

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. Februar 2007 (08.02.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/014672 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61L 26/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/007308

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Juli 2006 (25.07.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 035 879.9 30. Juli 2005 (30.07.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): PAUL HARTMANN AG [DE/DE]; Paul-Hartmann-
Str. 12, 89522 Heidenheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GEIGER, Ralph
[DE/DE]; Ederweg 10, 34587 Felsberg (DE). GARRI-
GOS SISTARE, Gema [ES/US]; 207 W 3rd Ave Apt 21,
Tallahassee, FL 32303 (US). EFFING, Jochem [DE/DE];
Haingraben 18c, 65779 Kelkheim-Fischbach (DE).

(74) Anwalt: OLTMANN, Eckhard; Paul Hartmann AG, Zen-
trales Patentwesen, Paul-Hartmann-Strasse 12, 89522 Hei-
denheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: HYDROGEL

(54) Bezeichnung: HYDROGEL

(57) Abstract: The invention relates to a hydrogel as well as to the production thereof and to its use in modern wound treatment. The hydrogel comprises at least 50 % by weight of water, at least one gel-forming polysaccharide, at least one acrylic acid derivative and one electrolyte mixture, the electrolyte mixture containing at least two different electrolytes.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Hydrogel sowie dessen Herstellung und die Verwendung in der modernen Wundbehandlung. Das Hydrogel umfasst mindestens 50 Gew.-% Wasser, mindestens ein gelbildendes Polysaccharid, mindestens ein Acrylsäure-Derivat und ein Elektrolyt-Gemisch, wobei das Elektrolyt-Gemisch mindestens zwei verschiedene Elektrolyte aufweist.

WO 2007/014672 A2

Titel: Hydrogel**Beschreibung**

5

Die Erfindung betrifft ein Hydrogel sowie dessen Herstellung und die Verwendung in der modernen Wundbehandlung.

Hydrogele sind bereits seit einiger Zeit dem Anwender als Wundbehandlungsmittel bekannt.

10

Diese Produkte zeichnen sich durch einen hohen Wassergehalt aus und sind besonders geeignet, in der feuchten Wundbehandlung eingesetzt zu werden. Angeboten werden Hydrogele in Form von gefriergetrockneten Pads, durchsichtigen Kompressen oder als amorphe Gele in Tuben und Spritzen.

15

In der Patentliteratur sind Hydrogele zur Wundbehandlung beispielsweise durch die europäischen Patentschrift EP 382 128 B1 bekannt. Hierin wird ein vernetztes wundsekretabsorbierendes Hydrogel beschrieben, das durch Vernetzung eines natürlichen Gelierungsmittels ausgewählt aus der Gruppe Collagen, Gelatine, Pektin und/oder Alginate mit einem Copolymer aus einer oder mehreren Vinylcarbonsäuren und wenigstens einem ihrer Salze hergestellt wird. Neben den mittels eines Vernetzungsmittels vernetzten Polymeren enthält das Hydrogel weiterhin einen mehrwertigen Alkohol sowie Wasser oder eine physiologische Kochsalzlösung.

20

Ein weiteres Hydrogel zur Anwendung als Wundverband ist in der EP 848 621 B1 beschrieben, das ein "bacteriostatic agent" und Fasern umfasst. Die Fasern sollen in das Gel eingearbeitet sein und Kationen zur Vernetzung des Hydrogels bereitstellen. Das Hydrogel soll zudem eine Viskosität von 20.000 bis 1.000.000 cPs aufweisen.

25

Weiterhin wird mit der EP 987 019 A1 ein Hydrogel zur Behandlung von Wunden beschrieben, das seinerseits eine Zusammensetzung aufweist, die in halbfester Form vorliegt. Die Zusammensetzung umfasst neben Wasser und einem Antibiotikum auch Partikel, die in der Lage sind, mindestens 30 Gew.-% ihres Eigengewichtes an Wasser aufzunehmen und mindestens 70 Gew.-% ihres Eigengewichtes an Wasser abzugeben. Die halbfeste Zusammensetzung soll neben einem Polyol mindestens zwei Geliermittel

30

35

umfassen.

Mit der DE 100 12 026 A1 werden ein Gel sowie die Verwendung eines Gels zum Lösen von Verkrustungen von Wunden beschrieben. Das beschriebene wässrige Gel soll ausgeprägte mikrobiozide Wirkung aufweisen und Polyhexamethylguanidin sowie Glycerin und Hydroxyethylcellulose enthalten. Des Weiteren kann das Gel als wässrige Lösung eine Kochsalz- oder Ringer-Lösung aufweisen.

Ein Hydrogel zur Anwendung als Wundverband ist darüber hinaus in der europäischen Patentschrift EP 576 523 B2 beschrieben. Dieses Hydrogel besteht aus einem wasserunlöslichen, in Wasser quellbaren vernetzten Cellulosederivat, Wasser und einer Polyolkomponente. Das mit dieser Patentschrift beschriebene Gel betrifft in erster Linie die Entfernung von nekrotischem Gewebe, da es die Notwendigkeit des Einsatzes eines chemischen Debridierungsmittels oder chirurgischen Herausschneidens verringert.

