos.

45 Además del propio hidrogel, la producción de un hidrogel, en particular de un hidrogel descrito anteriormente, también es objeto de la presente invención. A este respecto, el procedimiento según la invención comprende las siguientes etapas de procedimiento:

- 50 a) proporcionar una disolución acuosa que comprende un derivado de ácido acrílico,
- b) añadir una suspensión que comprende al menos un polisacárido en forma de polvo a la disolución proporcionada en a) y
- 55 c) irradiar la composición producida en b) con radiación electromagnética o radiación electrónica o positrónica para ajustar la viscosidad del hidrogel.

Según un perfeccionamiento del procedimiento, la disolución acuosa proporcionada en a) que comprende un derivado de ácido acrílico se ajusta a un valor de pH de entre 5,5 y 7,0. Según un procedimiento especialmente preferido, la suspensión mencionada en b) comprende además un poliol, en particular un poliol líquido. Además,
60 esta suspensión se produce preferiblemente introduciendo con agitación el polisacárido en forma de polvo en un poliol líquido a temperatura ambiente. A este respecto, en particular está previsto producir la suspensión que debe añadirse en b), introduciendo con agitación el al menos un polisacárido en un poliol líquido a temperatura ambiente y ajustando la disolución acuosa mencionada en a) antes de la adición de la suspensión producida en b) a un valor de pH de entre 5,5 y 7,0. Por lo demás está previsto que en particular la disolución acuosa citada en a) comprenda una
65 mezcla de electrolitos, que comprende a su vez al menos dos electrolitos. Además, la irradiación puede realizarse

preferiblemente en particular por medio de radiación β . A este respecto, en particular son ventajosas dosis de 20-35 kGy.

Con ello, además es objeto de la presente invención una composición, que es adecuada para la producción de un hidrogel esterilizado por medio de radiación electromagnética o radiación electrónica o positrónica y comprende al menos un polisacárido formador de gel, un derivado de ácido acrílico y una mezcla de electrolitos que comprende al menos dos electrolitos diferentes y presenta una viscosidad dinámica de como máximo 40.000 mPa s (medida con un reómetro Bohlin tipo CSR - 10, husillo cónico 4° / \varnothing 40 mm, distancia intersticial 100 μ m, medición oscilométrica, T= 22-27°C). Un hidrogel según la invención es adecuado en particular para el tratamiento de heridas comparativamente profundas y puede utilizarse de manera excelente como relleno para heridas. Así, con este hidrogel pueden tratarse, por ejemplo, úlceras cutáneas profundas, que muy frecuentemente son muy húmedas. A este respecto, se impide o al menos se reduce la salida de líquido fuera de la herida y al mismo tiempo mediante la provisión de una mezcla de electrolitos se proporciona un agente de tratamiento de heridas, que promueve la curación de heridas. Además, sin embargo, con el presente Gel también pueden tratarse heridas secas, tal como por ejemplo úlceras venosas secas. A este respecto, el presente hidrogel muestra su capacidad de suministrar líquido a la herida y garantizar la eliminación de sustancias, capas y necrosis no deseadas mediante un desbridamiento cuidadoso. El proceso de curación de heridas se respalda mediante un cierre semioclusivo por medio de un apósito para heridas secundario, tal como por ejemplo un apósito con película, con lo que se impiden contaminaciones no deseadas. Otras categorías de heridas, para las que puede emplearse el gel, comprenden, sin limitarse a ello, úlcera de decúbito de grado I, II, III (úlceras por presión), úlcera venosa (úlceras de pierna, úlcera varicosa), síndrome del pie diabético, úlceras cutáneas, úlceras sangrantes, quemaduras de primer y segundo grado, excoriaciones y heridas crónicas. Con ello, la presente invención también se refiere al uso de un hidrogel, que comprende al menos un polisacárido formador de gel, un derivado de ácido acrílico y una mezcla de electrolitos, presentando la mezcla de electrolitos al menos dos electrolitos diferentes, para la producción de un agente para la curación de heridas, en particular para el tratamiento de úlcera de decúbito de grado I, II, III (úlceras por presión) o úlcera venosa (úlceras de pierna, úlcera varicosa) o síndrome del pie diabético o úlceras cutáneas o úlceras sangrantes o quemaduras de primer y segundo grado o excoriaciones o heridas crónicas.

