



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 746**

51 Int. Cl.:
A61L 15/44 (2006.01)
A61L 15/22 (2006.01)
A61L 26/00 (2006.01)
A61L 15/00 (2006.01)
A61F 13/02 (2006.01)
A01N 47/44 (2006.01)
A01N 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05823229 .9**
96 Fecha de presentación : **13.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1830896**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **Espumas de poliuretano resistentes a la infección, procedimientos para su fabricación y uso en apósitos provistos de antisépticos.**

30 Prioridad: **21.12.2004 DE 10 2004 061 406**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

73 Titular/es: **Bayer Innovation GmbH
51368 Leverkusen, DE**

72 Inventor/es: **Fugmann, Burkhard y
Dietze, Melita**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 314 746 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).

ES 2 314 746 T3

DESCRIPCIÓN

Espumas de poliuretano resistentes a la infección, procedimientos para su fabricación y uso en apósitos provistos de antisépticos.

5 La presente solicitud se refiere a una espuma de poliuretano resistente a la infección, particularmente a una espuma de poliuretano hidrófila, en la que el antiséptico polihexametilenbiguanida (PHMB) y/o su clorhidrato se presenta en la capa de espuma de PU microparticulado y/o disuelto homogéneamente junto con un superabsorbente, a un procedimiento para su fabricación y a su uso en apósitos.

10 En el campo de la medicina en general, es esencial obtener un control lo mayor posible de infecciones con materiales resistentes a la infección en el contacto de material exógeno con tejidos lesionados o fluidos corporales. Por sus propiedades versátiles y diseño flexible, los materiales poliméricos que están dotados de resistencia a la infección son especialmente adecuados para la producción de dispositivos médicos o coadyuvantes.

15 El documento US 4.479.795 A describe dispositivos médicos de polímeros permeables que contienen sustancias microbicidas liberables que pueden difundirse por la superficie del polímero, particularmente ácidos carboxílicos.

20 El documento US 5.451.424 A describe un procedimiento para la fabricación de dispositivos médicos a partir de una mezcla fundida polimérica homogénea, particularmente poliuretano o copolímero de bloque de poliuretano-siloxano, y clorhexidina.

25 El documento WO 96/22114 A describe un dispositivo médico de poliuretano como material polimérico, en el que se disuelve homogéneamente un agente microbicida, triclosán, hasta un 30% en peso como plastificante. El poliuretano descrito se fabrica mediante el mezclado de una resina de poliuretano con el triclosán.

En el documento GB 2085454 A, se describe el uso de un comonomero microbicida en la fabricación de un polímero de acción correspondiente.

30 No se describe a este respecto un material polimérico microbicida para la fabricación de dispositivos médicos con PHMB como agente microbicida que se presente microparticulado en soportes poliméricos.

35 Las heridas extensas o crónicas tienden con especial facilidad a infectarse. Los apósitos poliméricos equipados con antiséptico deben evitar infecciones fiablemente y de forma dermocompatible y por tanto auxiliar sostenidamente el proceso de curación.

40 El documento WO 03/066116 A1 = US 2003/0149406 A1 describe apósitos poliméricos multicapa de espumas de poliuretano, preferiblemente de HYPOL, a los que pueden incorporarse sustancias de acción terapéutica. Al menos una de las capas es a este respecto un hidrogel que cubre la herida. El principio activo o los principios activos están dispersados en el portador polimérico distribuidos o encerrados en micelas. La liberación del producto terapéutico de las micelas está limitada a las micelas en la cercanía de la superficie.

45 El documento US 2004/0018227 A1 describe apósitos tricapa que están compuestos, entre otros, por una espuma de poliuretano porosa que es capaz de absorber secreción de la herida mediante un efecto físico como una esponja. La masa de poliuretano puede contener sustancias antibacterianas y factores de crecimiento. No se mencionan superabsorbentes como componentes higroscópicos, al igual que no se dan ejemplos de cómo pueden incorporarse sustancias antibacterianas o factores de crecimiento al poliuretano.

50 El documento EP 1.175.148 A1 reivindica apósitos poliméricos de espumas de PU en las que la estructura del antiséptico, entre otros también PHMB, está unida por enlace químico covalente a la estructura polimérica. Aquí, por el enlace covalente a la espuma de PU portadora, existe sólo una biodisponibilidad limitada.

55 Los documentos EP 0.106.439 A1 y GB 2.290.031 A1 describen apósitos poliméricos multicapa con una capa intermedia de espuma de poliuretano en la que pueden incorporarse sustancias de acción terapéutica, por ejemplo mediante impregnación, no describiéndose detalladamente cómo se presentan las sustancias de acción terapéutica y en qué medida se ponen a disposición de las heridas a tratar.

60 El documento GB 2.170.713 A1 describe explícitamente esponjas de PU microporosas como apósitos, que se impregnan mediante empapado de una solución antiséptica; aquí se pone a disposición el producto terapéutico sólo temporalmente hasta que el principio activo es lavado, por ejemplo por la secreción de la herida.

El documento WO 02/100450 A1 describe geles de poliuretano que contienen principio activo que opcionalmente se presentan también espumados para aplicación a la piel y/o heridas, que contienen un principio activo presente homogéneamente para administración transdérmica.

