



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 18 707 T2 2004.12.02**

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 123 104 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 18 707.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/19441**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 945 192.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/12100**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.08.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **09.03.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.08.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **14.07.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **02.12.2004**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61K 31/74**

**H03K 17/06, H04N 9/31, B23D 17/06,**

**A61K 31/7088, A01N 33/12, A01N 37/12,**

**A61K 39/12, C08F 20/34, C08F 20/60**

(30) Unionspriorität:

**144727                      01.09.1998              US**

(73) Patentinhaber:

**Ballard Medical Products Inc., Draper, Utah, US**

(74) Vertreter:

**Grünecker, Kinkeldey, Stockmair &  
Schwanhäusser, 80538 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**DE, FR, GB, IT, NL**

(72) Erfinder:

**PERRAULT, J., James, Vista, US; ROUNS, G.,  
Cameron, Pocatello, US**

(54) Bezeichnung: **WUNDVERBAND AUS HYDROGELMIT QUATERNÄREN AMINEN DER VON SICH AUS MIKRO-BENTÖTEND IST**

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

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

### Beschreibung

**[0001]** Diese Erfindung bezieht sich auf Hydrogel-Wundverbände, die aufgrund ihrer Beschaffenheit antimikrobiell sind. Im Besonderen ist diese Erfindung auf Wundverbände gerichtet, die inhärent antimikrobielle Hydrogele enthalten, wobei das Hydrogel durch die Polymerisation von acrylierten quaternären Ammonium-Monomeren in einem flüssigem Medium gebildet wird.

**[0002]** In der Vergangenheit wurden Wunden mit auf die Wunde aufgetragenen antimikrobiell aktiven Substanzen behandelt und mit einer Abdeckung bedeckt, die den Wundheilungsprozess hemmt. Zum Beispiel war es zu Beginn des 20. Jahrhunderts gängige Praxis, ein antiseptisches Quecksilber-Reagenz, wie Thimerosal (Merthiolat) oder Merbromin (Mercuchrom) und Ähnliche auf eine Wunde zu applizieren, und dann die Wunde mit einer Bandage, wie Gaze oder einem klebenden Streifen, der in der Mitte einen absorbierenden Gazeanteil aufwies, abzudecken oder zu umwickeln.

**[0003]** Ein Nachteil dieses Vorgehens ist, dass die Wunde häufig nässt oder Flüssigkeiten, wie Blut, Eiter und Ähnliches, austritt. Während die Gaze einige dieser Flüssigkeiten absorbieren kann, haftet die Gaze oft so fest an der Wunde, dass ein Entfernen des Verbandes die Wunde wieder öffnet.

**[0004]** Fortschritte im Stand der Technik wurden sowohl bei den Verbänden als auch bei den antimikrobiellen Substanzen gemacht. Bestimmte Verbände enthalten heute eine nicht-anhaftende, polymerische Beschichtung oder stattdessen hemmt die Gaze nicht nur das Anhaften des absorbierenden Materials an die Wunde, sondern auch die Absorption der Wundflüssigkeit (Exsudat), was notwendig ist, um die Wunde in geeigneter Weise zu heilen.

**[0005]** Bestimmte Wundverband-Materialien wurden verwendet, um Exsudat zu absorbieren und die Heilung zu fördern. Mason et al. z. B., U.S. Patent Nr. 4,393,048, lehren eine Hydrogel-Zusammensetzung, die, als Puder auf die Wunde aufgetragen, Exsudat absorbiert. Die Hydrogel-Bildung kann nicht vollständig sein, und Klumpen von nur teilweise hydratisiertem Puder können sich bilden, so dass, wenn sie entfernt werden, die Wunde sich wieder öffnen kann.

**[0006]** Es ist bekannt, dass Wunden schneller und vollständig heilen, wenn sie in einem leicht feuchten oder hydratisierten Zustand gehalten werden. Polyethylenglykol enthaltende Hydrogel-Wundabdeckungen sind in Spence, U.S. Patent Nr. 4,226,232, offenbart. Diese Hydrogele können nicht durch Strahlung sterilisiert werden, da sich dabei freie Radikale bilden.

**[0007]** Rawlings et al., U.S. Patent Nr. 4,657,006, beschreiben Wundverbände, die ein hydrophiles Polymer mit feuchtigkeits- und dampfdurchlassenden Eigenschaften enthalten. Jedoch neigt das Exsudat, das von dem hydrophilen Polymer absorbiert wurde, zur Aushärtung bzw. verfestigt das Polymer.

**[0008]** Ein idealer Wundverband sollte nicht nur Exsudat absorbieren, sondern auch antimikrobielle Eigenschaften aufweisen. Mason et al., z. B., U.S. Patent Nr. 4,728, 323, offenbaren einen Wundverband, der ein Substrat enthält, das mit einer antimikrobiellen Lage eines Silbersalzes bedeckt ist, das angeblich die Wunde feucht hält.

**[0009]** Korol, U.S. Patent 4,563,184, offenbart Wundverbände, die ein Polymer, wie Poly(2-Hydroxyäthylmethacrylat), ein Lösungsmittel, wie Polyethylenglykol, und ein Weichmacher, wie DMSO, enthalten. Ein antimikrobieller Wirkstoff, wie Silbersulfadiazin, kann in das polymerische Material mit eingeschlossen werden.

**[0010]** Widra, U.S. Patent 4,570,629, bezieht sich auf absorbierende Hydrogelmembran-Wundverbände, die aus hydrophilen, biopolymerischen Co-Polyelektrolyten hergestellt sind, die eine wasserlösliche, lineare, anionische Protein-Polyelektrolyt-Komponente aufweisen, die entweder von Kollagen oder einem Glukosaminglykan, abgeleitet ist. Die Membranen können auch Antibiotika enthalten.

**[0011]** Klemm et al., U.S. Patent 4,191,743, lehren die Verabreichung von Antibiotika auf Wunden durch Verwendung von Wundverbänden, die mindestens zwei übereinander angeordnete Lagen eines synthetischen Harzes enthalten, mit einer Zwischenlage, die aus einem synthetischen Harzgranulat und eingeschlossenem Antibiotikum, zusammengesetzt ist.

**[0012]** Es ist bekannt, dass bestimmte quaternäre Aminsalze antimikrobielle Eigenschaften aufweisen. Beispiele schließen Benzethoniumchlorid und Benzalkoniumchlorid (Bactin®) ein. Es ist auch bekannt, dass be-

stimmt quaternäre Amine in polymerische Substrate eingeschlossen werden können, um einen bestimmten Grad an antimikrobieller Aktivität zu liefern.

**[0013]** Rebaum et al., U.S. Patent 3,898,188 lehren kationische Polyelektrolyt-Homopolymere, die aus einem Alkylaminhalogenid-Monomer gebildet werden, die für verschiedene medizinische Anwendungen nützlich sind. Diese Polymere werden durch die Kopf-Schwanz Quaternisierungsreaktion der Monomere gebildet, um lineare Ketten zu bilden. Von solchen Polyelektrolyt-Homopolymeren wurde berichtet, dass sie bakterizide Aktivität aufweisen und topisch auf verletzte Hautgebiete aufgebracht werden können, wie bei der Behandlung von Verbrennungen, Abschürfungen und Schnitten. Die Homopolymere jedoch weisen keine gelbildenden Eigenschaften auf und müssen, um eine die Feuchtigkeit zurückhaltende Struktur zu bilden, mit Polyvinylalkohol oder Polyvinylpyrrolidon zusammengebracht werden. Solche Kombinationen resultieren in Filmen, die Gaze-materialien imprägnieren können, um ein antiseptisches oder keimtödendes Verbandmaterial zu erhalten. Die Homopolymere können auch, durch das Anbinden von quaternären Homopolymeren an dem Gerüst eines Polymersubstrates, wie ein Poly-Dialkylamino-Alkylacrylat oder ein Polyalkyl-Aminoacrylamid, zu verzweigten Polymeren umgewandelt werden, die eine kammartige Struktur aufweisen. Solche kammartigen Polymere sind für das Bedecken von Substraten, wie Fotokopierpapier, nützlich. Weiterhin können die Polyelektrolyt-Monomeren mit anionischen Polymeren, wie Polystyrolsulfonaten, Polyacrylaten oder Heparin, copolymerisiert werden, um Copolymere zu liefern, die Oberflächen, wie Röhren, Kathether, Klappen und Ähnliche, mit einer nicht-thrombogenen Beschichtung bedecken können.

**[0014]** Hou et al., U.S. Patent 4,791,063 lehren eine Polyionen-transformierte modifizierte Polymerpolysaccharid-Trennmatrix zur Verwendung bei der Entfernung von mikrobiellen Verunreinigungen aus biologischen Flüssigkeiten. Dieses Patent lehrt, dass die Absorption der Bakterienzellen durch Ionenaustausch-Säulen auf elektrostatische Anziehung zwischen quaternären Ammoniumgruppen auf der Säulenoberfläche und den Carboxylgruppen auf der Bakterienzellwand zurückzuführen ist.