En una configuración particular de la invención está previsto además que el hidrogel según la invención esté dispuesto en un envase. En particular, a este respecto está previsto que el hidrogel esté envasado de manera estéril en el envase. A este respecto, pueden emplearse envases, tales como por ejemplo recipientes con un cierre roscado, tubos que pueden cerrarse o recipientes para un solo uso, tales como tubo con cierre de seguridad. Sin embargo, también puede estar previsto que el hidrogel esté dispuesto en una jeringa, que se usa como envase primario. En particular, a este respecto está previsto que el hidrogel se encuentre de manera estéril en la jeringa. En una realización especialmente preferida, este hidrogel que se encuentra en un envase primario estéril se encuentra como conjunto listo para usar en el envase adicional junto con material de soporte o de apósito médico y dado el caso medios auxiliares médicos adicionales. A este respecto, también puede estar previsto que tanto el hidrogel en un envase primario como el material de soporte o de apósito médico estén presentes en un envase primario estéril conjuntamente en el envase de conjunto.

Ejemplos:

1) Ejemplos 1 a 4

a) Ejemplo de composición 1 a 4

	Hidrogel 1 *	Hidrogel 2 *	Hidrogel 3	Hidrogel 4
Hidroxietilcelulosa ⁽¹⁾	300 g	300 g	300 g	300 g
Carboximetilcelulosa ⁽²⁾		100 g	100 g	100 g
Poliacrilato ⁽³⁾	70 g	70 g	70 g	70 g
Glicerina ⁽⁴⁾	2000 g	2000 g	2000 g	2000 g
Cloruro de sodio (p.a.)				84 g
Cloruro de calcio dihidratado (p.a.)				3,1 g
Cloruro de potasio (p.a.)				2,9 g
Sosa cáustica 1 N (p.a.)	750 g	750 g	750 g	750 g
Agua, purificada F. Eur.		6780 g		6690 g
Solución de Ringer ⁽⁵⁾	6880 g		6780 g	
Valor de pH ^(A)	6,0	6,0	6,0	6,0
Viscosidad ^(B) / Pa s:				

	Hidrogel 1 *	Hidrogel 2 *	Hidrogel 3	Hidrogel 4
a) no estéril	120	195	190	200
b) estéril ^(U)			27	22
Conductividad ^(C) / $\mu\text{S cm}^{-1}$:				
a) no estéril	7460	1456	8020	10300
b) estéril ^(U)				10733

* hidrogeles no según la invención

(1) Hidroxietilcelulosa (HEC)

Natrosol HX Pharm

(empresa Hercules, Rijswijk - Países Bajos)

(2) Carboximetilcelulosa (CMC)

Blanose 7H4

(empresa Hercules, Rijswijk - Países Bajos)

(3) Poliacrilato

Carbopol 980 NF

(empresa Noveon, Calvert City - EE. UU.)

(4) Glicerina (anhidra)

(empresa DOW Deutschland Inc.)

10 (5) Solución de Ringer:

1000 ml de disolución contienen: 8,60 g de cloruro de sodio (NaCl)
0,30 g de cloruro de potasio (KCl)
0,33 g de cloruro de calcio dihidratado ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)
Resto agua, purificada F. Eur. (H_2O)

15 (A) El valor de pH se determina con un pH-metro tipo CG 841 (empresa Schott - Alemania) equipado con un electrodo de vidrio SenTix 81 (empresa Wissenschaftlich-Technische Werkstätten GmbH, Weilheim - Alemania). Las muestras se han templado hasta 25°C antes de las mediciones y se miden a temperatura ambiente de 25°C.

20 (B) La viscosidad se mide con reómetro Bohlin tipo CSR - 10 (empresa Bohlin Instruments, Mühlacker - Alemania), husillo cónico 4° / \varnothing 40 mm, distancia intersticial 100 μm , medición oscilométrica. Las muestras se han templado hasta 25°C antes de las mediciones y se miden a 25°C.