65 El documento DD 139942 describe un procedimiento para la fabricación de apósitos de espuma de PU monocapa con efecto antibacteriano u otro terapéutico; sin embargo, se añade siempre aquí una sustancia hidrófila que es distinta del principio activo como, por ejemplo, hidratos de carbono en proporciones de 1-50% u otro agente hidrófilo potenciador de la granulación.

ES 2 314 746 T3

La PHMB se describe en general en la bibliografía como agente de acción antiséptica.

El documento WO 99/40791 A1 describe, por ejemplo, una película insoluble en agua transparente adhesiva antimicrobiana que se aplica sobre superficies y presenta efecto desinfectante tanto a corto como a largo plazo. La película antimicrobiana contiene un polímero de biguanida orgánico así como material metálico antimicrobiano.

El documento US 5869073 A1 describe una composición líquida para el recubrimiento de superficies. Se trata de una solución, dispersión o suspensión de un polímero de biguanida y material metálico antimicrobiano.

Por el uso adicional del material metálico biocida, se vuelve compleja y cara la producción de los apósitos obtenibles a partir de ellos.

Los documentos US 2004/0028722 A1 y WO 02/03899 A1 describen un apósito de celulosa para heridas crónicas que contiene aditivos antimicrobianos, por ejemplo, PHMB. La celulosa tiene la desventaja como vehículo de que se adhiere fácilmente a la herida, lo que complica el cambio de vendaje y puede perjudicar el proceso de curación.

El documento WO 97/05910 A1 describe material de celulosa que contiene una mezcla de PHMB y un polímero aniónico como, por ejemplo, superabsorbente de poli(ácido acrílico). El material descrito se usa en pañales y compresas, no se menciona aplicación en el campo del cuidado de heridas.

El documento US 4643181 A describe un vendaje quirúrgico que contiene un sustrato que está recubierto por una capa adhesiva antimicrobiana. El agente antimicrobiano es PHMB con determinados tamaños de partícula. Sin embargo, la presencia de PHMB en la capa adhesiva no puede excluir la colonización bacteriana del material de vendaje restante.

Igualmente, el documento WO 88/01877 A1 describe un apósito de PU hidrófilo que contiene una capa adhesiva de gel hidrófilo que puede contener también principios activos antimicrobianos. Las capas adhesivas de hidrogel generales tienen sólo una capacidad muy limitada de absorber la secreción de la herida. Puesto que frecuentemente con este fin debe añadirse otra capa de espuma polimérica, se vuelve compleja y cara la producción de apósitos.

Existe por tanto el objetivo, a partir del estado de la técnica, de fabricar un material polimérico microbicida adecuado para aplicaciones médicas, particularmente para la fabricación de apósitos, que garantice una biodisponibilidad óptima y de larga duración del antiséptico, que pueda absorber secreción de la herida en exceso, que posibilite un intercambio de aire y humedad y que sea fácil y barato de producir.

Son por tanto objeto de la invención geles de poliuretano hidrófilos celulares que contienen PHMB o clorhidrato de HUB, así como un superabsorbente, caracterizados porque la PHMB y/o el clorhidrato de PHMB se presentan distribuidos en micropartículas y/o disueltos homogéneamente en el gel de poliuretano.

Se entiende por gel de poliuretano celular, por ejemplo, una espuma de gel de poliuretano que debe ser de celdas cerradas o abiertas, preferiblemente de celdas abiertas. Los tamaños de poro de la espuma oscilan en general entre 10 y 2.000 μm , preferiblemente entre 50 y 500 μm .

Por distribución en micropartículas, se entiende según la invención una distribución predominantemente uniforme de sustancia dispersada finamente molida o micronizada en el material de soporte. El tamaño de partícula se encuentra a este respecto en general a una magnitud de 0,5 a 50 μm , preferiblemente se utilizan partículas de 1 a 5 μm .

La distribución en micropartículas predominantemente homogénea o solución de PHMB o de clorhidrato de PHMB en el material de soporte según la invención en presencia del superabsorbente causa una alta capacidad de absorción de líquido, particularmente de exudado, con un efecto microbicida simultáneo que aparece inmediatamente y/o se mantiene durante un intervalo de 1 a 30 días, preferiblemente 2 a 15 días, con especial preferencia 5 a 7 días. La capacidad de absorción de líquido se encuentra en general, también dependiendo en gran medida de su composición, en el intervalo de 1 a 15 veces, preferiblemente de 2 a 10 veces, del peso del gel de poliuretano según la invención.

En el uso de la espuma de gel de poliuretano según la invención como apósito, es característico que la secreción de la herida que contiene patógenos se absorba en la masa de espuma de poliuretano y no vuelva a liberarse a la herida, lo que tiene como consecuencia un claro aumento del efecto en el combate de patógenos frente al estado de la técnica a concentraciones sorprendentemente bajas de microbicidas en material de soporte con un amplio espectro patógeno.