Diese durch den Stand der Technik bekannten Hydrogele weisen insgesamt oder teilweise Eigenschaften auf, die vom Anwender eher als nachteilig empfunden werden oder sie enthalten Inhaltsstoffe, die vom Anwender in manchen Behandlungsfällen als eher kritisch eingeschätzt oder in einem fortschreitenden Wundheilungsverlauf als störend angesehen werden. Daher ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Hydrogel bereitzustellen, das in der modernen Wundbehandlung einzusetzen ist, das in der Anwendung einer Wunde ein wundheilungsförderndes Klima bereitstellt und das die Nachteile der bekannten Hydrogele vermeidet. Dabei soll das Hydrogel sowohl bei trockenen Wunden als auch bei Wundsekret absondernden Wunden angewendet werden können und bei der Behandlung dieser verschiedenen Wunden eine schonende Debridierung gewährleisten. Weiterhin ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ein Hydrogel bereitzustellen, das schmerzlindernd wirkt und in der Anwendung ein Gleichgewicht zwischen Wunde und Wundbehandlungsmittel bereitstellt. Eine weitere Aufgabe besteht darin, ein Hydrogel als Wundfüller zur Verfügung zu stellen, das im applikationsfähigen Zustand eine gute Modellierbarkeit gewährleistet und bei Aufnahme von Wundexsudat einen guten Zusammenhalt aufweist und keinen nennenswerten Abbau der Viskosität zeigt. Darüber hinaus ist es eine Aufgabe, ein Verfahren bereitzustellen, mit dem ein wundheilungsförderndes Hydrogel hergestellt werden kann.

Gelöst werden diese Aufgaben durch ein Hydrogel mit einem Wassergehalt von mindestens 50 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des Hydrogels, wobei das Hydrogel mindestens ein gelbildendes Polysaccharid, mindestens ein Acrylsäure-Derivat und ein Elektrolyt-

Gemisch umfasst, wobei das Elektrolyt-Gemisch mindestens zwei verschiedene Elektrolyte aufweist.

Ein Vorteil dieses Hydrogels besteht darin, dass durch die Kombination von gelbildenden Polysacchariden zusammen mit einem Acrylsäurederivates ein Hydrogel bereit gestellt werden kann, das je nach Wundentyp sowohl saugende Eigenschaft – bei stark nässenden Wunden – als auch wasserabgebende Eigenschaft – bei trockenen Wunden – aufweist, und das sehr gut modellierbar ist. Überraschender Weise hat sich gezeigt, dass ein solches Hydrogel auch mittels elektromagnetischer Strahlung oder Elektronen- oder Positronenstrahlung sterilisierbar ist. Werden nämlich gelbildende Polysaccharide zur Bildung des Hydrogels alleine verwendet, so wird nach der Sterilisation mittels Strahlen oder Teilchen ein Gel erhalten, dass nur eine unzureichende Viskosität und eine unzureichende Wasseraufnahmekapazität aufweist. Wird auf der anderen Seite ein Gel alleine aus Acrylsäurederivaten aufgebaut, wird ein Gel erhalten, das zwar durch Strahlen oder Teilchen sterilisierbar ist, jedoch eine unzureichende Modellierfähigkeit besitzt und zudem eine schlechte Wasserabgabefähigkeit aufweist. Zudem kann einer Wunde mit einem erfindungsgemäßen Hydrogel durch das Elektrolyt-Gemisch ein überaus wundheilungsförderndes Klima bereitgestellt werden, da durch die mindestens zwei Elektrolyte ein dem Wundserum ähnliches Elektrolytgemisch bereit gestellt werden kann. Mit diesem Hydrogel kann darüber hinaus ein Wundbehandlungsmittel bereitgestellt werden, das ein in einer Wunde vorliegende nekrotisches Gewebe auflöst und eine schonende Debridierung gewährleistet. Diese Debridierung ist die Voraussetzung für einen natürlichen Zellaufbau, der ausgehend von den Wundrändern einen kontinuierlichen Heilungsverlauf kennzeichnet.

In einer bevorzugten Ausführungsform weist das erfindungsgemäße Hydrogel kein Konservierungsmittel auf. Darüber hinaus soll ein erfindungsgemäßes Hydrogel insbesondere keine antimikrobiell, fungizid, antibakteriell oder in einer anderen Weise Pilze, Mikroben, Bakterien, Viren im Wachstum hemmende oder abtötende Wirkstoffe umfassen.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform umfasst ein erfindungsgemäßes Hydrogel vorzugsweise mindestens ein gelbildendes Polysaccharid ausgewählt aus der Gruppe der Cellulose-Derivate oder deren Salze, Alginate oder deren Derivate, Chitin oder dessen Derivate oder dessen Salze oder Stärke. Hierbei ist der Ursprung der gelbildenden Polysaccharide unbeachtlich, das heißt, dass diese gelbildenden Polysaccharide pflanzlichen oder tierischen Ursprungs sein können oder auf synthetischem Weg

beispielsweise durch mikrobiologische Verfahren hergestellt sein können. Es ist auch möglich Polysaccharide zu verwenden, die pflanzlichen oder tierischen Ursprungs und durch chemische Synthese modifiziert sind.

- 5 Zu der Gruppe der Cellulose-Derivate zählen im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung insbesondere Celluloseether und Celluloseester sowie deren Salze. Als Celluloseether kommen hierbei insbesondere Hydroxyalkylcellulosen insbesondere Hydroxy-C₁₋₆-alkylcellulose wie zum Beispiel Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Hydroxybutylcellulose und ganz besonders bevorzugt
- 10 Hydroxymethylcellulose oder Hydroxyethylcellulose zum Einsatz. Als Celluloseester kommen hierbei insbesondere Carboxyalkylcellulose insbesondere Carboxy-C₁₋₆-alkylcellulose wie zum Beispiel Carboxymethylcellulose, Carboxyethylcellulose, Carboxypropylcellulose oder Carboxybutylcellulose und ganz besonders bevorzugt Carboxymethylcellulose oder Carboxyethylcellulose zum Einsatz.

15

Gemäß einer zweiten bevorzugten Ausführungsform umfasst das Hydrogel mindestens zwei verschiedene gelbildende Polysaccharide. Dabei hat es sich als besonders vorteilhaft erwiesen, wenn die mindestens zwei Polysaccharide ausgewählt werden aus der Gruppe der Cellulose-Derivate oder deren Salze insbesondere Celluloseether und Celluloseester,

20 Alginate oder deren Derivate, Chitin oder dessen Derivate oder dessen Salze oder Stärke. Besonders bevorzugt umfasst ein erfindungsgemäßes Hydrogel hierbei mindestens zwei Polysaccharide aus der Gruppe der Celluloseether und Celluloseester. Ganz besonders bevorzugt ist ein Hydrogel, das als gelbildende Polysaccharide Hydroxyalkylcellulose und Carboxyalkylcellulose enthält.