**[0015]** Hansen et al., U.S. Patent 5,498,478 beziehen sich auf die Verwendung von Polyethylenglykol oder einem ähnlichen Polymer als ein Bindemittel für Fasern jeglicher Art. Die Bindemittel und Fasern können vorbehandelt werden, indem die Fasern in Bädern aufgeschlämmt werden, die antimikrobielle Wirkstoffe als Teil der Lösung enthalten, wobei die Fasern und die nachfolgend gebildete Matrix aus Polymer und Fasern eine antimikrobielle Eigenschaft aufweist.

**[0016]** Mixon et al., U.S. Patent 5,069,907 beziehen sich auf die Bildung und die Verwendung eines Polymerblatts, das einen antimikrobiellen Wirkstoff enthalten kann. Dieses Patent lehrt den Einschluss von antimikrobiellen Wirkstoffen in entweder eine druckempfindliche Schicht, wie ein Adhäsiv, oder in einem Stoff, der zum Abdecken von einer Wunde oder anderen empfindlichen Gebieten verwendet werden kann.

**[0017]** Diez et al., U.S. Patente 5,674, 561 und 5,670,557 lehren polymerisierte, druckempfindliche, adhäsive, polymerisierte Mikroemulsions-Zusammensetzungen, die optional antimikrobielle und/oder andere biologisch wirksame Substanzen enthalten können. Die mögliche antimikrobielle Aktivität des quaternären Amins und des quaternären Ammoniumsalzes wird beschrieben. Weiter wird gelehrt, dass ein antimikrobieller Wirkstoff zugefügt werden kann, so dass er in einer bestimmten Schicht des druckempfindlichen, adhäsiven Mittels enthalten ist, zur Verwendung als eine medizinische Kunsthaut zum Abdecken und/oder als Wundverband.

**[0018]** Young et al., U.S. Patent 5,432,000 lehren die Verwendung eines polymerisierten Netzwerkes zum Anheften von partikulärem Material an eine Faser oder ein Faserprodukt. Insbesondere lehrt dieses Patent die Verwendung eines Polymers, wie Polyethylenglykol oder Polyethylen, um die Bindung von partikulärem Material an eine Faser, wie Stoff, zu bewirken. Ein solches besonderes Reagenz, das an einen Stoff befestigt werden kann, ist ein antimikrobieller Wirkstoff, wie Epoxidphenol oder eine andere antimikrobielle Substanz.

**[0019]** Wo-A-98/29463 offenbart eine Klasse antimikrobieller Polymere, die eine Acrylat-Hauptstruktur in Kombination mit einer quaternären Ammoniumgruppe umfassen. Diese Veröffentlichung bezieht sich hauptsächlich auf die Verwendung dieser Polymere in Farben, insbesondere für Fassaden, die in Gefahr sind, durch Mikroorganismen beeinträchtigt zu werden. Darüber hinaus bezieht sich diese Publikation auch sehr allgemein auf die Verwendung dieser Polymere zur Herstellung von medizinischen Materialien, ohne diese näher zu spezifizieren.

**[0020]** WO-A-98/19311 bezieht sich auf elektrisch leitende adhäsive Hydrogele, die kationische quaternäre Aminacrylat-Einheiten umfassen.

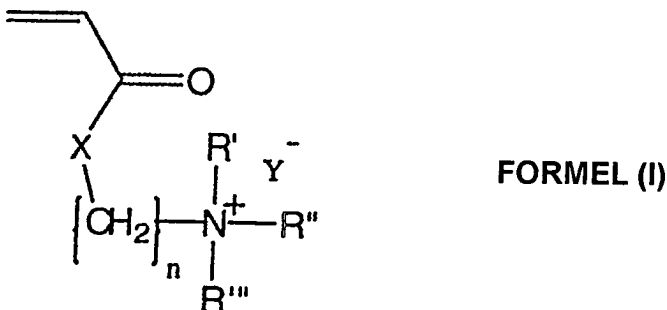
**[0021]** Es besteht ein Bedürfnis für einen Wundverband, der die gewünschten Eigenschaften, der Exsudatabsorption, der Rückhaltung von Feuchtigkeit in der Wunde und antimikrobielle Eigenschaft in einer einzelnen Hydrogelstruktur vereinigt.

**[0022]** Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, einen kationischen quaternären Amin-Polyacrylat-Hydrogel-Wundverband zu liefern, der aufgrund ihrer Beschaffenheit antimikrobiell ist.

**[0023]** Eine andere Aufgabe dieser Erfindung ist es, einen Hydrogel-Wundverband zu liefern, der Exsudat aufsaugt und es erlaubt, die Wunde in einer hydratisierten oder feuchten, abdichtenden Umgebung zu halten.

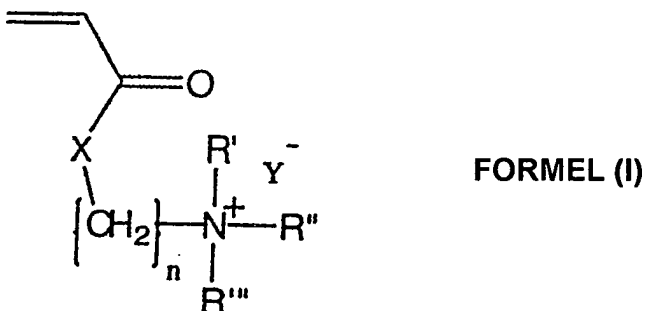
**[0024]** Eine weitere Aufgabe dieser Erfindung ist es, einen Wundverband, der ein Hydrogel enthält, zu liefern, aus der Polymerisation des kationischen quaternären Amin-Polyacrylsäureesters oder Amid-Monomeren gebildet, wobei die gebildeten Polymeren inhärent anti-mikrobiell sind und, wenn sie im hydratisiertem Zustand vorliegen, Hydrogel-Verbände liefern, die eine adhäsive Eigenschaft aufweisen und locker an der Wunde haften, um die Wunde hydratisiert zu halten, die das Exsudat aufzusaugen und einfach entfernt werden können, ohne den Wundheilungsprozess zu stören.

**[0025]** Die vorliegende Erfindung richtet sich auf die Verwendung von einem anti-mikrobiellen kationischen quaternären Amin-Acrylat-Polymeren der Formel (I):



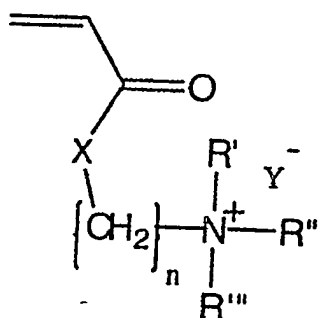
wobei n eine ganzzahlige Zahl von 2 bis 3 ist; R', R'' und R''' sind unabhängig voneinander aus einer Gruppe ausgewählt, die aus H, C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl, Aryl, Arylamin, Alkylamin, Alkaryl und Aralkyl besteht; X ist aus einer Gruppe ausgewählt, die aus O und NH besteht; Y<sup>-</sup> ist ein akzeptierbares anionisches Gegenion zu dem N<sup>+</sup> des quaternärenamins und m ist eine ganzzahlige Zahl, die größer als 50000 ist, als ein Wundverband.

**[0026]** Die vorliegende Erfindung liefert einen Wundverband, umfassend ein Hydrogel, das von ungefähr 15 bis 95 Gewichtsprozent des inhärenten antimikrobiellen Polyamin-Acrylat-Monomeren der Formel (I);



wobei n eine ganzzahlige Zahl von 2 bis 3 ist; R', R'' und R''' sind unabhängig voneinander aus einer Gruppe ausgewählt, die aus H, C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl, Aryl, Arylamin, Alkylamin, Alkaryl und Aralkyl besteht; X ist aus einer Gruppe ausgewählt, die aus O und NH besteht; Y<sup>-</sup> ist ein akzeptierbares anionisches Gegenion zu dem N<sup>+</sup> des quaternärenamins und m ist eine ganzzahlige Zahl, die größer als 50000 ist.

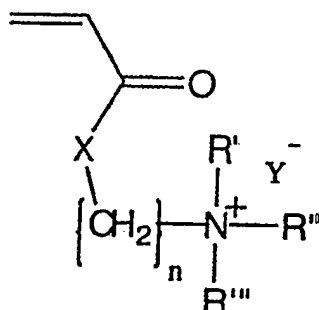
**[0027]** Die vorliegende Erfindung liefert weiter ein Mittel zum Abdecken von Wunden, umfassend ein Substrat, das fest daran gebunden einen Wundverband aufweist, der eine Hydrogel umfasst, das ungefähr 15 bis 95 Gewichtsprozent eines antimikrobiellen in-Acrylat-Polymeren der Formel (I) enthält:



FORMEL (I)

wobei  $n$  eine ganzzahlige Zahl von 2 bis 3 ist;  $R'$ ,  $R''$  und  $R'''$  sind unabhängig voneinander aus einer Gruppe ausgewählt, die aus  $H$ ,  $C_1$ - $C_{16}$ -Alkyl, Aryl, Arylamin, Alkylamin, Alkaryl und Aralkyl besteht;  $X$  ist aus einer Gruppe ausgewählt, die aus  $O$  und  $NH$  besteht;  $Y^-$  ist ein akzeptierbares anionisches Gegenion zu dem  $N^+$  des quaternärenamins und  $m$  ist eine ganzzahlige Zahl, die größer als 50 000 ist.