El uso de la espuma de gel de poliuretano según la invención en un apósito tiene la ventaja de posibilitar un efecto inmediato y además un efecto a largo plazo durante varios días de reproducción de tejidos sin que ésta se haya comprometido por frecuentes cambios de vendaje. En combinación con el medio húmedo ideal que, mediante la combinación de estructura de espuma del portador gel de poliuretano con el efecto absorbente del superabsorbente consigue la absorción de exudado, causa ésta un buen entorno de herida. Mediante la retención y muerte de los patógenos en la espuma de poliuretano, se protege la herida exitosamente de reinfección. Mediante la posible adición de uno o varios principios activos adicionales y/o mediante la adición de enzimas, factores de crecimiento o también implantes celulares, como células de piel o células madre, que pueden estar contenidos también opcionalmente en capas adicionales de un apósito, es concebible un aumento adicional del éxito de curación. El bienestar del paciente aumenta por el material

ES 2 314 746 T3

de espuma de poliuretano elástico hidrófilo eudérmico y/o por los anestésicos locales contenidos adicionalmente en el material de soporte para el alivio del dolor. Mediante la estructura de espuma del vendaje, se consigue un aislamiento térmico de la herida.

5 Como material polimérico, son especialmente adecuados por un lado geles de espuma de poliuretano hidrófilos constituidos por isocianatos no aromáticos de

a) polioléteres que presentan 2 a 6 grupos hidroxilo con índices de OH de 20 a 112 y un contenido de óxido de etileno (OE) $\geq 10\%$ en peso;

10

b) antioxidantes;

c) catalizadores;

15

d) hexametildiisocianato o un hexametildiisocianato modificado;

e) principios activos antimicrobianos;

20

f) superabsorbentes;

g) agentes espumantes;

25 en los que el producto de las funcionalidades de los componentes formadores de poliuretano a) y d) es al menos de 5,2, la cantidad de catalizador c) asciende a 0,005 a 0,5% en peso referido al poliol a), la cantidad de antioxidantes b) asciende al menos a 0,1% en peso referido al poliol a) y se selecciona una relación de grupos NCO libres del componente d) a grupos OH libres del componente a) (índice de isocianato/100) en el intervalo de 0,30 a 0,70, y la cantidad de principio activo e) asciende a 0,0001 a 25% en peso, preferiblemente a 0,001 a 5% en peso, con especial preferencia a 0,01-1% en peso, referido al poliol

30 a) El índice de isocianato (K, relación de los grupos NCO libres utilizados en la reacción a los grupos OH libres $\times 100$) de las masas de gel de poliuretano se encuentra, según la funcionalidad de los componentes isocianato (F_i) y poliol (F_p) utilizados, en el intervalo de 30 a 70, preferiblemente en el intervalo de 45 a 60. El índice de isocianato necesario para la formación de gel puede evaluarse muy fácilmente mediante la siguiente fórmula:

35

$$K \approx \frac{F_i}{F_p \cdot (F_i - 1)} \times 100$$

40 Según la adhesividad y elasticidad objetivo del gel, el índice de isocianato a emplear realmente puede desviarse hasta $\pm 20\%$ del valor calculado. La cantidad de superabsorbente f) asciende a 0,1-50% en peso, preferiblemente 2-30% en peso, con especial preferencia 25-29% en peso, referido a la suma de los componentes formadores de poliuretano a) y d).

45 Los polioléteres a) según la invención son conocidos como tales y se fabrican, por ejemplo, mediante polimerización de epóxidos como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o tetrahidrofurano consigo mismos o mediante la adición de estos epóxidos, preferiblemente de óxido de etileno y óxido de propileno, eventualmente mezclados entre sí o separados consecutivamente, a componentes iniciadores con al menos dos átomos de hidrógeno reactivos, como agua, etilenglicol, propilenglicol, dietilenglicol, dipropilenglicol, glicerina, trimetilolpropano, pentaeritrita, sorbita o sacarosa. Se indican representantes de los compuestos polihidroxílicos de alto peso molecular a 50 emplear citados, por ejemplo, en "High Polymers", Vol. XVI, "Polyurethanes, Chemistry and Technology" (Saunders-Frisch, Interscience Publishers, Nueva York, vol. 1, 1962, pág. 32-34). Según la invención, se utilizan preferiblemente polioléteres que presentan 3 a 4, con especial preferencia 4 grupos hidroxilo, con un índice de OH en el intervalo de 20-112, preferiblemente 30-56. El contenido de óxido de etileno se encuentra en los polioléteres utilizados según la invención preferiblemente $\geq 20\%$ en peso.

55

60 Como componentes isocianato d), se añaden hexametildiisocianato monomérico o trimerizado o hexametildiisocianato modificado con grupos biuret, uretdiona, alofanato o mediante prepolimerización con polioléteres o mezclas de polioléteres basados en componentes iniciadores conocidos con al menos 2 átomos de H reactivos y epóxidos, como óxido de etileno u óxido de propileno de un índice de OH ≤ 850 , preferiblemente de 100 a 600. Se prefiere el uso de hexametildiisocianato modificado particularmente mediante prepolimerización con polioléteres de índice de OH de 200 a 660, cuyo contenido residual de hexametildiisocianato monomérico se encuentra por debajo de 0,5% en peso.