25

Weiterhin kann ein erfindungsgemäßes Hydrogel als gelbildendes Polysaccharid insbesondere mindestens ein wasserlösliches Cellulose-Derivat umfassen. Ganz besonders bevorzugt umfasst dieses Hydrogel mindestens zwei verschiedene gelbildende, wasserlösliche Polysaccharide. Diese Polysaccharide zeichnen sich dadurch aus, dass sie

30 innerhalb des Gels keine gequollenen Partikel bilden wodurch wiederum ein sehr homogenes Hydrogel resultiert. Zudem zeigt ein wasserlösliches Polysaccharid umfassendes Hydrogel bei der Auftragung auf einer Wunde eine besonders gute Streichfähigkeit auf, bildet zudem eine besonders glatte Oberfläche aus und ist besonders gut modellierbar. Ganz besonders bevorzugt werden hierbei wasserlösliche Cellulose-

- 35 Derivate, die nicht quervernetzt sind.

Es kann jedoch auch vorgesehen sein, dass das erste gelbildende Polysaccharid ausgewählt wird aus der Gruppe der Cellulose-Derivate insbesondere Hydroxyalkylcellulose oder Carboxyalkylcellulose und das zweite gelbildende Polysaccharid ausgewählt wird aus der Gruppe der Alginat, insbesondere Natrium-, Kalium- oder Kalziumalginat, und/oder Chitin oder dessen Derivate oder Salze.

Bei der Verwendung von insbesondere zwei gelbildenden Polysacchariden ist weiterhin besonders bevorzugt ein erstes nichtionisches Polysaccharid und mindestens ein zweites ionisches Polysaccharid einzusetzen. Es kann aber auch vorgesehen sein, dass zwei nichtionische Polysaccharide oder zwei ionische Polysaccharide Verwendung finden. Hierbei können insbesondere als nichtionisches Polysaccharid wasserlösliche Celluloseether und ganz besonders bevorzugt wasserlösliche Hydroxyalkylcellulosen eingesetzt werden. Als ionische Polysaccharide können hierbei insbesondere wasserlösliche Celluloseester und ganz besonders bevorzugt wasserlösliche Carboxyalkylcellulosen eingesetzt werden. Es kann aber auch vorgesehen sein, als ionisches Polysaccharid ein Alginat oder ein Gemisch aus verschiedenen Alginaten wie beispielsweise Natrium-, oder Kalziumalginat einzusetzen.

Das in einem erfindungsgemäßen Hydrogel vorhandene Acrylsäure-Derivat dient in erster Linie als Strukturbildner oder Viskositätsverbesserer. Hierzu sind besonders Polyacrylsäure und deren Salze und insbesondere quervernetzte Polyacrylate geeignet. Diese Polyacrylsäure-Derivate weisen zudem den Vorteil auf, dass sie einen erheblichen Anteil ihres Eigengewichtes an Wasser aufnehmen können. Durch die Kombination dieser Acrylsäure-Derivate mit mindestens einem gelbildenden Polysaccharid lässt sich somit gezielt ein Hydrogel herstellen, dessen Wasseraufnahme- und Wasserabgabekapazität gesteuert werden kann.

Des Weiteren ist vorgesehen, dass das Hydrogel eine dynamische Viskosität von 5.000 bis 60.000 mPa s, insbesondere 5.000 bis 50.000 mPa s und ganz besonders 10.000 bis 40.000 mPa s aufweist (gemessen Bohlin-Rheometer Typ CSR - 10, Kegelspindel 4° / Ø 40 mm, Spaltabstand 100 µm, Oszillometrische Messung, T= 22-27 °C). Ein solches Hydrogel lässt sich besonders gut und gleichmäßig beispielsweise mit einem Spachtel über und in einer Wunde verteilen, weist auch bei der Aufnahme von Wundexsudat einen guten Zusammenhalt auf und fließt nicht aus einer zu behandelnden Wunde.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform umfasst das Hydrogel mindestens ein gelbildendes Polysaccharid und ein Acrylsäure-Derivat, wobei das Gewichtsverhältnis des

oder der Polysaccharide zu dem Acrylsäure-Derivat in dem Hydrogel dem Verhältnis von 20:1 bis 1:1, insbesondere 15:1 bis 1:1 und ganz besonders 10:1 bis 1:1 entspricht.

Weiterhin ist vorgesehen, dass das Hydrogel bezogen auf das Gesamtgewicht des Hydrogels mindestens 50 Gew.-% Wasser, 0,5-10 Gew.-% gelbildendes Polysaccharid, 0,05-6,0 Gew.-% Acrylsäure-Derivat und 0,001-4,0 Gew.-% Elektolyt-Gemisch umfasst. Insbesondere umfasst das Hydrogel mindestens 50 Gew.-% Wasser, 1-6 Gew.-% gelbildendes Polysaccharid, 0,5-4,0 Gew.-% Acrylsäure-Derivat und 0,001-2,0 Gew.-% Elektolyt-Gemisch.

Wird dem Hydrogel neben einem ersten gelbildenden Polysaccharid ein zweites gelbildendes Polysaccharid zugesetzt, so umfasst dieses Hydrogel bezogen auf das Gesamtgewicht des Hydrogels mindestens 50 Gew.-% Wasser, 0,5-5 Gew.-% erstes gelbildendes Polysaccharid, 0,5-5 Gew.-% zweites gelbildendes Polysaccharid, 0,05-6,0 Gew.-% Acrylsäure-Derivat und 0,001-4,0 Gew.-% Elektolyt-Gemisch. Insbesondere umfasst das Hydrogel mindestens 50 Gew.-% Wasser, 0,5-4 Gew.-% erstes gelbildendes Polysaccharid, 0,5-4 Gew.-% zweites gelbildendes Polysaccharid, 0,5-4,0 Gew.-% Acrylsäure-Derivat und 0,001-2,0 Gew.-% Elektolyt-Gemisch.