**[0028]** Darüber hinaus ist die Erfindung auf die Verwendung eines Hydrogels gerichtet, das von ungefähr 15 bis 95 Gewichtsprozent eines inhärenten antimikrobiellen kationischen quaternären Amin-Polyacrylat-Polymeren der Formel (I) enthält:



FORMEL (I)

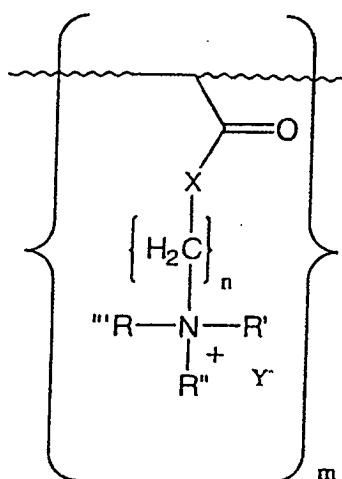
wobei  $n$  eine ganzzahlige Zahl von 2 bis 3 ist;  $R'$ ,  $R''$  und  $R'''$  sind unabhängig voneinander aus einer Gruppe ausgewählt, die aus  $H$ ,  $C_1$ - $C_{16}$ -Alkyl, Aryl, Arylamin, Alkylamin, Alkaryl und Aralkyl besteht;  $X$  ist aus einer Gruppe ausgewählt, die aus  $O$  und  $NH$  besteht;  $Y^-$  ist ein akzeptierbares anionisches Gegenion zu dem  $N^+$  des quaternärenamins und  $m$  ist eine ganzzahlige Zahl, die größer als 50000 ist zum Herstellen eines Wundverbandes.

**[0029]** Bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind in den Unteransprüchen aufgeführt.

**[0030]** Die Alkylgruppen sind vorzugsweise solche mit wenigen C-Atomen, von  $C_1$  bis  $C_6$  mit Methyl- oder Äthylgruppen. Aryl ist bevorzugt Phenyl, aber kann irgendeine geeignete aromatische Teileinheit sein, wie solche, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Phenyl, Thiophenyl, Naphthyl, Biphenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazyl, Pyridazinyl, Furyl, Thienyl, Pyrrol, Quinolinyl und Bipyridyl. Ein repräsentativer Vertreter einer Aralkylgruppe ist Benzyl und ein repräsentativer Vertreter aus einer Alkarylgruppe ist Toly.  $X$  ist  $O$  oder  $NH$ . Repräsentative Gegenionen, mit  $Y^-$  gekennzeichnet, sind Mitglieder, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $HSO_4^-$  und  $CH_3SO_4^-$  besteht. Alkylgruppen können gerade oder unverzweigt sein und Alkyl- und Arylgruppen können durch nicht-interferierende Substituenten ersetzt werden, die die Funktionalität der Polymers nicht stören.

**[0031]** Das kationische quaternäre Ammoniumpolymer kann in einem wässrigen Medium hergestellt werden und ein Hydrogel in situ bilden oder kann in einem wässrigen Medium hergestellt, getrocknet und zu einem Pulver umgewandelt werden, das dann in einem wässrigen Medium zu einem Hydrogel rekonstituiert werden kann.

**[0032]** Das Polymer wird durch Polymerisation eines Acrylsäuremonomers, gemäß nachstehender Formel (II) hergestellt:



FORMEL (II)

wobei  $n$ ,  $R'$ ,  $R''$  und  $R'''$ ,  $X$ ,  $Y$  die Bedeutungen aufweisen, die auch für die obige Formel (I) gelten. Die Polymerisation wird mit Verfahren, die im Stand der Technik bekannt sind, vorgenommen, wie Härten durch freie Radikale mittels Starter-induzierter Polymerisation in Anwesenheit von Wasser durch Ultraviolett-Härtung und einem multifunktionalen quervernetzenden Reagenz oder durch anionische 1,2-Alkoxy-Anioninduzierte Polymerisation.

**[0033]** Die kationischen quaternären Ammoniumpolymere, die in dieser Erfindung verwendet werden, besitzen aufgrund ihrer Beschaffenheit antimikrobielle Eigenschaften und sind absorbierend und nicht-reizend für die Haut oder offene Wunden. Die Absorptionskraft des Hydrogels erlaubt, dass, wenn es als Wundverband angewendet wird, weniger Verbandswechsel notwendig sind, die Wunde schneller heilt und eine feuchte heilende Umgebung aufrecht erhalten wird. Die Polymere sind resistent gegenüber Strahlung und können daher durch solche Mittel sterilisiert werden. Weil die Polymere inhärent antimikrobiell sind, wird die Wunde in einer sterilen Umgebung gehalten, die die Wundheilung fördert. Weil die Polymere polykationisch sind, ist es weiter möglich, dass die Heilung beschleunigt ist, da die Blutgerinnung aktiviert ist, weil das kationische Polymer die polyanionischen Gerinnungsinhibitoren, wie das natürlich vorkommende anionische Polysaccharid Heparin, neutralisiert.

**[0034]** Die Hydrogele werden vorzugsweise mit einer physikalischen Trägerstruktur hergestellt, um das Hydrogel auf der Wunde zu halten. Diese physikalische Trägerstruktur kann in Form eines abdichtenden Mittels, das eine undurchlässige Rückseite aufweist, vorliegen, z. B. als ein Pflaster. Da das Hydrogel sowohl inhärent adhäsiv als auch antimikrobiell ist, kann die Verwendung von dauerhafteren Haftmitteln entweder nützlich oder weniger nützlich sein. Das Hydrogel kann auch um ein Netz oder einen Faserträger gebildet werden und in geeignete Größen hinsichtlich Fläche und Tiefe, zugeschnitten werden, d. h. in Blätter, Streifen, Quadrate, Kreise oder Ovale.

**[0035]** Die kationischen quaternären Amin-Polyacrylatgele, die in dieser Erfindung verwendet werden, sind geeignet, signifikante Mengen an Flüssigkeit oder Exsudat, das aus der Wunde oder anderen oberflächigen Hautabschürfungen stammt, aufzusaugen. Es ist bekannt, dass die Ansammlung von überschüssiger Wundflüssigkeit schädlich für den Heilungsprozess ist und einen fruchtbaren Ort für das Bakterienwachstum darstellt, was den Wundheilungsprozess zusätzlich hemmt. Wegen der Absorptionskraft des Hydrogels, kann ein Wechsel des Wundverbandes seltener erfolgen und eine sterile Umgebung ist trotzdem gewährleistet. Alternativ kann der Wundverband gewechselt werden, wenn die Exsudatabgabe zu hoch ist.

**[0036]** Die kationischen Hydrogele belassen die Wunde in einer feuchten Umgebung, die nicht nur die Heilung erleichtert, sondern steigert auch das kosmetische Erscheinungsbild der Wunde beim Heilen.

**[0037]** Wie vorher schon festgestellt, wurde zu den Hydrogelen und/oder Wundverbänden aus dem Stand der Technik ein Antibiotikum oder ein anderes Desinfektionsmittel zugefügt, um Sterilität zu erreichen und die Heilung zu beschleunigen. Während solche externen Antibiotika immer noch zugefügt werden können, wenn es notwendig erscheint, ist die Zugabe solcher externer Additiva aufgrund der inhärent antimikrobiellen Eigenschaften der in dieser Erfindung verwendeten Hydrogele unnötig. Wie man sehen wird, sind die antimikrobiellen Eigenschaften der in dieser Erfindung verwendeten Hydrogele wirksam gegenüber einem weiten Bereich an Mikroorganismen.

**[0038]** Ein anderer vorteilhafter Unterschied der kationischen quaternären Amin-Polyacrylat-Hydrogele be-

trifft die Sterilisation. Die Anbieter von Verbänden verpacken diese im allgemeinen in einer geschlossenen Umgebung unter sterilen Bedingungen. Weil die Hydrogele Dampf und andere bei der Sterilisation verwendeten Wirkstoffe absorbieren, wie z. B. Äthylenoxid, können sie auf diese Weise nicht sterilisiert werden und die Verwendung von Strahlung wirkt sich aufgrund der Degradation durch freie Radikale nachteilig auf viele Gele aus dem Stand der Technik aus. Die Hydrogele, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, können ohne negative Effekte auf die Stabilität bestrahlt und verschlossen werden. Wegen der Eigenschaft der polykationischen Hydrogele mittels Strahlung sterilisiert werden zu können, brauchen sie nicht in einem „Reinraum“ oder in einer sterilen Umgebung hergestellt oder verpackt zu werden.

**[0039]** Wie im U.S. Patent 5,800,685 bemerkt, sind die kationischen quaternären Amin-Polyacrylat-Hydrogele gute elektrische Leiter und können zur Verwendung als Elektroden in medizinischen Einrichtungen formuliert werden, weil sie mit der Haut bei ausreichenden Feuchte und adhäsiven Eigenschaften in Kontakt stehen, und so den Durchtritt von elektrischem Strom erlauben, ohne das Hydrogel oder die Haut wesentlich negativ zu beeinflussen.

**[0040]** Wenn die Hydrogele als leitende adhäsive Hydrogele verwendet werden, werden im allgemeinen große Mengen einer die elektrische Leitfähigkeit steigernden Substanz der Formulierung zugefügt, wie z. B. Kaliumchlorid. In der vorliegenden Erfindung können Salzlösungen aus Natrium- oder Kaliumchlorid in geringeren Konzentrationen als die Polymerisation fördernde Substanzen bei der Bildung des Hydrogels anwesend sein.