25 (C) La conductividad se mide con una célula de medición de la conductividad convencional Tetracon 325 (empresa Wissenschaftlich-Technische Werkstätten GmbH, Weilheim - Alemania). Las muestras se han templado hasta 25°C antes de las mediciones y se miden a 22-25°C.

30 (D) Los hidrogeles estériles están esterilizados por medio de esterilización β . La distribución de dosis se encuentra según la disposición de irradiación de los patrones de gel entre 25 y 36 kGy. Para conseguir una distribución de dosis reducida se llenaron las muestras en botes de plástico de 55 ml (diámetro 55 mm, material PP) con 30 g de gel. Como estéril se fijó una irradiación mínima de 25 kGy.

b) Producción de los hidrogeles 1 a 4

35 Los hidrogeles 1 a 4 se han producido todos según las etapas de trabajo expuestas a temperatura ambiente. Para la producción de los hidrogeles se produce en una primera etapa una suspensión a partir de polisacárido en forma de polvo (HEC o una mezcla de HEC y CMC) y glicerina, añadiendo el polisacárido lentamente a glicerina y agitando uniformemente. En una segunda etapa se produce una disolución del poliacrilato. Para ello se añade la cantidad indicada anteriormente de poliacrilato en forma de polvo a la solución de Ringer, a agua o a la disolución de acuosa electrolitos y se agita dos horas. Con la adición de sosa cáustica se ajusta un valor de pH de $\text{pH} = 6$ y se agita dos horas más. A la disolución ajustada a $\text{pH} = 6$ se le añade a continuación muy lentamente con agitación uniforme la suspensión de HEC/glicerina o HCE/CMC/glicerina. Tras la adición se agita al menos dos horas más a temperatura ambiente. Durante la producción puede integrarse aire en el gel. Estas inclusiones pueden eliminarse de nuevo mediante agitación a vacío. Los hidrogeles resultantes se llenan en tubos y se esterilizan por medio de esterilización β . La distribución de dosis se encuentra según la disposición de irradiación de los patrones de gel entre 25 y 36 kGy. Mediante la irradiación se ajusta la viscosidad a aproximadamente 1/10 de la viscosidad del hidrogel no estéril.

c) Descripción de los hidrogeles

50 Los hidrogeles 1 a 4 resultantes (los hidrogeles 1 y 2 no son hidrogeles reivindicados) son hidrogeles amorfos, en general transparentes, que presentan una capacidad de modelado de buena a muy buena. A este respecto, los hidrogeles 3 y 4 muestran en el estado no estéril una alta viscosidad y en el estado estéril una viscosidad menor (aproximadamente 1/10 la de los hidrogeles no estériles). Además, en particular con el hidrogel 1, 3 y 4 puede proporcionarse un hidrogel para el tratamiento de heridas, que para una herida contiene una composición de electrolitos similar a la del suero de la herida. Las variaciones de la conductividad entre el gel no estéril y estéril se encuentran dentro de las tolerancias de medición.

2) Ejemplos 5 a 8

a) Ejemplo de composición 3 y 5 a 8

5 Los hidrogeles 3, 5 a 8 contienen todos la composición indicada en el hidrogel de ejemplo 3 con la diferencia de que como solución de Ringer se usa una solución similar a la solución de Ringer.

	Concentración de las soluciones similares a Ringer ^(E)	Conductividad (no estéril)
Solución de Ringer		16150 $\mu\text{S cm}^{-1}$
Hidrogel 5	x = 0,5	4120 $\mu\text{S cm}^{-1}$
Hidrogel 3	x = 1,0 = solución de Ringer	8020 $\mu\text{S cm}^{-1}$
Hidrogel 6	x = 1,5	11140 $\mu\text{S cm}^{-1}$
Hidrogel 7	x = 2,0	12620 $\mu\text{S cm}^{-1}$
Hidrogel 8	x = 2,5	16370 $\mu\text{S cm}^{-1}$

^(E) 1000 ml de solución de una solución en cada caso similar a Ringer contienen:

- 10 x veces 8,60 g de cloruro de sodio (NaCl)
 x veces 0,30 g de cloruro de potasio (KCl)
 x veces 0,33 g de cloruro de calcio dihidratado ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)
 resto agua, purificada F. Eur. (H_2O)