Werden mindestens zwei verschiedene gelbildende Polysaccharide eingesetzt, so kann insbesondere vorgesehen sein, dass das Gewichtsverhältnis des ersten zu dem zweiten Polysaccharid zueinander dem Verhältnis von 1:6 bis 6:1 und insbesondere 1:4 bis 4:1 entspricht. Wird dabei beispielsweise als erstes gelbildendes Polysaccharid Hydroxyethylcellulose und als zweites gelbildendes Polysaccharid Carboxymethylcellulose eingesetzt, so kann über das Verhältnis dieser beiden Komponenten weiterhin die Wasseraufnahme- bzw. Wasserabgabekapazität des Gels eingestellt werden. Wird beispielsweise der Anteil an Carboxymethylcellulose gleich eins und der Anteil an Hydroxyethylcellulose größer als eins gesetzt, so wird im Vergleich zu einem Hydrogel, das gleiche Anteile der beiden Cellulosederivate enthält, ein Hydrogel erhalten, das eine höhere Wasserabgabe zeigt. Wird dagegen der Anteil an Hydroxyalkylcellulose gleich eins und der Anteil an Carboxymethylcellulose größer als eins gesetzt, so wird im Vergleich zu einem Hydrogel, das gleiche Anteile der beiden Cellulosederivate enthält, ein Hydrogel erhalten, das eine höhere Wasseraufnahme zeigt. Die Testungen zur Wasseraufnahme- beziehungsweise Wasserabgabekapazität werden dabei analog zu St. Thomas und P. Hay, Ostomy/ Wound Management 1995, Vol. 41, Nr.3 S.54-59 durchgeführt.

In einer weiteren Ausführungsform ist vorgesehen, dass ein erfindungsgemäßes Hydrogel ein sterilisiertes Hydrogel ist, insbesondere ist dabei vorgesehen, dass das Hydrogel durch elektromagnetische Strahlung oder Elektronen- oder Positronenstrahlung sterilisiert ist. Das Hydrogel kann jedoch auch mittels Dampfsterilisation sterilisiert sein.

5

Für den Fall das ein erfindungsgemäßes Hydrogel mittels elektromagnetischer Strahlung oder Elektronen- oder Positronenstrahlung sterilisiert ist, ist weiterhin bevorzugt vorgesehen, dass dieses Hydrogel eine dynamische Viskosität von 5.000 bis 60.000 mPa s, insbesondere 5.000 bis 40.000 mPa s und ganz besonders 10.000 bis 40.000 mPa s (Bohlin-Rheometer
10 Typ CSR - 10, Kegelspindel 4° / Ø 40 mm, Spaltabstand 100 µm, Oszillometrische Messung) auf. Auch ein solches Hydrogel lässt sich besonders gut und gleichmäßig beispielsweise mit einem Spachtel über und in einer Wunde verteilen. Dieses Hydrogel weist auch bei der Aufnahme von Wundexsudat einen guten Zusammenhalt auf und fließt nicht aus einer zu behandelnden Wunde.

15

Geeignete Elektrolyte in Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen, die insbesondere beim Auflösen in Wasser, zur Dissoziation in Ionen befähigt sind und die aus mono-, di- und/ oder trivalenten Ionen aufgebaut sind. Diese Elektrolyte können beispielsweise als anorganische oder organische Salze vorliegen und sind in jedem Fall
20 verschieden von den ebenfalls von dem vorliegenden Hydrogel umfassten Polymeren, die eventuell ionischen Charakter aufweisen. Besonders geeignet sind in diesem Zusammenhang Chloride, Iodide, Sulfate, Hydrogensulfate, Karbonate, Hydrogenkarbonate, Phosphate, Dihydrogenphosphate oder Hydrogenphosphate der Alkali- und Erdalkalimetalle. Insbesondere können als Elektrolyt-Gemisch in einem erfindungsgemäßen Hydrogel
25 Natrium-, Kalium- und Kalziumchlorid Verwendung finden. Dieses Elektrolytgemisch simuliert in besonders guter Weise das Elektrolyt-Gemisch in einem von einer Wunde abgegebenen Wundserum. Damit stellt ein dieses Elektrolytgemisch enthaltendes Hydrogel einer Wunde ein besonders wundheilungsförderndes Klima zur Verfügung.

30 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform weist das Hydrogel eine Leitfähigkeit von mindestens 4000 µS cm⁻¹ insbesondere mindestens 6000 µS cm⁻¹ und ganz besonders bevorzugt 6000- 20000 µS cm⁻¹. Die Leitfähigkeit ist insbesondere durch die Menge an Elektrolyt-Gemisch einzustellen. Dieses Einstellen ist vorteilhaft, da die Leitfähigkeit eines Hydrogels von den Komponenten des Gels und ihren Konzentrationen abhängt.

35 Beispielsweise ist die Leitfähigkeit abhängig von der Art und der Konzentration des eingesetzten gelbildenden Polymers oder von der Art und der Konzentration des

eingesetzten Polyols. Diese Komponenten setzen in unterschiedlichem Maß die Leitfähigkeit eines Hydrogels im Vergleich zu einer reinen Salzlösung herunter. Somit muss die Menge an Elektrolyt-Gemisch individuell an die übrigen Inhaltsstoffe des Gels angepasst werden, um eine bestimmte Leitfähigkeit einzustellen.

5

Es kann auch vorgesehen sein, dass das Hydrogel eine solche Menge an Elektrolyt-Gemisch aufweist, dass das Hydrogel seinerseits eine freie Ionenkonzentration aufweist, die der freien Ionenkonzentration einer physiologischen Elektrolytlösung bzw. einer isotonischen Elektrolytlösung entspricht. Alternativ hierzu kann das Hydrogel auch ein isotonisches Hydrogel sein.