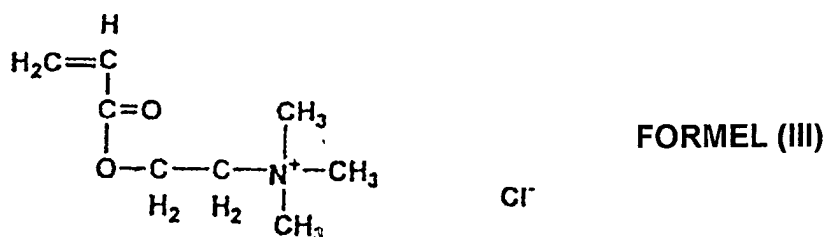
**[0041]** Wenn die kationischen Hydrogele als Wundverbände verwendet werden, kann das Gel auch ein Puffersystem enthalten, um die Verfärbung und/oder Hydrolyse der Hydrogele zu verhindern und/oder um ihre Haltbarkeit zu verlängern. Auch andere Additiva können den Hydrogelen, entweder vor oder nach dem Härten, zugefügt werden (d. h. Pharmaka, Feuchthaltemittel, Weichmacher). Die Eignung solcher Additiva hängt im allgemeinen davon ab, welcher Verband hergestellt und auf die Wunde aufgetragen wird.

**[0042]** Zusätzlich zu der Fähigkeit, Exsudat zu absorbieren und der inhärenten antimikrobiellen Eigenschaften, sind es weitere Eigenschaften, wegen denen die kationischen Acrylat-Hydrogele, die in dieser Erfindung verwendet werden, nützlich für die Verwendung als Wundverbände sind. Sie besitzen exzellente physikalische Eigenschaften in Bezug auf die Adhäsionsfähigkeit, da sie sowohl an der Haut anhaften, wenn sie aufgebracht werden, aber auch schnell wieder von der Haut entfernt werden können, ohne einen Gelrest übrig zu lassen. Verglichen mit Hydrogelen aus dem Stand der Technik, sind die kationischen Acrylat-Hydrogele der vorliegenden Erfindung über einen weiten Hydrationsbereich wirksam. Mit anderen Worten können die Gele weniger als 15 oder soviel wie 95% Gewichtsprozent der kationischen Polyacrylate enthalten. Vorzugsweise wird das Hydrogel zwischen ungefähr 61 und 90 Gewichtsprozent des Polyacrylat-Polymers enthalten und besonders bevorzugt sind Bereiche zwischen ungefähr 65 bis 75 Gewichtsprozent. Sogar bei den höheren Feststoffgehalten der Polyacrylatpolymere sind die Hydrogele auf der Wunde oder der Hautoberfläche relativ nicht-reizend.

**[0043]** Die chemische Formel für kationische Amin-Polyacrylate, die zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet sind, wird in der Formel (I) oben angegeben. Das quaternäre Amin, das Acrylsäurester oder Amidmonomere enthält, die für den Polymerisationsprozess verwendet werden können, ist in der Formel (II) gezeigt. Das bevorzugte Verfahren zum Herstellen solcher kationischen Acrylate, die zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet sind, ist unten beschrieben.

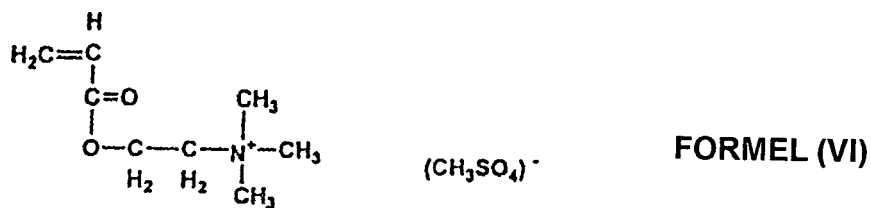
**[0044]** Im allgemeinen wird das Polymerisationsverfahren in einer wässrigen Lösung ablaufen, so dass das gebildete Hydrogel die oben erwähnten Feststoffe enthält und durch Wasser und andere Additivs ausgeglichen wird, wie oben erwähnt. Falls gewünscht, kann das Hydrogel auch ausreichend Puffer einschließen, um den pH-Wert des Hydrogels in jedem gewünschten pH-Bereich zu halten.

**[0045]** Beispiele besonderer quaternärer kationischer Amin-Acrylatester oder von Amidmonomeren, die polymerisiert werden können, sind in den folgenden Formeln, (III), (IV), (V) und (VI) gezeigt:

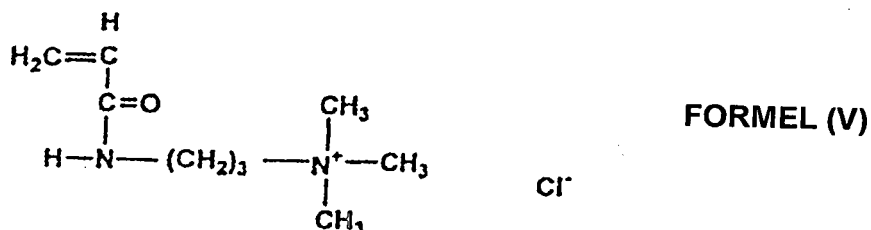


**[0046]** Formel (III) zeigt Acryloyloxyäthyltrimethyl-Ammoniumchlorid, das von CPS Chemical Co. erhältlich

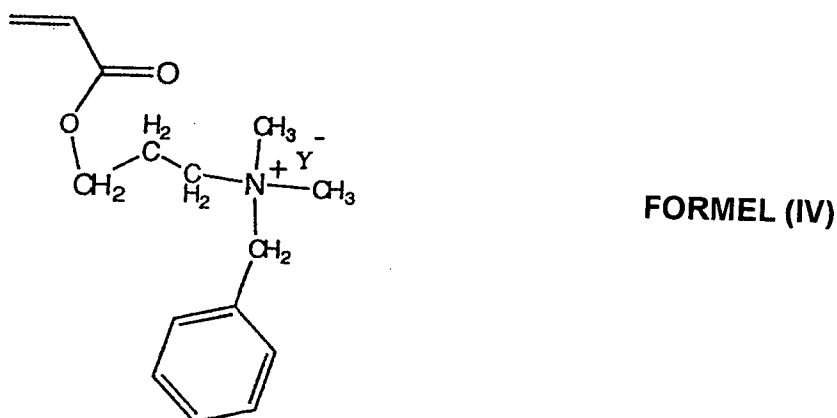
ist.



[0047] Formel (IV) zeigt Acryloyloxyäthyltrimethyl-Ammoniummethylsulfat, das von Allied Colloid Co. erhältlich ist.



[0048] Formel (V) zeigt Acrylamidopropyltrimethyl-Ammoniumchlorid, das von Stockhausen (Deutschland) erhältlich ist.



[0049] Formel (VI) zeigt Acryloxyäthyl dimethyl benzyl-Ammoniumchlorid, das von Elf Atochem erhältlich ist.

[0050] Das bevorzugte Verfahren zum Herstellen der kationischen Amin-Polyacrylat-Hydrogele aus einer oder mehrerer dieser spezifischen Monomere wird im Detail unten beschrieben.

[0051] Die kationischen quaternären Amin-Polyacrylat-Hydrogele werden vorzugsweise in situ durch freie Radikal-Polymerisation eines wasserlöslichen Monomers (wie solche, die oben gezeigt sind) in der Anwesenheit von Wasser gebildet, vorzugsweise durch Ultraviolett-Härtung mit Starter(n) und multi-funktionellen, quervernetzenden Wirkstoffen. Ein geeignetes Acrylat-Monomer z. B. (wie in der Formel (III) gezeigt), Wasser, optional zusätzliche Verstärker der Polymerisation (wie Salz, z. B. Natriumchlorid, Kaliumchlorid), Starter oder Katalysatoren (z. B.  $\alpha$ -Hydroxy-1, $\alpha$ -Dimethylacetophenon in DMSO) und ein multi-funktionseller Quervernetzer (z. B. Methylen-bis-Acrylamid) werden kombiniert, in eine Form gegeben und einer Ultraviolett-Strahlung, wie im Stand der Technik bekannt, ausgesetzt. Das so gebildete kationische quaternäre Amin-Polyacrylat-Hydrogel ist etwas klarer in der Farbe, viskos und bei Berührung klebrig. Das Hydrogel haftet, als Wundverband verwendet, tendenziell in genügendem Ausmaß auf der Haut einer Person, ist aber noch genügend kohäsiv, um einfach wieder von der Haut einer Person entfernt und getrennt werden zu können.

[0052] Wie oben erwähnt, können die in dieser Erfindung erwähnten Hydrogele ein Puffersystem einschließen, um den pH-Wert zu kontrollieren, die Verfärbung zu vermeiden, und/oder helfen, den Abbau aufgrund der verlängerten Anwesenheit von Wasser zu verhindern (d. h. die Hydrolyse zu verhindern). Die Puffer werden, wenn überhaupt, vorzugsweise vor dem Härten zu der Mischung zugefügt. Geeignete Puffer schließen z. B. Natrium-Kalium-Tartrat und/oder monobasisches Natriumphosphat ein, beide sind z. B. von Aldrich Chemical



Co., IN. erhältlich. Die Verwendung eines Puffersystems mit dem Hydrogel ist bevorzugt, um das Hydrogel mit einer für den Handel geeigneten Haltbarkeit bereitzustellen (d. h. eine Haltbarkeit von über einem Jahr), ohne dass es sich verfärbt.