15 b) Producción de los hidrogeles 5 a 8

Los hidrogeles 5 a 8 se producen de manera análoga a los hidrogeles 1 a 4.

c) Descripción de los hidrogeles

20 Los hidrogeles 3, 5 a 8 contienen todos la composición indicada en el hidrogel de ejemplo 3 con la diferencia de que como solución de Ringer se usa una solución análoga a la solución de Ringer. Estas soluciones se diferencian entre sí únicamente por el contenido en mezcla de electrolitos. Con ello, por ejemplo el hidrogel 7 presenta en comparación con el hidrogel 3 una cantidad doble de mezcla de electrolitos. Las conductividades de los diferentes
 25 geles se diferencian considerablemente. En particular, el hidrogel 3, que contienen solución de Ringer, contiene únicamente una conductividad la mitad de alta que la propia solución de Ringer. Una conductividad análoga a la de una solución de Ringer no se consigue hasta el hidrogel 8. Este hidrogel 8 presenta en comparación con el hidrogel 3 una cantidad 2,5 veces mayor de mezcla de electrolitos. El hidrogel 8 puede denominarse hidrogel isotónico, dado que este hidrogel presenta la misma conductividad que una solución de Ringer isotónica. La medición de la
 30 conductividad tuvo lugar en estado no estéril. El aumento de la conductividad es aproximadamente lineal, como puede deducirse de la Figura 1. Por consiguiente, también puede mostrarse que con una composición una vez establecida puede controlarse la conductividad mediante la variación de la cantidad de electrolitos.

35 Compendio

La presente invención se refiere a un relleno para heridas que comprende un hidrogel así como a su producción y al uso en el tratamiento moderno de heridas. El hidrogel comprende al menos el 50% en peso de agua.

REIVINDICACIONES

- 1.- Relleno para heridas que comprende un hidrogel con un contenido en agua de al menos el 50% en peso con respecto al peso total del hidrogel, comprendiendo el hidrogel
- 5 a) al menos dos polisacáridos formadores de gel diferentes que comprenden hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa,
- 10 b) al menos un derivado de ácido acrílico, siendo el derivado de ácido acrílico un poliacrilato reticulado,
- c) una mezcla de electrolitos, conteniendo la mezcla de electrolitos cloruro de sodio, de potasio y de calcio,
- y
- 15 d) glicerina,
- y correspondiendo la razón en peso de los polisacáridos a) con respecto al derivado de ácido acrílico b) a la razón de desde 20:1 hasta 1:1,
- 20 y presentando el hidrogel un valor de pH de entre 5 y 7.
- 2.- Relleno para heridas según la reivindicación 1, caracterizado porque el hidrogel comprende con respecto al peso total del hidrogel el 0,5 - 5% en peso del primer polisacárido formador de gel, el 0,5 - 5% en peso del segundo polisacárido formador de gel, el 0,05 - 6,0% en peso de derivado de ácido acrílico y el 0,001 - 4,0% en peso de la mezcla de electrolitos.
- 25 3.- Relleno para heridas según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el hidrogel presenta una conductividad de al menos 4000 $\mu\text{S cm}^{-1}$, pudiendo ajustarse la conductividad mediante la mezcla de electrolitos.
- 30 4.- Relleno para heridas según al menos una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el hidrogel comprende solución de Ringer, siendo la solución de Ringer una solución salina isotónica, que contiene cloruro de sodio, cloruro de potasio y cloruro de calcio.
- 35 5.- Relleno para heridas según al menos una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el hidrogel está esterilizado mediante radiación electromagnética o radiación electrónica o positrónica.
- 6.- Relleno para heridas según al menos una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el hidrogel presenta una viscosidad dinámica de desde 5.000 hasta 60.000 mPa s.
- 40 7.- Procedimiento para la producción de un relleno para heridas que comprende un hidrogel, con las siguientes etapas de procedimiento
- a) producir una suspensión a partir de un polisacárido en forma de polvo y glicerina, tratándose en el caso del polisacárido en forma de polvo de una mezcla de hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa, y añadiéndose el polisacárido lentamente a la glicerina y agitándose uniformemente,
- 45 b) proporcionar una disolución acuosa de un poliacrilato, añadiéndose para ello poliacrilato en forma de polvo a una solución de Ringer y agitándose dos horas, ajustar a continuación el valor de pH a pH 6 con la adición de sosa cáustica y agitar durante dos horas más,
- 50 c) añadir la suspensión a la disolución acuosa proporcionada en b), teniendo lugar la adición muy lentamente y con agitación uniforme, después agitar al menos dos horas más a temperatura ambiente y
- d) irradiar la composición producida en c) por medio de esterilización β para ajustar la viscosidad del hidrogel a aproximadamente 1/10 de la viscosidad del hidrogel no estéril, encontrándose la distribución de dosis entre 25 y 36 kGy.
- 55 8.- Uso de un hidrogel según al menos una de las reivindicaciones anteriores, para la producción de un agente para la curación de heridas en particular para el tratamiento de úlcera de decúbito de grado I, II, III (úlceras por presión) o úlcera venosa (úlceras de pierna, úlcera varicosa) o síndrome del pie diabético o úlceras cutáneas o úlceras sangrantes o quemaduras de primer y segundo grado o excoりaciones o heridas crónicas.
- 60