10

Insbesondere kann auch vorgesehen sein, dass das Hydrogel Ringerlösung umfasst. Hierbei soll unter einer Ringerlösung eine isotonische Salzlösung verstanden sein, die Natriumchlorid, Kaliumchlorid und Kalziumchlorid enthält.

15

In einer weiteren alternativen Ausgestaltung der Erfindung weist das Hydrogel zusätzlich ein Polyol auf. Dieses Polyol ist hervorragend als Feuchtigkeitsspender geeignet und stellt somit für die der Wunde umgebenden Haut eine pflegende Komponente dar. Insbesondere sind hierzu Polyole geeignet, die ausgewählt werden aus der Gruppe Glycerin, Glykol, Propylen-glycol, Polyethylenglykol, Polypropylenglycol, Polyethylenpropylenglykol, Sorbitol, Sorbit oder deren Mischungen. Insbesondere können als Polyol in dem vorliegenden Hydrogel Glycerin, Polyethylenglykol oder Sorbit sowie Mischungen hiervon eingesetzt werden.

20

Wird dem Hydrogel ein Polyol zugesetzt so umfasst dieses Hydrogel bezogen auf das Gesamtgewicht des Hydrogels mindestens 50 Gew.-% Wasser, 5-30 Gew.-% Polyol, 0,5-10 Gew.-% gelbildendes Polysaccharid, 0,05-6,0 Gew.-% Acrylsäure-Derivat und 0,001-4,0 Gew.-% Elektrolyt-Gemisch. Insbesondere weist das Hydrogel mindestens 50 Gew.-% Wasser, 10-30 Gew.-% Polyol, 1-6 Gew.-% gelbildendes Polysaccharid, 0,5-4,0 Gew.-% Acrylsäure-Derivat und 0,001-2,0 Gew.-% Elektrolyt-Gemisch auf.

25

30

Wird dem Hydrogel in einer Weiterbildung des Erfindungsgedankens neben einem Polyol und einem ersten gelbildenden Polysaccharid zusätzlich ein zweites gelbildendes Polysaccharid zugesetzt so umfasst dieses Hydrogel bezogen auf das Gesamtgewicht des Hydrogels mindestens 50 Gew.-% Wasser, 5-30 Gew.-% Polyol, 0,5-5 Gew.-% erstes gelbildendes Polysaccharid und 0,5-5 Gew.-% zweites gelbildendes Polysaccharid, 0,05-6,0 Gew.-% Acrylsäure-Derivat und 0,001-4,0 Gew.-% Elektrolyt-Gemisch.

35

Insbesondere weist das Hydrogel dann mindestens 50 Gew.-% Wasser, 10-30 Gew.-% Polyol, 0,5-4 Gew.-% erstes gelbildendes Polysaccharid und 0,5-4 Gew.-% zweites gelbildendes Polysaccharid, 0,5-4,0 Gew.-% Acrylsäure-Derivat und 0,001-2,0 Gew.-% Elektrolyt-Gemisch auf.

5

Neben dem Hydrogel selbst ist auch die Herstellung eines Hydrogels, insbesondere eines oben beschriebenen Hydrogels, Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Das erfindungsgemäße Verfahren umfasst dabei folgende Verfahrensschritte:

- a) Bereitstellen einer wässrigen Lösung umfassend ein Acrylsäure-Derivat,
- 10 b) Zugabe einer Suspension umfassend mindestens ein pulverförmiges Polysaccharid zu der unter a) bereitgestellten Lösung und
- c) Bestrahlen der unter b) hergestellten Zusammensetzung mit elektromagnetischer Strahlung oder Elektronen- oder Positronenstrahlung zur Einstellung der Viskosität des Hydrogels.

15

Gemäß einer Weiterbildung des Verfahrens wird die unter a) bereitgestellte wässrige Lösung umfassend ein Acrylsäure-Derivat auf einen pH-Wert zwischen 5,5 und 7,0 eingestellt.

Gemäß einem besonders bevorzugten Verfahren umfasst die unter b) genannte Suspension weiterhin ein Polyol, insbesondere ein flüssiges Polyol. Weiterhin bevorzugt wird diese

- 20 Suspension hergestellt, indem das pulverförmige Polysaccharid in ein bei Raumtemperatur flüssiges Polyol eingerührt wird. Insbesondere ist dabei vorgesehen, die unter b) zuzugegebene Suspension herzustellen, indem das mindestens eine Polysaccharid in ein bei Raumtemperatur flüssiges Polyol eingerührt wird und die unter a) genannte wässrige Lösung vor dem Zugabe der unter b) hergestellten Suspension einen pH-Wert zwischen 5,5 und 7,0 einzustellen. Des Weiteren ist vorgesehen, dass insbesondere die unter a) angeführte wässrige Lösung ein Elektrolyt-Gemisch umfasst, das seinerseits mindestens zwei Elektrolyte umfasst. Weiterhin bevorzugt kann die Bestrahlung insbesondere mittels β -Strahlung durchgeführt werden. Dabei sind insbesondere Dosen von 20-35 kGy vorteilhaft.