65 Como catalizadores c), se tienen en cuenta los activos para la reacción entre grupos hidroxilo e isocianato, preferiblemente los utilizados como conocidos en general en la química del poliuretano. Se usan, por ejemplo, aminas terciarias como trietilamina, *N*-tetrametiletildiamina, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, *N,N*-dimetilbencilamina, *N*-metil-*N'*-dimetilaminoetilpiperazina, pentametildietilentriamina o también las bases de Mannich conocidas como catalizadores de aminas secundarias, como de dimetilamina y aldehídos (formaldehído) o cetonas (acetona) y fenoles, o silaminas

ES 2 314 746 T3

con enlaces C-Si como 2,2,4-trimetil-2-silamorfolina y 1,3-dietilaminometiltetrametildisiloxano. Además, se tienen en cuenta también compuestos organometálicos, particularmente compuestos de estaño como acetato de estaño (II), etilhexoato de estaño (II), compuestos de estaño (IV) como, por ejemplo, dicloruro de dibutilestaño, dilaurato de dibutilestaño, maleato de dibutilestaño, carboxilatos de bismuto (III) solubles en los polioléteres a) anhidros basados en ácidos carboxílicos lineales, ramificados, saturados o insaturados de 2 a 18, preferiblemente 6 a 18 átomos de C. Se prefieren sales de Bi (III) de ácidos carboxílicos saturados ramificados con grupos carboxilo terciarios como ácido 2,2-dimetiloctanoico (por ejemplo, ácidos versáticos, Shell). Son bien adecuados preparados de estas sales de Bi (III) con proporciones en exceso de estos ácidos carboxílicos. Se prueba relevante una solución de 1 mol de sal de Bi (III) de ácido versático 10 (ácido 2,2-dimetiloctanoico) a un exceso de 3 mol de este ácido con un contenido de Bi de aprox. 17% (neodecanoato de Bi (III), Coscat 83 de la compañía Brenntag NV). Se describen catalizadores adecuados adicionales en el documento DE-OS 2.920.501 en las páginas 29, línea 5 a página 31, línea 25.

Se utilizan como catalizadores preferiblemente en cantidades de 0,03 a 0,2% en peso referidas al poliol a).

Se tienen en cuenta como antioxidantes b) para los geles de poliuretano según la invención particularmente estabilizantes fenólicos con impedimento estérico como BHT (2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol), Vulkanox BKF (2,2'-metilbis-(6-*tert*-butil-4-metilfenol) (Lanxess), Irganox 1010 (tetraquis-[3-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil)propionato] de pentaeritritilo), Irganox 1076 (3-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil)propionato de octadecilo) (Ciba Specialty Chemicals) o tocoferol (vitamina E). Se prefiere utilizar aquellos de tipo α -tocoferol. Se citan estabilizadores adicionales, por ejemplo, en Ullmann (5ª edición, Vol. A3, pág. 91-111; Vol. A20, pág. 461-479; Vol. A23, pág. 381-391). Las propiedades de estabilización de los estabilizantes fenólicos pueden mejorarse más mediante la adición de sulfuros o disulfuros orgánicos sustituidos como, por ejemplo, Irganox PS800 (éster dilaurílico del ácido 3,3'-tiopropiónico) o disulfuro de dioctildidecilo. Son también posibles combinaciones de los tipos fenólicos entre sí.

Los antioxidantes se utilizan preferiblemente en cantidades de 0,1 a 2,0% en peso, particularmente 0,15 a 0,5% en peso referidas al poliol a). En las mezclas de antioxidación como se mencionan anteriormente, se utilizan preferiblemente los antioxidantes en cantidades de 0,05 a 0,5% en peso por sustancia individual, referidas al poliol a).

Como principios activos e), se utilizan para las espumas de gel de poliuretano según la invención al menos un antiséptico, preferiblemente a este respecto polihexametilenbiguanida (PHMB) o sus sales, con especial preferencia el clorhidrato de PHMB, pero también adicionalmente otros principios activos del grupo de antibióticos de amplio espectro, principios activos antivíricos, principios activos antifúngicos, péptidos antipatógenos, anestésicos locales, principios activos antisépticos, hemostáticos, curadores de heridas, inmunomoduladores, potenciadores de la granulocitosis o activos sobre el sistema nervioso central, de enzimas, ante todo aquellas con efecto antibacteriano, por ejemplo, lisozima, papaína, tripsina, bactilisina, glucosaoxidasa), de factores de crecimiento, ante todo factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante alfa/beta (TGF), factor de crecimiento similar a insulina (IGF, ILGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado de la sangre (BDGF), factor de crecimiento tisular o factores similares al del crecimiento y amelogenina (GAF) o implantes celulares de células de piel o células madre individualmente o en combinación.

Del grupo de los antibióticos de amplio espectro son particularmente adecuados fosfomicina, gentamicina o mupirocina, así como ácidos quinoloncarboxílicos antibacterianos, del grupo de principios activos antivíricos los virustáticos análogos de nucleósido como aciclovir, ganciclovir, vidarabina, zidovudina o también foscarnet, entre los principios activos antifúngicos particularmente los antimicóticos de azol como fluconazol, clotrimazol o itraconazol y las alilaminas como terbinafina o morfina como amorfolina o polienos como natamicina, entre los péptidos antipatógenos, por ejemplo, lisozima, y los anestésicos locales, por ejemplo, lidocaína, bupivacaína o procaína. Se prefiere muy especialmente utilizar clorhidrato de polihexametilenbiguanida sola.