Conductividad en función de las concentraciones de electrolitos

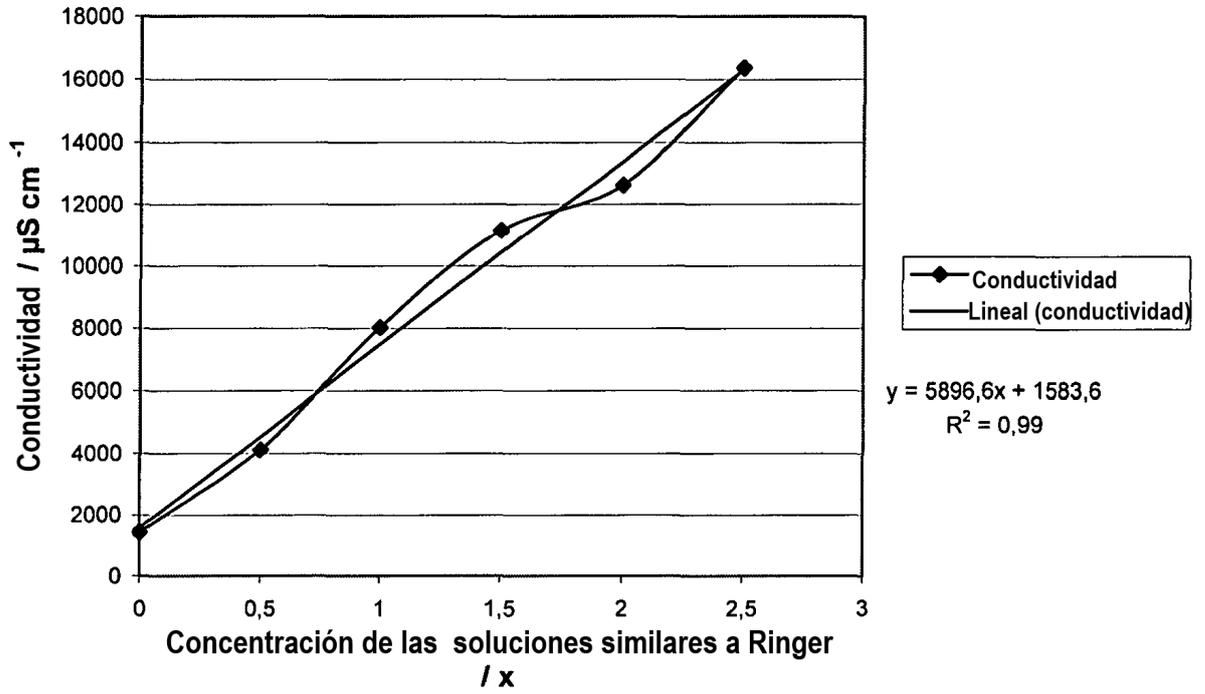


Figura 1