- 30 Damit ist weiterhin eine Zusammensetzung Gegenstand der vorliegenden Erfindung, die zur Herstellung eines mittels elektromagnetischer Strahlung oder Elektronen- oder Positronenstrahlung sterilisierten Hydrogels geeignet ist und mindestens ein gelbildendes Polysaccharid, ein Acrylsäurederivat und ein mindestens zwei verschiedene Elektrolyte umfassendes Elektrolyt-Gemisch umfasst und eine dynamische Viskosität von höchstens 40.000 mPa s (gemessen Bohlin-Rheometer Typ CSR - 10, Kegelspindel 4° / Ø 40 mm, Spaltabstand 100 µm, Oszillometrische Messung, T= 22-27 °C) besitzt.
- 35

Ein erfindungsgemäßes Hydrogel ist insbesondere zur Behandlung von vergleichsweise tiefen Wunden geeignet und lässt sich hervorragend als Wundfüller einsetzen. So lassen sich beispielsweise tiefe dermale Ulzera, die sehr häufig stark nässend sind mit diesem Hydrogel behandeln. Hierbei wird das Heraussickern von Flüssigkeit aus der Wunde

5 verhindert oder wenigstens verringert und gleichzeitig durch die Bereitstellung eines Elektrolyt-Gemischs ein Wundbehandlungsmittel bereitgestellt, das die Wundheilung fördert. Darüber hinaus können mit dem vorliegenden Gel aber auch trockene Wunden wie beispielsweise trockener Ulcus cruris behandelt werden. Hierbei zeigt das vorliegende Hydrogel seine Fähigkeit der Wunde Flüssigkeit zuzuführen und die Entfernung von

10 unerwünschten Substanzen, Belägen und Nekrosen durch eine schonende Debridierung zu gewährleisten. Unterstützt wird der Wundheilungsprozess durch einen semi-occlusiven Abschluss mittels eines sekundären Wundverbandes wie beispielsweise eines Filmverbandes wodurch unerwünschten Kontaminationen verhindert werden. Andere Kategorien von Wunden, für die das Gel angewendet werden kann, umfassen ohne darauf

15 beschränkt zu sein Dekubitus Stufe I, II, III (Druckgeschwür), Ulcus cruris (Unterschenkelgeschwür, offenes Bein), diabetisches Fußsyndrom, Hautgeschwüre, Blutgeschwüre, Verbrennungen ersten und zweiten Grades, Schürfwunden und chronische Wunden. Damit betrifft die vorliegende Erfindung auch die Verwendung eines Hydrogels, das mindestens ein gelbildendes Polysaccharid, ein Acrylsäure-Derivat und ein Elektrolyt-

20 Gemisch umfasst, wobei das Elektrolyt-Gemisch mindestens zwei verschiedene Elektrolyte aufweist, zur Herstellung eines Mittels zur Wundheilung insbesondere zur Behandlung von Dekubitus Stufe I, II, III (Druckgeschwür) oder Ulcus cruris (Unterschenkelgeschwür, offenes Bein) oder diabetisches Fußsyndrom oder Hautgeschwüre oder Blutgeschwüre oder Verbrennungen ersten und zweiten Grades oder Schürfwunden oder chronische Wunden.

25 Neben dem Hydrogel als solches betrifft die vorliegende Erfindung auch eine Wundaufgabe, die ein medizinisches Trägermaterial und ein Hydrogel der beschriebenen Art umfasst. Insbesondere kommen hierbei als Trägermaterial Vliesstoffe oder textile Gewirke, Gestricke oder Gewebe aus natürlichen oder synthetischen Fasermaterialien zum Einsatz.

30 Insbesondere wird dabei das medizinische Trägermaterial mit dem Hydrogel einseitig oder mehrseitig beschichtet oder imprägniert.

In einer besonderen Ausgestaltung der Erfindung ist weiterhin vorgesehen, dass das erfindungsgemäße Hydrogel in einer Verpackung angeordnet ist. Insbesondere ist dabei

35 vorgesehen, dass das Hydrogel in der Verpackung steril verpackt ist. Hierbei können Verpackungen wie beispielsweise Behälter mit Schraubverschluss, verschließbare Tuben

- oder Behälter zum Einmalverbrauch wie Tuben mit Sicherheitsverschluss Anwendung finden. Es kann jedoch auch vorgesehen sein, dass das Hydrogel in einer Spritze, die als Erstverpackung verwendet wird, angeordnet ist. Insbesondere ist hierbei vorgesehen, dass das Hydrogel in der Spritze steril vorliegt. In einer besonders bevorzugten Ausführung liegt dieses in einer sterilen Erstverpackung vorliegende Hydrogel als Set fertig zur Anwendung in der weiteren Verpackung zusammen mit medizinischem Träger- oder Verbandmaterial und gegebenenfalls weiteren medizinischen Hilfsmitteln vor. Hierbei kann auch vorgesehen sein, dass sowohl das Hydrogel in einer Erstverpackung als auch das medizinische Träger- oder Verbandmaterial in einer sterilen Erstverpackung zusammen in der Set-Verpackung vorliegen.

Beispiele:

1) Beispiele 1 bis 4

- 15 a) Zusammensetzung Beispiel 1 bis 4

	Hydrogel 1	Hydrogel 2 *	Hydrogel 3	Hydrogel 4
Hydroxyethylcellulose ⁽¹⁾	300 g	300 g	300 g	300 g
Carboxymethylcellulose ⁽²⁾		100 g	100 g	100 g
Polyacrylat ⁽³⁾	70 g	70 g	70 g	70 g
Glycerin ⁽⁴⁾	2000 g	2000 g	2000 g	2000 g
Natriumchlorid (p.a.)				84 g
Kalziumchlorid Dihydrat (p.a.)				3,1 g
Kaliumchlorid (p.a.)				2,9 g
1N-Natronlauge (p.a.)	750 g	750 g	750 g	750 g
Wasser, gereinigt Ph.Eur.		6780 g		6690 g
Ringer-Lösung ⁽⁵⁾	6880 g		6780 g	
pH-Wert ^(A)	6,0	6,0	6,0	6,0
Viskosität ^(B) / Pa s:				
a) nicht steril	120	195	190	200
b) steril ^(D)			27	22
Leitfähigkeit ^(C) / $\mu\text{S cm}^{-1}$:				
a) nicht steril	7460	1456	8020	10300
b) steril ^(D)				10733

* nicht erfindungsgemäßes Hydrogel

b) Herstellung der Hydrogele 1 bis 4

Die Hydrogele 1 bis 4 sind alle gemäß den aufgeführten Arbeitsschritten bei Raumtemperatur hergestellt worden. Zur Herstellung der Hydrogele wird in einem ersten Schritt eine
5 Suspension aus pulverförmigem Polysaccharid (HEC oder ein Gemisch aus HEC und CMC) und Glycerin hergestellt, indem das Polysaccharid langsam in Glycerin gegeben und gleichmäßig verrührt wird. In einem zweiten Schritt wird eine Lösung des Polyacrylats hergestellt. Hierzu wird die oben angegebene Menge pulverförmiges Polyacrylat in die
10 Ringer-Lösung, in Wasser oder in die wässrige Elektrolytlösung gegeben und zwei Stunden gerührt. Unter Zugabe der Natronlauge wird ein pH-Wert von pH = 6 eingestellt und weitere zwei Stunden gerührt. In die auf pH = 6 eingestellte Lösung wird im Folgenden sehr langsam unter gleichmäßigen Rühren die Suspension aus HEC/Glycerin oder HCE/CMC/Glycerin gegeben. Nach der Zugabe wird mindestens zwei weitere Stunden bei Raumtemperatur
15 gerührt. Bei der Herstellung kann Luft in das Gel eingearbeitet werden. Diese Einschlüsse können durch Rühren im Vakuum wieder entfernt werden. Die resultierenden Hydrogele werden in Tuben gefüllt und mittels β -Sterilisation sterilisiert. Die Dosisverteilung liegt je nach Bestrahlungsanordnung der Gelmuster zwischen 25 bis 36 kGy. Durch die Bestrahlung wird die Viskosität auf ungefähr 1/10 der Viskosität des unsterilen Hydrogels eingestellt.

c) Beschreibung der Hydrogele

Die resultierenden Hydrogele 1 bis 4 (das Hydrogel 2 ist kein anspruchsgemäßes Hydrogel) sind insgesamt transparente, amorphe Hydrogele, die eine gute bis sehr gute
25 Modellierbarkeit aufweisen. Dabei zeigen die Hydrogele 3 und 4 im unsterilen Zustand eine hohe Viskosität und im sterilen Zustand eine niedrigere Viskosität (ca. 1/10 der unsterilen Hydrogele). Zudem kann insbesondere mit dem Hydrogel 1, 3 und 4 ein Hydrogel zur Wundbehandlung bereitgestellt werden, das einer Wunde eine dem Wundserum ähnliche Elektrolyt-Zusammensetzung enthält. Die Veränderungen der Leitfähigkeit zwischen unsteril und sterilem Gel liegen innerhalb der Messtoleranzen.

2) Beispiele 5 bis 8

a) Zusammensetzung Beispiel 3 und 5 bis 8

Die Hydrogele 3, 5 bis 8 enthalten alle die im Beispiel Hydrogel 3 angegebene Zusammensetzung mit dem Unterschied, das als Ringer-Lösung eine zur Ringer-Lösung ähnliche Lösung verwendet wird.

	Konzentration der Ringer-ähnlichen Lösungen ^(E)	Leitfähigkeit (nicht steril)
Ringer-Lösung		16150 $\mu\text{S cm}^{-1}$
Hydrogel 5	x = 0,5	4120 $\mu\text{S cm}^{-1}$
Hydrogel 3	x = 1,0 = Ringer-Lösung	8020 $\mu\text{S cm}^{-1}$
Hydrogel 6	x = 1,5	11140 $\mu\text{S cm}^{-1}$
Hydrogel 7	x = 2,0	12620 $\mu\text{S cm}^{-1}$
Hydrogel 8	x = 2,5	16370 $\mu\text{S cm}^{-1}$

^(E) 1000 ml Lösung einer jeweils zur Ringer-ähnlichen Lösung enthalten:

- 10 x mal 8,60 g Natriumchlorid (NaCl)
- x mal 0,30 g Kaliumchlorid (KCl)
- x mal 0,33 g Kalziumchlorid-Dihydrat ($\text{CaCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
- Rest Wasser, gereinigt Ph.Eur. (H_2O)

15 b) Herstellung der Hydrogele 5 bis 8

Die Hydrogele 5 bis 8 werden analog zu den Hydrogelen 1 bis 4 hergestellt.

c) Beschreibung der Hydrogele

20

Die Hydrogele 3, 5 bis 8 enthalten alle die im Beispiel Hydrogel 3 angegebene Zusammensetzung mit dem Unterschied, das als Ringer-Lösung eine zur Ringer-Lösung analoge Lösung verwendet wird. Diese Lösungen unterscheiden sich untereinander lediglich durch den Gehalt an Elektrolyt-Gemisch. Damit weist z.B. das Hydrogel 7 im Vergleich zum Hydrogel 3 eine doppelte Menge an Elektrolyt-Gemisch auf. Die Leitfähigkeiten der verschiedenen Gele unterscheiden sich beträchtlich. Insbesondere weist das Hydrogel 3, das Ringer-Lösung enthält lediglich eine halb so hohe Leitfähigkeit auf, wie die Ringer-Lösung selbst. Eine Leitfähigkeit analog zu einer Ringerlösung wird erst mit dem Hydrogel 8

erreicht. Dieses Hydrogel 8 weist im Vergleich zum Hydrogel 3 eine 2,5-fache Menge an Elektrolyt-Gemisch auf. Das Hydrogel 8 kann als isotonisches Hydrogel bezeichnet werden, da in dieses Hydrogel dieselbe Leitfähigkeit aufweist, wie eine isotonische Ringer-Lösung. Die Messung der Leitfähigkeit erfolgte im unsterilen Zustand. Der Anstieg der Leitfähigkeit ist

5 annähernd linear, wie dies der Abbildung 1 entnommen werden kann. Somit kann auch gezeigt werden, dass mit einer einmal festgelegten Zusammensetzung die Leitfähigkeit durch Variation der Elektrolytmenge gesteuert werden kann.

Patentansprüche

1. Hydrogel mit einem Wassergehalt von mindestens 50 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des Hydrogels umfassend
 - 5 a) mindestens ein gelbildendes Polysaccharid,
 - b) mindestens ein Acrylsäure-Derivat und
 - c) ein Elektrolyt-Gemisch, wobei das Elektrolyt-Gemisch mindestens zwei verschiedene Elektrolyte aufweist.
- 10 2. Hydrogel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrogel eine Leitfähigkeit von mindestens $4000 \mu\text{S cm}^{-1}$ aufweist.
3. Hydrogel nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrogel mindestens zwei verschiedene gelbildende
15 Polysaccharide umfasst.
4. Hydrogel nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine Polysaccharid oder die mindestens zwei Polysaccharide ausgewählt wird/werden aus der Gruppe der Hydroxycellulosen,
20 Carboxycellulosen, Alginate oder deren Derivate, Chitin oder dessen Derivate oder dessen Salze oder Stärke.
5. Hydrogel nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die mindestens zwei Polysaccharide ausgewählt werden aus der
25 Gruppe der Cellulose-Derivate.
6. Hydrogel nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine Polysaccharid ein wasserlösliches, nicht-vernetztes Cellulose-Derivate ist.
30
7. Hydrogel nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Acrylsäure-Derivat ein vernetztes Polyacrylat ist.
8. Hydrogel nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis des oder der Polysaccharide zu dem
35 Acrylsäure-Derivat dem Verhältnis von 20:1 bis 1:1 entspricht.

9. Hydrogel nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrogel durch elektromagnetische Strahlung oder Elektronen- oder Positronenstrahlung sterilisiert ist.
- 5 10. Hydrogel nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrogel weiterhin ein Polyol insbesondere Glycerin, Sorbit oder Polyethylenglycol umfasst.
- 10 11. Hydrogel nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrogel einen pH-Wert zwischen 5 und 7 aufweist.
12. Hydrogel nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrogel eine dynamische Viskosität von 5.000 bis 60.000 mPa s aufweist.
- 15 13. Wundfüller umfassend ein Hydrogel nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche.
- 20 14. Wundauflage umfassend ein medizinisches Trägermaterial und ein Hydrogel nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche.
15. Wundauflage nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass das medizinische Trägermaterial mit dem Hydrogel imprägniert ist.
- 25 16. Verfahren zur Herstellung eines Hydrogels mit den folgenden Verfahrensschritten
- a) Bereitstellen einer wässrigen Lösung umfassend ein Acrylsäure-Derivat
 - b) Zugabe einer Suspension umfassend mindestens ein pulverförmiges Polysaccharid zu der unter a) bereitgestellten wässrigen Lösung und
 - c) Bestrahlen der unter b) hergestellten Zusammensetzung mit elektromagnetischer
- 30 Strahlung oder Elektronen- oder Positronenstrahlung zur Einstellung der Viskosität des Hydrogels.
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die unter a) angegebene wässrige Lösung umfassend ein Acrylsäure-Derivat vor dem Zugabe der Suspension
- 35 auf einen pH-Wert zwischen 5,5 und 7 eingestellt wird.

18. Verwendung eines Hydrogels nach mindestens einem der vorgenannten Ansprüche, zur Herstellung eines Mittels zur Wundheilung insbesondere zur Behandlung von Dekubitus Stufe I, II, III (Druckgeschwür) oder Ulcus cruris (Unterschenkelgeschwür, offenes Bein) oder diabetischem Fußsyndrom oder Hautgeschwüren oder
- 5 Blutgeschwüren oder Verbrennungen ersten und zweiten Grades oder Schürfwunden oder chronischen Wunden.

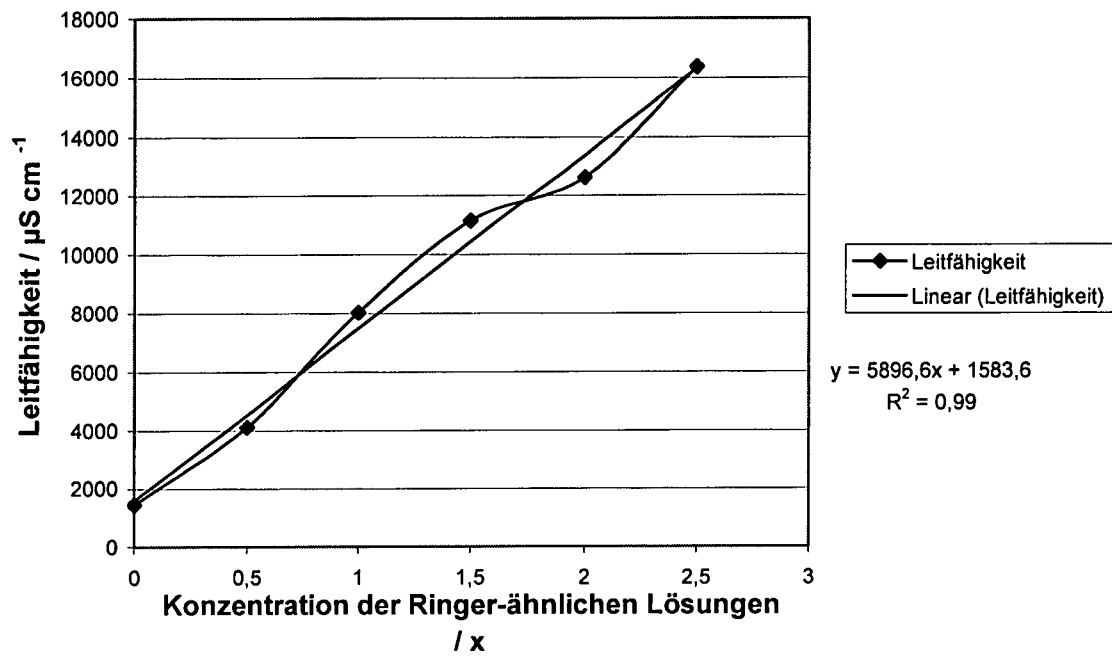
Leitfähigkeit in Abhängigkeit der Elektrolytkonzentrationen

Abbildung 1