**[0053]** Wie auch oben erwähnt, können auch andere Additiva in das Hydrogel eingeschlossen werden, entweder vor oder nach dem Härten (d. h. Pharmaka wie Antibiotika, Desinfektionsmittel, Feuchthaltemittel, Weichmacher). Die Eignung solcher Additiva ist im allgemeinen von dem bezweckten Endnutzen des besonderen Hydrogels als ein Wundverband abhängig.

**[0054]** Wie oben erwähnt, werden Starter bevorzugt bei der Polymerisation der Hydrogele verwendet. Beispiele für Starter, die verwendet werden können, schließen z. B. IRGACURE® 184 (1-Hydroxycyclohexyl-Phenylketon) und DAROCURE® 1173 ( $\alpha$ -Hydroxy-1- $\alpha$ -Dimethylacetophenon) ein, die beide kommerziell von der Ciba-Geigy Corp. erhältlich sind. Diese UV-Katalysatoren sind bevorzugt, weil sie keine Gelbfärbung erzeugen. Andere Starter, die die bevorzugte Wasser-weiße und Wasser-klare Erscheinung des Hydrogels gewährleisten, sind bevorzugt. Zusätzliche Beispiele von Startern jedoch (die Photo-Starter oder Wärme-Starter sein können) schließen ein: Benzoylperoxid, Azo-bis-Isobutyronitril, Di-t-Butylperoxid, Bromylperoxid, Cumylperoxid, Lauroylperoxid, Isopropylpercarbonat, Methyläthylketonperoxid, Cyclohexanperoxid, t-Butylhydroperoxid, Di-t-Amylperoxid, Dicumylperoxid, t-Butylperbenzoat, Benzoinalkyläther (wie Benzoin, Benzoin-Isopropyläther und Benzoin-Isobutyläther), Benzophenone (wie Benzophenon und Methyl-o-Benzoyl-Benzoat), Acetophenone (wie Acetophenon, Trichloroacetophenon, 2,2-Diäthoxyacetophenon, p-t-Butyltrichloro-Acetophenon, 2,2-Dimethoxy-2-Phenylacetophenon und p-Dimethylaminoacetophenon), Thioxanthone (wie Xanthon, Thioxanthon, 2-Chlorothioxanthon und 2-Isopropylthioxanthon), Benzyl-2-Äthyl-Anthraquinon, Methylbenzoylformiat, 2-Hydroxy-2-Methyl-1-Phenyl-Propan-1-on, 2-Hydroxy-4'-Isopropyl-2-Methyl-Propiophenon,  $\alpha$ -Hydroxyketon, Tetramethyl-Thiuram-Monosulfid, Allyldiazonium-Salz und Kombinationen von Kamphoquinon und Äthyl-4-(N,N-Dimethylamino)-Benzoat. Andere Starter können z. B. in Berner et al., „Photo Initiators – An Overview“, J. Radiation Curing (April 1979), pp. 2–9, gefunden werden.

**[0055]** Die Menge an Starter liegt vorzugsweise innerhalb des Bereichs von ungefähr 0,02 bis 0,2 Gewichtsprozent in Bezug Gesamtmenge an Monomeren und bevorzugter innerhalb des Bereichs von ungefähr 0,05 bis 0,5 Gewichtsprozent in Bezug auf die Gesamtmenge an Monomeren.

**[0056]** Die Parameter zum UV-Härten, mit denen die gewünschten Polymereigenschaften erhalten werden können, sind dem Fachmann auf seinem Gebiet gut bekannt. Ein Starter für die vorliegenden Zwecke wirkt tendenziell über die Absorption ausgewählter UV-Wellenlängen, was den Zerfall in die freien Radikale nach sich zieht und dadurch die Polymerisation startet. Die Wellenlängen und die zu härtende Fläche bestimmen die Art der UV-Lampe, die in dem Härtungsvorgang verwendet wird. Die Hemmung der Polymerisation aufgrund von gelöstem Sauerstoff, Monomeren-Schutzagenczien oder andere Komponenten können dadurch verhindert werden, dass die Strahlungsintensität durch Pulsieren verändert wird, und/oder durch Verwendung von Katalysationsbeschleunigern. Die Menge an restlichem Monomeren (nach der Polymerisation) beträgt vorzugsweise weniger als ungefähr 3%, um eine gute Biokompatibilität zu erhalten.

**[0057]** Wie auch oben schon bemerkt, werden quervernetzende Wirkstoffe beim Quervernetzen der kationischen Polyacrylat-Hydrogele bevorzugt. Beispiele multifunktionaler quervernetzender Substanzen, die verwendet werden können, sind Methylen-Bis-Acrylamid (MBA) und Diäthylenglykol-Diacrylat, die beide kommerziell von Polysciences, Inc., Warrington, Pennsylvania, erhältlich sind.

**[0058]** Weitere Beispiele von quervernetzenden Wirkstoffen, die zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung akzeptabel sein können, schließen ein: Äthylenglykol-Diacrylat, Triäthylenglykol-Bis-Methacrylat, Äthylenglykol-Bis-Methacrylat, Äthylenglykol-Dimethacrylat, Bisacrylamid, Triäthylenglykol-Bis-Acrylat, 3,3'-Äthyl-Bis-(N-Vinyl-2-Pyrrolidon), Trimethylolpropan-Trimethacrylat, Glycerin-Trimethacrylat, Polyäthylenglycol-Dimethacrylat und andere Polyacrylate und Polymethacrylat-Ester.

**[0059]** Die Menge an verwendetem quervernetzenden Wirkstoff liegt vorzugsweise innerhalb des Bereichs von ungefähr 0,02 bis 2,0 Gewichtsprozent in Bezug auf die Gesamtmenge an Monomeren, und bevorzugter innerhalb des Bereichs von ungefähr 0,05 bis 0,5 Gewichtsprozent in Bezug auf die Gesamtmenge an Monomeren.

**[0060]** Nachfolgend sind spezifische, exemplarische Ausführungsformen kationischer quaternärer Amin-Acrylat-Hydrogele zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung aufgeführt.

**[0061]** In jedem der folgenden Beispiele war das verwendete quaternäre Amin-Acrylat-Monomer 80% Acryloyloxyäthyltrimethyl-Ammoniumchlorid in Wasser (AAC), die quervernetzende Lösung war 1% Methyl-bis-Acrylamid in Wasser (MBA), der Katalysator war 0,01%  $\alpha$ -Hydroxyl-1, $\alpha$ -Dimethylacetophenon in DMSO (DAROCURE® 1173).

## Beispiel 1

Inhaltsstoffe	Menge
AAC	122 Gramm
2% Salzlösung	80 Gramm
1% MBA	20 Gramm
Darocure 1173	80 $\mu$ l

**[0062]** Diese Bestandteile wurden in der angegebenen Reihenfolge gemischt und in ein geeignetes UV-Härtungssystem überführt, wie oben beschrieben, und gemäß der im Stand der Technik gut bekannten Verfahren gehärtet. Das resultierende Gel war transparent, war leicht klebrig und hatte eine Feststoffgehalt von 61% auf das Gewicht bezogen.

## Beispiel 2

Inhaltsstoffe	Menge
AAC	61 Gramm
Wasser	40 Gramm
1% MBA	10 Gramm
Darocure 1173	400 $\mu$ l

**[0063]** Das resultierende Gel hatte eine Feststoffgehalt von 61% auf das Gewicht bezogen und ist ähnlich dem in Beispiel 1, mit Ausnahme, dass die Salzlösung durch Wasser ersetzt wurde. Der Polymerisationsprozess war der gleiche wie auch die Eigenschaften des Gels.

## Beispiel 3

Inhaltsstoffe	Menge
AAC	140 Gramm
2% Salzlösung	60 Gramm
1% MBA	20 Gramm
Darocure 1173	800 $\mu$ l

**[0064]** Dem Verfahren aus Beispiel 1 wurde gefolgt und das resultierende transparente Gel war leicht klebrig und hatte eine Feststoffgehalt von 70% auf das Gewicht bezogen.

## Beispiel 4

Inhaltsstoffe	Menge
AAC	70 Gramm
Wasser	30 Gramm
1% MBA	10 Gramm
Darocure 1173	400 $\mu$ l

**[0065]** Das resultierende transparente Gel war leicht klebrig und hatte eine Feststoffgehalt von 70% auf das Gewicht bezogen. Dieses Beispiel ist ähnlich dem aus Beispiel 3, mit Ausnahme, dass die Salzlösung durch Wasser ersetzt wurde. Der Polymerisationsprozess war der gleiche.

## Beispiel 5

Inhaltsstoffe	Menge
AAC	70 Gramm
Wasser	30 Gramm
1% MBA	5 Gramm
Darocure 1173	400 $\mu$ l

**[0066]** Das resultierende transparente Gel hatte einen Feststoffgehalt von 70% auf das Gewicht bezogen und ist ähnlich dem aus Beispiel 4, mit Ausnahme, dass die Menge an MBA-Quervernetzer halbiert war. Der Polymerisationsprozess war der gleiche und das Gel war im wesentlichen klar und leicht klebrig.