Son superabsorbentes f) sales absorbentes de agua conocidas de poliácridatos y sus copolímeros, particularmente las sales de sodio y potasio. Pueden ser no reticuladas o reticuladas y son también obtenibles como productos comerciales. Particularmente, son adecuados aquellos productos como se dan a conocer en el documento DE 3.713.601 A1 y también superabsorbentes de nueva generación con sólo proporciones bajas de agua secable y alta capacidad de hinchamiento a presión. Son productos especialmente preferidos polimerizados débilmente reticulados basados en ácido acrílico/acrilato de sodio. Estos son obtenibles como Favor T (Degussa AG). Son igualmente adecuados absorbentes adicionales, por ejemplo, carboximetilcelulosa y karaya.

Pueden utilizarse como agentes espumantes g) los agentes espumantes corrientes en la química del poliuretano. Se cuentan entre ellos, por ejemplo, dióxido de carbono producido químicamente *in situ* como producto de reacción de isocianato con agua o agentes de expansión anhidros de acción física como líquidos de bajo punto de ebullición, por ejemplo, FKW 113, HFCKW 22 o n- e isopentano, ciclopentano, butano y hexano. Se describen otros, por ejemplo, en Becker/Braun, "Kunststoff-Handbuch", vol. 7, "Polyurethane", 3ª ed., Carl Hanser Verlag Múnich-Viena, 1993, pág. 115-118. Sin embargo, son particularmente adecuados gases inertes para la espumación de los poliuretanos según la invención. Se incorporan a este respecto gases como, por ejemplo, nitrógeno, gases nobles o dióxido de carbono sin adición de agua con la ayuda de la técnica de mezclado de poliuretano comercial.

El grado de espumación puede variarse en amplios límites mediante las cantidades incluidas de agente espumante.

ES 2 314 746 T3

Las masas de gel de poliuretano según la invención se fabrican según procedimientos habituales, como se describen por ejemplo en Becker/Braun, "Kunststoff-Handbuch", vol. 7, "Polyurethane", 3ª ed., Carl-Hauser Verlag Munich-Viena, 1993 pág. 139 y siguientes. Para la práctica de la reacción, puede procederse también distintamente de como allí se describe. Preferiblemente, se toman 1-10% de la cantidad total de polioliol a) que contiene antioxidantes b) y se disuelve o distribuye en la misma el catalizador, lo que se designa aquí como mezcla A). La cantidad residual de polioliol a) se mezcla con los componentes principio(s) activo(s) e) y superabsorbente f) para la mezcla B). La reacción puede llevarse a cabo ahora mezclando en primer lugar las mezclas A) y B) y después la mezcla de isocianato; aquí se añade el hexametildiiisocianato eventualmente modificado d). A este respecto, se espuman los geles de poliuretano hidrófilos según la invención en la reacción mediante la adición inmediata del agente espumador g) en forma de gas o líquido, reduciéndose la densidad del gel espumado hasta 1/6 de la densidad de partida de la masa de gel y aumenta correspondientemente el volumen. Pueden combinarse también todos los componentes A), B), d) y g) simultáneamente. En caso de usar líquidos de bajo punto de ebullición, se mezclan estos preferiblemente con los componentes A), B) o d). Se encuentra una descripción análogamente transferible en el documento WO 94/07935 A1 página 19 línea 9 a página 22 línea 18.

Además, se utilizan preferiblemente espumas de gel de poliuretano hidrófilas que están compuestas por un gel de poliuretano que es autoadhesivo o como alternativa elástico no adherente y que contiene

(A) 25-62 o como alternativa 15-62% en peso, preferiblemente 30-60 o como alternativa 20-57% en peso, con especial preferencia 40-57 o como alternativa 25-47% en peso, referido a la suma de (A) y (B), de un poliuretano reticulado covalentemente como matriz de alto peso molecular y

(B) 75-38 o como alternativa 85-38% en peso, preferiblemente 70-40 o como alternativa 80-43% en peso, con especial preferencia 60-43 o como alternativa 75-53% en peso, referido a la suma de (A) y (B), de uno o varios compuestos polihidroxílicos fijados a la matriz mediante fuerzas de valencia secundaria de un peso molecular medio entre 1.000 y 12.000, preferiblemente entre 1.500 y 8.000, con especial preferencia entre 2.000 y 6.000, y un índice de OH medio entre 20 y 112, preferiblemente entre 25 y 84, con especial preferencia entre 28 y 56, como agente de dispersión líquido, estando el agente de dispersión esencialmente exento de compuestos hidroxílicos con un peso molecular inferior a 800, preferiblemente inferior a 1.000, con especial preferencia inferior a 1.500, así como

(C) 0,00001 a 25% en peso, preferiblemente 0,001 a 5% en peso, con especial preferencia 0,001-2,5%, referido a la suma de (A) y (B), de principio activo, preferiblemente polihexametilenbiguanida, con especial preferencia su clorhidrato, y eventualmente uno o varios principios activos adicionales, así como

(D) 0,1 a 50% en peso, preferiblemente 2-30% en peso, con especial preferencia 25-29% en peso, referido a la suma de (A) y (B), de superabsorbente

(E) 0,01 a 10% en peso, referido a la suma de (A) y (B) de agente espumante, así como eventualmente

(F) 0 a 100% en peso, referido a la suma de (A) y (B), de cargas y/o aditivos,
y que es obtenible mediante la reacción de una mezcla de

I) uno o varios poliisocianatos,

II) uno o varios compuestos polihidroxílicos de un peso molecular medio entre 1.000 y 12.000 y un índice de OH medio entre 20 y 112,

III) uno o varios principios activos antimicrobianos,

IV) uno o varios materiales absorbentes de agua,

V) un agente espumante líquido o gaseoso a temperatura ambiente, así como eventualmente

VI) catalizadores y acelerantes para la reacción entre grupos isocianato e hidroxilo, así como eventualmente

VII) cargas y aditivos en sí conocidos por la química del poliuretano,

estando la mezcla esencialmente exenta de compuestos hidroxílicos de un peso molecular inferior a 800, la funcionalidad media de los poliisocianatos (F_i) se encuentra preferiblemente entre 2 y 4, la funcionalidad media del compuesto polihidroxílico (F_p) asciende a entre 3 y 6, y el índice de isocianato (K) de la fórmula enumerada

$$K = \frac{300 \pm X}{(F_i \cdot F_p) - 1} + 7$$

en la que $X \leq 120$, preferiblemente $X \leq 100$, con especial preferencia $X \leq 90$ y el índice K se encuentra en valores entre 50 y 70, entendiéndose los valores medios dados de peso molecular e índice de OH como medias numéricas.

ES 2 314 746 T3

Los geles de poliuretano pueden prepararse a partir de compuestos de partida en sí conocidos por la química del poliuretano según procedimientos en sí conocidos, como se describen, por ejemplo, en los documentos DE 3.103.499 A1, DE 3.103.500 A1 y EP 0.147.588 A1. Sin embargo, es esencial que, en la elección de los componentes constituyentes para la diferenciación de las propiedades de los geles deseados, se mantengan las condiciones definidas anteriormente, por tanto se obtienen por un lado geles elásticos no adhesivos o como alternativa geles autoadhesivos.

Son compuestos polihidroxílicos preferidos los polioléteres como los citados detalladamente en las publicaciones para información de solicitud de patente anteriormente citadas.

Son adecuados como componentes poliisocianato I) tanto isocianatos (ciclo)alifáticos como aromáticos. Son poliisocianatos (ciclo)alifáticos preferidos 1,6-hexametilendiisocianato así como sus biuretes y trimerizados o tipos difenilmetanodiisocianato hidrogenado ("MDI"). Son poliisocianatos aromáticos preferidos aquellos que se obtienen mediante destilación como mezclas de MDI de isómeros 4,4' y 2,4' o 4,4'-MDI, así como de tipos tolulendiisocianato ("TDI"). Los tipos TDI pueden contener también proporciones polifuncionales a causa de modificaciones como biuretización o trimerización. Los diisocianatos que caracterizan los poliisocianatos pueden seleccionarse particularmente, por ejemplo, del grupo de diisocianatos aromáticos o alifáticos no modificados o también de productos modificados formados mediante prepolimerización con aminas, polioles o polioléteres.

Como compuestos polihidroxílicos II), se utilizan las sustancias dadas anteriormente en la descripción de los geles de espuma de poliuretano constituidos por isocianatos no aromáticos para a).

Como principio activo III), se utilizan las sustancias preferidas y especialmente preferidas dadas anteriormente en la descripción de los geles de espuma de poliuretano constituidos por isocianatos no aromáticos para e). Con muy especial preferencia, se utiliza clorhidrato de polihexametilenbiguanida solo.

Como materiales absorbentes de agua IV), se utilizan preferiblemente los superabsorbentes citados anteriormente en la descripción de geles de espuma de poliuretano constituidos por isocianatos no aromáticos para f), y preferiblemente los allí preferidos.

Como agente espumante IV), se utilizan los agentes espumantes corrientes en la química del poliuretano dados anteriormente en la descripción de geles de espuma de poliuretano constituidos por isocianatos no aromáticos para g). Según las propiedades, están éstos contenidos disueltos en espuma de poliuretano lista.

Como catalizadores y acelerantes VI) para la reacción entre grupos isocianato e hidroxilo, se utilizan eventualmente las sustancias dadas anteriormente en la descripción de los geles de espuma de poliuretano constituidos por isocianatos no aromáticos para c).