## Beispiel 6

Inhaltsstoffe	Menge
AAC	160 Gramm
2% Salzlösung	40 Gramm
1% MBA	20 Gramm
Darocure 1173	800 µl

**[0067]** Dem Verfahren aus Beispiel 1 wurde gefolgt und das resultierende transparente Gel war leicht klebrig und hatte einen Feststoffgehalt von 80% auf das Gewicht bezogen.

## Beispiel 7

Inhaltsstoffe	Menge
AAC	80 Gramm
Wasser	20 Gramm
1% MBA	10 Gramm
Darocure 1173	400 µl

**[0068]** Das resultierende Gel hatte einen Feststoffgehalt von 80% auf das Gewicht bezogen und ist ähnlich dem aus Beispiel 6, mit Ausnahme, dass die Salzlösung durch Wasser ersetzt wurde. Der Polymerisationsprozess war der gleiche, wie auch die physikalischen Eigenschaften des Gels.

## Beispiel 8

Inhaltsstoffe	Menge
AAC	80 Gramm
Wasser	20 Gramm
1% MBA	5 Gramm
Darocure 1173	400 µl

**[0069]** Das resultierende Gel hatte einen Feststoffgehalt von 80% auf das Gewicht bezogen und ist ähnlich dem aus Beispiel 7, mit Ausnahme, dass der Gehalt an MBA-Quervernetzer halbiert wurde. Der Polymerisationsprozess war der gleiche, wie auch die physikalischen Eigenschaften des Gels.

## Beispiel 9

Inhaltsstoffe	Menge
AAC	90 Gramm
Wasser	10 Gramm
1% MBA	10 Gramm
Darocure 1173	400 µl

**[0070]** Das Gel wurde wie in Beispiel 1 hergestellt. Das resultierende transparente Gel war leicht klebrig und hatte einen Feststoffgehalt von 90% auf das Gewicht bezogen.

## Beispiel 10

Inhaltsstoffe	Menge
AAC	90 Gramm
2% Salzlösung	10 Gramm
1% MBA	5 Gramm
Darocure 1173	400 µl

**[0071]** Das resultierende Gel hatte einen Feststoffgehalt 90% auf das Gewicht bezogen und ist ähnlich dem auf Beispiel 9, mit Ausnahme, dass das Wasser durch 2%-ige Salzlösung ersetzt wurde und die Menge an MBA-Quervernetzer halbiert wurde. Der Polymerisationsprozess war der gleiche und die Eigenschaften

waren ähnlich.

#### Beispiel 11

Inhaltsstoffe	Menge
AAC	180 Gramm
2% Salzlösung	20 Gramm
1% MBA	20 Gramm
Darocure 1173	800 µl

**[0072]** Das resultierende Gel hatte einen Feststoffgehalt 90% auf das Gewicht bezogen und ist ähnlich dem auf Beispiel 10, mit Ausnahme, dass die Menge MBA-Quervernetzer verdoppelt wurde. Der Polymerisationsprozess war der gleiche wie auch die Geleigenschaften.

#### Beispiel 12

**[0073]** Das Gel aus Beispiel 11 wurde nach Anpassung mit einem Verfahren nach Kirby-Bauer zur Untersuchung von Antibiotika auf antimikrobielle Aktivität durchgemustert.

**[0074]** Die folgenden Organismen wurden auf einen Soja-Casein-Verdau-Agar (SCDA) überführt und bei 37°C +/- 2°C für 24–28 Stunden inkubiert:

*Pseudomonas aeruginosa*, ATCC, #9027

*Escherichia coli*, ATCC #8739

*Klebsiella pneumoniae*, ATCC #4352

*Staphylococcus aureus*, ATCC #6538

*Enterococcus (Streptococcus) faecalis*, ATCC #19433

*Candida albicans*, ATCC #10231

**[0075]** Der Test-Organismus wurde unter Verwendung von 0,9% Salzlösung geerntet. Jede Kultur wurde mittels Vortex intensiv gerührt, um die Klumpen aufzulösen. Der Titer jeder Suspension wurde auf ungefähr 10<sup>6</sup> koloniebildende Einheiten pro ml eingestellt (CFU/ml). Der Titer der Organismus-Suspensionen wurde durch für Petrischalen geeignete Auszähltechniken bestätigt.

**[0076]** Auf jeder Testschale wurde eine konfluente Schicht des Organismus hergestellt, indem zuerst ein steriler Wattebausch mit der Testorganismus-Suspension befeuchtet wurde, dann auf einer Muller-Hinton-Agar (MHAG)-Schale in drei Richtungen ausgestrichen wurde, mit einem letzten Ausstreichen entlang des Randes der Platte. Insgesamt wurde für jeden Satz an Proben sieben Schalen hergestellt. Eine zusätzliche Schale wurde hergestellt und als Positivkontrolle inkubiert. Als Negativ- und Medium-Kontrolle wurde jeweils eine Probe in dem Experiment eingeschlossen.

**[0077]** Die Gelproben wurden in einheitliche Stücke von ungefähr 5 mm<sup>2</sup> geschnitten. Jede Probe wurde auf sieben verschiedenen Agarschalen getestet. Die Schalen wurden bei 37 +/- 2°C inkubiert, bis eine konfluente Schicht des Testorganismus erkennbar war. Die Schalen wurden bei 2–8°C über das Wochenende im Kühlschrank aufbewahrt, bis sie gemessen werden konnten.

**[0078]** Mittlere Hemmzonen von jeder Probe und jedem Testorganismus sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1  
Mittlere Zone der Hemmung in Millimetern

<b>Test-Organismus</b>	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>	<b>Gruppe C</b>
<i>Escherichia coli</i>	18,1	16,3	15,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17,8	15,3	20,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14,4	15,1	14,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	16,4	16,7	15,6
<i>Enterococcus faecalis</i>	13,7	16,9	14,2
<i>Candida albicans</i>	0	0	0

[0079] Der Animpfungstiter für jeden Organismus ist in Tabelle 2 beschrieben.

Tabelle 2  
Animpfungstiter

Test-Organismus	Animpfungstiter
<i>Escherichia coli</i>	$1,3 \times 10^6$ cfu/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$5,5 \times 10^6$ cfu/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	$1,2 \times 10^6$ cfu/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	$2,5 \times 10^6$ cfu/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	$1,3 \times 10^6$ cfu/ml
<i>Candida albicans</i>	$3,1 \times 10^6$ cfu/ml

[0080] Es ist offensichtlich, mit Ausnahme von *Candida albicans*, dass das Gel aus Beispiel 11 signifikant antimikrobielle Eigenschaften aufweist, bestimmt über die mittlere Hemmzone. Obwohl keine Hemmzonen auf den *Candida albicans* Platten zu beobachten waren, war ein signifikant verringertes Wachstum um dieses Testproben zu sehen, was eine antimikrobielle Aktivität anzeigt.

### Beispiel 13

[0081] Um zu bestimmen, ob die in dieser Erfindung verwendeten Gele irgendwelche ungünstigen Wirkungen auf angeritzte Stellen auf der menschlichen Haut ausüben, wurden fünf Testproben ausgewählt und untersucht. Die Tests wurden durch ein unabhängiges Testlabor unter Verwendung eines Standard-Kammer-Anritzungstestverfahrens durchgeführt. Nur eine Zusammenfassung dieses Verfahrens ist unten angegeben.

[0082] Die folgenden Hydrogele wurden untersucht: Probe A (das Gel aus Beispiel 1), Probe B (das Gel aus Beispiel 5), Probe C (das Gel aus Beispiel 6), Probe D (das Gel aus Beispiel 11) und Probe E (das Gel aus Beispiel 5, dem eine kleine Menge Povidon-Jod, Betadin®, zugefügt war).

[0083] Die Gele wurden zu kreisrunden Verbänden mit 2 cm im Durchmesser zur Insertion in eine Kammervertiefung geformt. Kontroll-Verbände aus sauberen fusselfreien Baumwollstreifen wurden ausgestanzt und mit einem Kontrollmaterial für Vergleichszwecke befeuchtet.

[0084] Zehn Freiwillige wurden in die Testreihen untersucht. Eine spezielle Stelle auf der Oberseite der Unterarms wurde ausgewählt und für den Kontakt mit jeder der Proben A–E vorgesehen. Der Ort der Stelle, die für ein bestimmtes Testmaterial vorgesehen war, variierte von Person zu Person.

[0085] Die Haut jedes Freiwilligen wurde mit Alkohol gereinigt und jede Stelle umrandet. Die Haut an jeder Stelle wurde mit der scharfen abgeschrägten Kante einer 30-gauge Nadel angeritzt. Eine neue geöffnete sterile Nadel wurde für jeden Teilnehmer verwendet. Dreimal wurde horizontal und drei mal vertikal eingeritzt, so dass sich die Linien kreuzten. Dann wurde gerade genug Druck auf die Nadel angewendet, so dass die Epidermis gespalten wurde, ohne ein deutliches Bluten aus den Kapillaren zu verursachen. Jede Stelle wurde dann mit einer Kammer bedeckt, die Baumwolltuch enthielt, das mit 0,1 ml steriler physiologischer Salzlösung befeuchtet waren. Die Kammern wurden an den Stellen mit breiten Streifen Hypafix®-Klebeband befestigt. Nach vier Stunden wurden die Kammern entfernt, die angeritzten Stellen untersucht und auf nachteilige Wirkungen hin genormt. Diese genormten Stellen wurden dann als Basiswerte zum Bestimmen der Wirkungen der Hydrogel-

proben auf die Stellen verwendet.

**[0086]** Nachdem die Basiswerte erhoben wurden, wurde mittels aseptischer Techniken, die schützende Abdeckung über den vorbereiteten Probenkammern entfernt und der freiliegende Gelverband wurde direkt auf die angeritzte Stelle gelegt. Der Gelverband wurde dann mit einer Kammereinrichtung bedeckt und mit Hypafix®-Klebeband befestigt.

**[0087]** Die Test-Stellen bei jedem Freiwilligen wurden täglich untersucht und genormt und die Gelverbandprobe wurde wieder ersetzt bis sie am nächsten Tag untersucht wurde.

**[0088]** Nach zweiundsiebzig Stunden wurde der Test beendet und die Daten wurden für jede Versuchsperson erstellt und für jede Testprobe gemittelt. Jede Stelle wurde wie folgt ausgewertet und Punktzahlen zugeordnet: 0,1 = Keine angeritzten Stellen oder Erytheme sichtbar; 0,5 = angeritzte Stellen sichtbar, aber keine Erytheme vorhanden; 1 = schwache Erytheme entlang der angeritzten Stellen; 2 = moderate bis intensive Erytheme benachbart zu den angeritzten Stellen; 3 = konfluente, schwere Erytheme, die die Gebiete zwischen den angeritzten Stellen ausfüllen; 4 = schwere Erytheme, die mit Pusteln oder Blasen zusammen auftreten.

**[0089]** Von einer mittleren Punktzahl von 0,0 bis 0,49 wurde angenommen, dass sie ein nur gering reizendes Potential anzeigt. Eine mittlere Punktzahl von 0,5 bis 1,49 zeigt ein niedrig reizendes Potential an. Eine mittlere Punktzahl von 1,5 bis 2,49 zeigt ein moderat reizendes Potential an. Eine mittlere Punktzahl von 2,5 bis 4,0 zeigt ein hoch-reizendes Potential an.

**[0090]** Die Ergebnisse sind unten angegeben, wobei physiologische Salzlösung als Basiswert verwendet wurde, um die anderen Proben zu normen.

Tabelle 3  
Punktzahlen im Mittel

	<u>0 Stunden</u>	<u>24 Stunden</u>	<u>48 Stunden</u>	<u>72 Stunden</u>
Kontrolle	0,65	0,55	0,55	0,50
Probe A <sup>a</sup>	0,70	0,75	1,20	0,70
Probe A <sup>b</sup>	-0,05	-0,05	-0,05	-0,05
Probe A <sup>c</sup>	0,65	0,70	1,15	0,65
Probe B <sup>a</sup>	0,60	0,80	0,75	0,55
Probe B <sup>b</sup>	+0,05	+0,05	+0,05	+0,05
Probe B <sup>c</sup>	0,65	0,85	0,80	0,60

Probe C <sup>a</sup>	0,65	0,55	0,65	0,60
Probe C <sup>b</sup>	0,00	0,00	0,00	0,00
Probe C <sup>c</sup>	0,65	0,55	0,65	0,60
Probe D <sup>a</sup>	0,60	0,60	0,60	0,50
Probe D <sup>b</sup>	+0,05	+0,05	+0,05	+0,05
Probe D <sup>c</sup>	0,65	0,65	0,65	0,55
Probe E <sup>a</sup>	0,65	0,85	0,90	0,65
Probe E <sup>b</sup>	0,600	0,00	0,00	0,00
Probe E <sup>c</sup>	0,65	0,85	0,90	0,65

<sup>a</sup>Mittlere Punktzahl

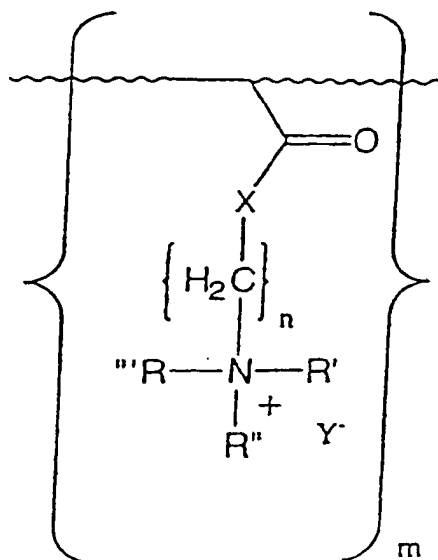
<sup>b</sup>Wert nach Anpassung (Basiswert-Kontroll-Punktzahl (0 Stunden) minus Basiswert-Probenpunktzahl (0 Stunden))

<sup>c</sup>Angepasster mittlere Punktzahl (Wert nach Anpassung plus mittlerer Probenpunktzahl)

**[0091]** Aus der oberen Tabelle wird klar, dass alle Proben A–E in Bezug auf das Potential die Haut zu reizen, nicht signifikant verschieden von der Kontrolle sind, d. h., alle, einschließlich der Salzlösungskontrolle, fallen in die Kategorie „niedrig“. Während nicht genügend Daten gesammelt wurden, um den Grad der Wundheilung, der auf die Proben zurückzuführen ist, zu ermitteln, stellten doch viele Versuchspersonen fest, dass ihre angeritzten Stellen weniger schmerzhaft waren, wenn die Verbände, die die Proben A–E enthielten, verwendet wurden. Mit anderen Worten wurde eine mildernde Wirkung beobachtet, wenn die Proben A–E auf die angeritzten Stellen aufgebracht wurden.

### Patentansprüche

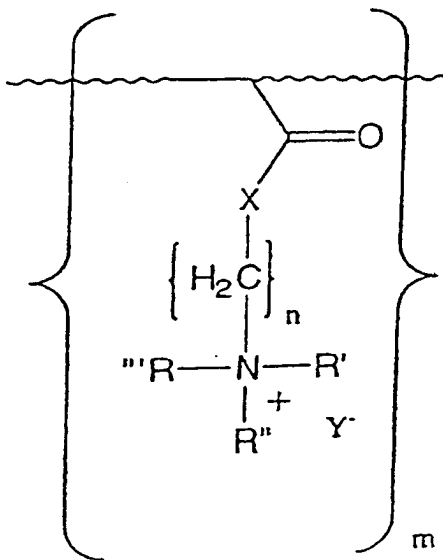
1. Verwendung eines antimikrobiellen kationischen quaternären Amin-Acrylat-Polymers der Formel:



wobei  $n$  eine ganzzahlige Zahl von 2 bis 3 ist;  $R'$ ,  $R''$  und  $R'''$  sind unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt, die aus H,  $C_1$ - $C_{16}$ -Alkyl, Aryl, Arylamin, Alkylamin, Alkaryl und Aralkyl besteht;  $X$  ist aus der Gruppe ausgewählt, die aus O und NH besteht;  $Y^-$  ist ein akzeptierbares anionisches Gegenion zu dem  $N^+$  des quaternärenamins und  $m$  ist eine ganzzahlige Zahl, die größer als 50 000 ist, als Wundverband.

2. Die Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei  $R'$ ,  $R''$  und  $R'''$  unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, Phenyl, Toly und Benzyl besteht.

3. Die Verwendung gemäß Anspruch 2, wobei R', R'' Methyl sind und R''' Benzyl ist.
4. Die Verwendung gemäß Anspruch 2, wobei R', R'' und R''' Methyl sind.
5. Die Verwendung gemäß Anspruch 4, wobei X O ist.
6. Die Verwendung gemäß Anspruch 4, wobei X NH ist.
7. Die Verwendung gemäß Anspruch 4, wobei Y<sup>-</sup> ein Mitglied ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> und CH<sub>3</sub>SO<sub>4</sub><sup>-</sup> besteht.
8. Die Verwendung gemäß Anspruch 7, wobei Y<sup>-</sup> Cl<sup>-</sup> ist.
9. Die Verwendung gemäß Anspruch 4, wobei n gleich 2 ist.
10. Die Verwendung gemäß Anspruch 4, wobei n gleich 3 ist.
11. Ein Wundverband, der ein Hydrogel umfasst, 15 bis 95 Gewichtsprozent des inhärenten antimikrobiellen kationischen quaternären Amin-Acrylat-Polymers enthaltend, mit der Formel:



wobei n eine ganzzahlige Zahl von 2 bis 3 ist; R', R'' und R''' sind unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt, die aus H, C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl, Aryl, Arylamin, Alkylamin, Alkaryl und Aralkyl besteht; X ist aus der Gruppe ausgewählt, die aus O und NH besteht; Y<sup>-</sup> ist ein akzeptierbares anionisches Gegenion zu dem N<sup>+</sup> des quaternärenamins und m ist eine ganzzahlige Zahl, die größer als 50 000 ist.