Como cargas y aditivos VII), se usan aditivos en sí conocidos por la química del poliuretano. Se entienden como tales eventualmente los antioxidantes dados anteriormente en la descripción de los geles de espuma de poliuretano constituidos por isocianatos no aromáticos. Según la invención, pueden añadirse a las masas de gel de espuma hidrófilas cargas, colorantes, pigmentos metálicos, espesantes, sustancias tensioactivas, extensores, resinas, etc., preferiblemente hasta 100% en peso referido al peso total del gel. Como cargas inorgánicas, se citan particularmente polvos como óxido de cinc, dióxido de titanio, barita, creta, yeso, kieserita, sosa, óxido de cerio, arena de cuarzo, caolín, hollín y microesferas huecas, así como fibras cortas como fibras de vidrio de 0,1-1 mm de longitud. Se indican particularmente como cargas orgánicas polvos basados en poliestireno, poli(cloruro de vinilo), urea-formaldehído y polihidrazodicarbonamida, polvos hinchables y fibras con una longitud de fibra < 0,01 mm, por ejemplo, fibras basadas en poli(ácido acrílico) y sus sales u otros como se citan, por ejemplo, en "Absorbent Polymer Technology" (Brannon-Peppas, Harland, Elsevier, Amsterdam-Oxford-Nueva York-Tokio, 1990, pág. 9-22), así como materiales utilizados como fibras textiles como, por ejemplo, fibras de poliéster o poliamida. Como colorantes o pigmentos coloreados, ha de entenderse particularmente aquellos que se utilizan en alimentos, envases o cosméticos, como pigmentos de óxido de hierro u óxido de cromo, pigmentos de ftalocianina o de base monoazoica. Como sustancias tensioactivas se citan, por ejemplo, polvo de celulosa, carbón activo y preparados de sílice.

Para la modificación de las propiedades de adhesión de los geles, pueden utilizarse eventualmente aditivos de agentes extensores y resinas, a saber, compuestos vinílicos poliméricos, poliacrilatos y otros copolímeros habituales en la técnica de los adhesivos o también agentes adhesivos basados en sustancias naturales con un contenido de hasta un 10% en peso referido a la masa de gel.

Las masas de gel de poliuretano según la invención se fabrican según procedimientos habituales como se describen, por ejemplo, en BeckerBraun, "Kunststoff-Handbuch", vol. 7, "Polyurethane", 3ª ed., Carl-Hauser Verlag Munich, Viena, 1993, pág. 139 y siguientes. Para la práctica de la reacción, pueden procederse también de forma distinta a como allí se describe y utilizarse distintas máquinas.

Las masas de espuma de poliuretano según la invención pueden usarse en general para la preparación de dispositivos médicos, particularmente de cuerpos de moldeo y capas adhesivas, preferiblemente de productos que tienen contacto con tejidos humanos y animales, como con piel y mucosas, o con heridas abiertas o con fluidos y secreciones corporales como, por ejemplo saliva, sangre, exudados, orina, heces o sudor. Los materiales son también adecuados para la adhesión y fijación a la piel.

ES 2 314 746 T3

Se prefiere el uso de masas de gel de espuma de poliuretano según la invención en el campo del cuidado de heridas, particularmente como capa elástica débil o fuertemente autoadhesiva o también elástica no adhesiva de al menos una capa, utilizadas como emplasto, vendajes de primeros auxilios, como apósitos para heridas extensas o crónicas, por ejemplo, quemaduras, o para la adhesión de productos del cuidado de heridas sobre la superficie corporal.

5 Sirven adicionalmente para la absorción de sangre o secreción de la herida, así como acolchamiento y aislamiento térmico. Son campos de aplicación adicionales, por ejemplo, artículos ortopédicos, artículos de higiene y cosmética o cubiertas y soportes fuertemente absorbentes de humedad, hinchables y acolchados, por ejemplo, plantillas de zapato, eventualmente también como masas de relleno distribuidoras de presión para cojines o elementos de acolchamiento.

10 El polímero según la invención y su uso en apósitos posibilitan, por ejemplo, las siguientes ventajas:

- combate de infección microbiana de la herida y reducción de la reinfección;
- absorción y adhesión irreversible de a secreción de la herida y por tanto apoyo al proceso de curación;
- 15 - muerte de las bacterias absorbidas en la espuma con el exudado;
- dermatocompatibilidad del material poliuretano;
- 20 - el frecuente cambio de apósitos (habitualmente aquí: varias veces al día) se hace superfluo, posibilita una permanencia sobre la herida de al menos 3 a 5 días, así puede formarse mejor nuevo tejido dérmico sin interrupciones;
- aislamiento térmico de la herida;
- 25 - pueden introducirse en el polímero principios activos adicionales como antibióticos para secundar el combate de bacterias o anestésicos locales para el combate del dolor y liberarlos del mismo lentamente de forma continua;
- 30 - eventualmente, aceleración de la curación de heridas mediante enzimas, factores de crecimiento e implantes celulares (por ejemplo, células madre).

Los apósitos listos concebibles a partir de polímero según la invención están compuestos al menos por una espuma de poliuretano resistente a la infección que contiene un antiséptico, preferiblemente PHMB y superabsorbente, eventualmente autoadhesiva, que eventualmente se pone en contacto directamente con la herida, así como opcionalmente una capa adhesiva adicional para la fijación del apósito sobre la piel, así como opcionalmente un recubrimiento de película polimérica permeable al aire y a la humedad desde fuera, por ejemplo de poliuretano, para protección mecánica y manejo del apósito, así como la protección de la espuma de poliuretano según la invención frente a humedad y microorganismos que penetran desde fuera.

La capa adhesiva opcional para la fijación de la espuma de poliuretano resistente a la infección puede estar dotada a su vez opcionalmente de sustancias antimicrobianas, preferiblemente PHMB o analgésicas. La espuma de poliuretano para heridas según la invención puede recubrirse eventualmente con una capa de distintos materiales como, por ejemplo, colágeno, alginatos, hidrocoloides, hidrogeles, hidrofibras, una capa de celulosa, una capa permeable de

45 silicona, un polímero sintético (poliuretano) o polímeros de fibra de gel de sílice inorgánico, que a su vez pueden contener sustancias potenciadoras de la curación, analgésicas, antisépticas, antibióticas, enzimas, factores de crecimiento o células. Los materiales dejan pasar la humedad a la espuma de poliuretano según la invención. Esta capa adicional puede contener igualmente PHMB, por ejemplo como la espuma absorbente de exudado, que es capaz de combatir las bacterias en contacto directo con la herida y proporciona el inicio acelerado del efecto mediado por la espuma de poliuretano según la invención. Esta capa adicional puede servir como superficie especialmente eudérmica atraumática de la espuma de poliuretano según la invención si la herida es especialmente sensible.

La disposición descrita de distintas capas en el apósito puede envasarse de forma estéril en un material en forma de película, abriéndose el envase inmediatamente antes del consumo.

55 La constitución de dichos apósitos es conocida en general y se describe, por ejemplo, en el documento WO 02/100450 A1 y allí se representa en las figuras 1 a 6.

Se prefieren, se prefieren especialmente o se prefieren muy especialmente formas de realización que hacen uso de los parámetros, compuestos, definiciones e ilustraciones preferidos, especialmente preferidos o muy especialmente preferidos.

Las definiciones, parámetros, compuestos e ilustraciones indicados en general o indicados en intervalos preferidos en la descripción pueden combinarse sin embargo a voluntad, a saber, entre los intervalos e intervalos preferidos

65 respectivos.

El siguiente ejemplo ilustrará detalladamente la invención, pero sin limitar ésta.

ES 2 314 746 T3

Ejemplo

Ejemplo 1

5 Se disponen en un vaso de cartón 64,22 g de Levagel® SN 100 [Bayer MaterialScience AG, poliol-copolímero de
óxido de propileno y óxido de etileno (OE), iniciador pentaeritrita, bloque terminal de óxido de etileno, índice de OH
4, peso molecular medio 6.400, contenido de OE 20% en peso, estabilizado con 0,5% en peso de 2,6-di-*tert*-butil-
4-metilfenol (BHT)], se añaden 27,52 g de FAVOR®-PAC 230 (Degussa AG, superabsorbente basado en poli(ácido
10 acrílico), sal de un copolímero de poli(ácido acrílico)/polialcohol injertado reticulado) y 1,00 g de clorhidrato de
PHMB, que se había secado posteriormente antes en cámara de vacío a 80°C, y se agita. Se añade a ello una solución
preparada inmediatamente antes de 0,055 g de laurato de dibutilestano en 2,70 g de Levagel® SN 100 y se agita bien.
Por último, se añaden 5,505 g de Desmodur® E 305 (Bayer MaterialScience AG, prepolímero de terminación NCO
15 basado en 7 mol de hexametilendiisocianato y 1 mol de óxido de propileno de peso molecular medio 400 g/mol,
contenido de NCO de aprox. 12,3-13,3% en peso) y 5 g de isopentano, se agita durante 1 min y se vierte la masa en
una bandeja de teflón. Se obtiene una espuma pegajosa amarilla pálida.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Gel de poliuretano hidrófilo celular que contiene polihexametilenbiguanida, PHMB y/o su clorhidrato como agente de acción antiséptica, **caracterizado** porque el agente de acción antiséptica se presenta en el gel de poliuretano distribuido en micropartículas y/o disuelto homogéneamente junto con un superabsorbente.

10 2. Poliuretano hidrófilo celular según la reivindicación 1, **caracterizado** porque puede utilizarse adicionalmente al menos un agente de acción terapéutica adicional del grupo de antibióticos de amplio espectro, de principios activos antimicrobianos, de principios activos antifúngicos, de péptidos antipatógenos, de anestésicos locales, de principios activos antisépticos, hemostáticos, curadores de heridas, inmunomoduladores, potenciadores de la granulación o de acción sobre el sistema nervioso central, individualmente o en combinación.

15 3. Procedimiento para la fabricación del poliuretano hidrófilo celular según una de las reivindicaciones 1-2 mediante la reacción de monómeros y agentes de espumación en presencia de los principios activos deseados, **caracterizado** porque se incorpora al menos un principio activo a la mezcla de monómeros ya antes de la polimerización.

20 4. Uso del poliuretano hidrófilo celular según una de las reivindicaciones 1-2 para la fabricación de dispositivos médicos.

25 5. Uso del poliuretano hidrófilo celular según una de las reivindicaciones 1-2 para la fabricación de un apósito al menos de una capa.

30 6. Uso del poliuretano hidrófilo celular según una de las reivindicaciones 1-2 para la fabricación de un apósito para heridas extensas o crónicas.

35 7. Apósito que contiene al menos un poliuretano hidrófilo celular según una de las reivindicaciones 1-2.

40

45

50

55

60

65