12. Der Wundverband gemäß Anspruch 11, wobei in dem Polymer R', R'' und R''' unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Phenyl, Toly und Benzyl besteht.
13. Der Wundverband gemäß Anspruch 12, wobei R', R'' in dem Polymer Methyl ist und R''' Benzyl ist.
14. Der Wundverband gemäß Anspruch 12, wobei R', R'' und R''' in dem Polymer Methyl sind.
15. Der Wundverband gemäß Anspruch 14, wobei X in dem Polymer O ist.
16. Der Wundverband gemäß Anspruch 14, wobei X in dem Polymer NH ist.
17. Der Wundverband gemäß Anspruch 14, wobei Y<sup>-</sup> in dem Polymer ein Mitglied ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> und CH<sub>3</sub>SO<sub>4</sub><sup>-</sup> besteht.
18. Der Wundverband gemäß Anspruch 17, wobei Y<sup>-</sup> in dem Polymer Cl<sup>-</sup> ist.
19. Der Wundverband gemäß Anspruch 14, wobei n in dem Polymer gleich 2 ist.

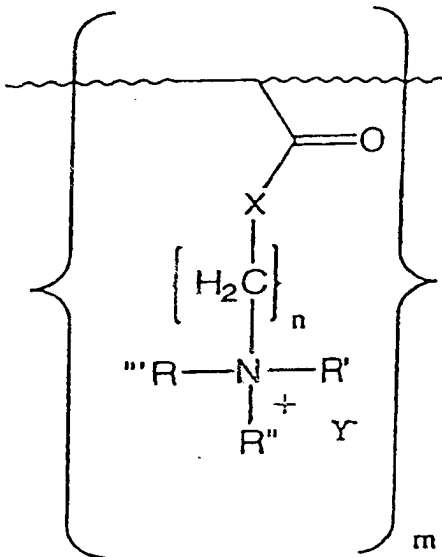


20. Der Wundverband gemäß Anspruch 14, wobei n in dem Polymer gleich 3 ist.

21. Der Wundverband gemäß Anspruch 11, wobei das Hydrogel zwischen ungefähr 61 und 90 Gewichtsprozent des kationischen quaternären Amin-Polyacrylat-Polymers enthält.

22. Der Wundverband gemäß Anspruch 21, wobei das Hydrogel zwischen ungefähr 65 und 75 Gewichtsprozent des kationischen quaternären Amin-Polyacrylat-Polymers enthält.

23. Eine Mittel zum Bedecken von Wunden, das ein Substrat mit einem daran fest gebundenen Wundverband umfasst, das ein Hydrogel von ungefähr 15 bis 95 Gewichtsprozent eines inhärenten antimikrobiellen kationischen quaternären Amin-Acrylat-Polymers der folgenden Formel umfasst:



wobei n eine ganzzahlige Zahl von 2 bis 3 ist; R', R'' und R''' sind unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt, die aus H, C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl, Aryl, Arylamin, Alkylamin, Alkaryl und Aralkyl besteht; X ist aus der Gruppe ausgewählt, die aus O und NH besteht; Y<sup>-</sup> ist ein akzeptierbares anionisches Gegenion zu dem N<sup>+</sup> des quaternären Amins und m ist eine ganzzahlige Zahl, die größer als 50 000 ist.

24. Das Mittel gemäß Anspruch 23, wobei das Substrat ein fasriges Blattmaterial ist, das in dem Hydrogel eingebettet ist, und das Hydrogel entgegengesetzte Oberflächen aufweist, mindestens eine davon ist angepasst, die Wunde abdecken und berühren zu können.

25. Das Mittel gemäß Anspruch 23, wobei das Hydrogel entgegengesetzte Oberflächen hat und das Mittel eine abdichtende Struktur repräsentiert, die an eine Oberfläche des Hydrogels befestigt ist und die entgegengesetzte Oberfläche angepasst ist, die Wunde abdecken und berühren zu können.

26. Das Mittel gemäß Anspruch 24 oder 25, wobei R', R'' und R''' in dem Polymer formenden Hydrogel unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Phenyl, TolyI und Benzyl besteht.

27. Das Mittel gemäß Anspruch 26, wobei R', R'' in dem Polymer Methyl und R''' Benzyl ist.

28. Das Mittel gemäß Anspruch 26, wobei R', R'' und R''' in dem Polymer Methyl sind.

29. Das Mittel gemäß Anspruch 28, wobei X in dem Polymer O ist.

30. Das Mittel gemäß Anspruch 28, wobei X in dem Polymer NH ist.

31. Das Mittel gemäß Anspruch 28, wobei  $Y^-$  in dem Polymer ein Mitglied ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $HSO_4^-$  und  $CH_3SO_4^-$  besteht.

32. Das Mittel gemäß Anspruch 31, wobei  $Y^-$  in dem Polymer  $Cl^-$  ist.

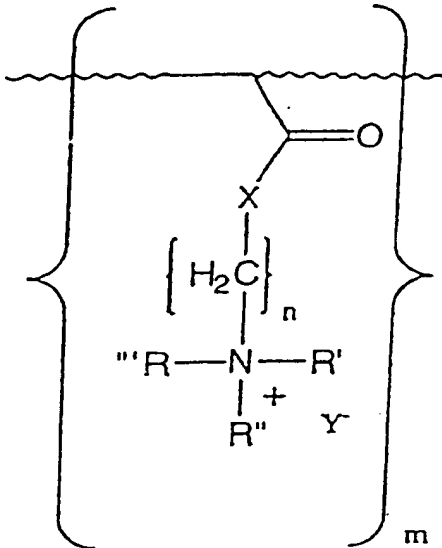
33. Die Einrichtung gemäß Anspruch 28 wobei n in dem Polymer gleich 2 ist.

34. Das Mittel gemäß Anspruch 28, wobei n in dem Polymer gleich 3 ist.

35. Das Mittel gemäß Anspruch 23, wobei das Hydrogel zwischen ungefähr 61 und 90 Gewichtsprozent des quaternären Amin-Polyacrylat-Polymers enthält.

36. Das Mittel gemäß Anspruch 23, wobei das Hydrogel zwischen ungefähr 65 und 75 Gewichtsprozent des quaternären Amin-Polyacrylat-Polymers enthält.

37. Die Verwendung von Hydrogel, das von ungefähr 15 bis 95 Gewichtsprozent des inhärenten antimikrobiellen Amin-Acrylat-Polymers der folgenden Formel enthält:



wobei n eine ganzzahlige Zahl von 2 bis 3 ist; R', R'' und R''' sind unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt, die aus H, C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl, Aryl, Arylamin, Alkylamin, Alkaryl und Aralkyl besteht; X ist aus der Gruppe ausgewählt, die aus O und NH besteht; Y<sup>-</sup> ist ein akzeptierbares anionisches Gegenion zu dem N<sup>+</sup> des quaternärenamins und m ist eine ganzzahlige Zahl, die größer als 50000 ist, zur Herstellung eines Wundverbandes.

38. Die Verwendung gemäß Anspruch 37, wobei der Wundverband an einem Mittel zum Bedecken von Wunden befestigt ist.

39. Die Verwendung gemäß Anspruch 38, wobei das Mittel ein Substrat von einem fasrigen Blattmaterial umfasst, das in dem Hydrogel eingebettet ist und wobei das Hydrogel entgegengesetzte Oberflächen aufweist und mindestens eine davon angepasst ist, die Wunde abdecken und berühren zu können.

40. Die Verwendung gemäß Anspruch 38, wobei das Mittel eine abdichtende Struktur repräsentiert, und wobei das Hydrogel entgegengesetzte Oberflächen hat, so dass eine Oberfläche des Hydrogels an eine Oberfläche der abdichtenden Struktur befestigt ist und die entgegengesetzte Oberfläche angepasst ist, die Wunde abdecken und berühren zu können.

41. Die Verwendung gemäß einem der Ansprüche 39 oder 40, wobei R', R'' und R''' in dem Hydropolymer bildenden Polymer unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Phenyl, Toly und Benzyl besteht.

42. Die Verwendung gemäß Anspruch 41, wobei R', R'' in dem Polymer Methyl und R''' Benzyl ist.

43. Die Verwendung gemäß Anspruch 41, wobei R', R'' und R''' in dem Polymer Methyl sind.

44. Die Verwendung gemäß Anspruch 43, wobei X in dem Polymer O ist.

45. Die Verwendung gemäß Anspruch 43, wobei X in dem Polymer NH ist.

46. Die Verwendung gemäß Anspruch 43, wobei Y<sup>-</sup> in dem Polymer ein Mitglied ist, das aus der Gruppe

ausgewählt ist, die aus  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{HSO}_4^-$  und  $\text{CH}_3\text{SO}_4^-$  besteht.

47. Die Verwendung gemäß Anspruch 46, wobei  $\text{Y}^-$  in dem Polymer  $\text{Cl}^-$  ist.
48. Die Verwendung gemäß Anspruch 43, wobei  $n$  in dem Polymer gleich 2 ist.
49. Die Verwendung gemäß Anspruch 43, wobei  $n$  in dem Polymer gleich 3 ist.
50. Die Verwendung gemäß Anspruch 38, wobei das Hydrogel zwischen ungefähr 61 und 90 Gewichtsprozent des quaternären Amin-Polyacrylat-Polymers enthält.
51. Die Verwendung gemäß Anspruch 50, wobei das Hydrogel zwischen ungefähr 65 und 75 Gewichtsprozent des quaternären Amin-Polyacrylat-Polymers enthält.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen