

(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
13. August 2009 (13.08.2009)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/098029 A2

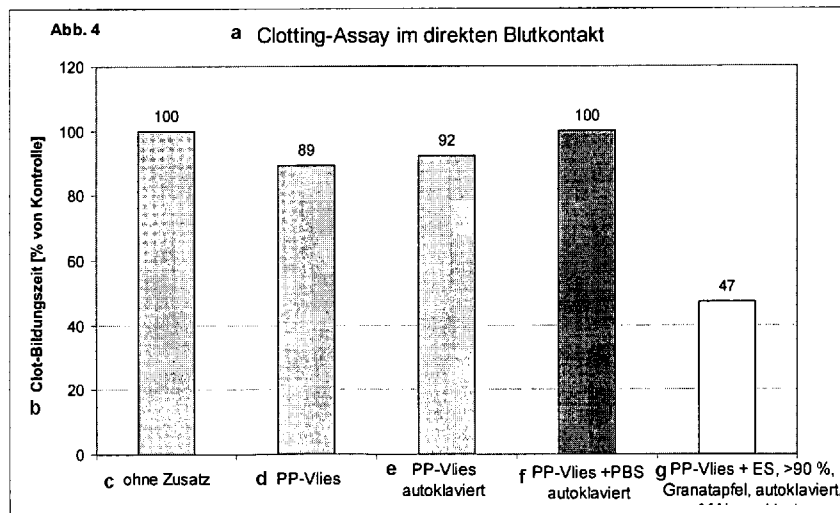
- (51) Internationale Patentklassifikation:
A61L 15/42 (2006.01) A61L 15/60 (2006.01)
A61L 15/44 (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/000716
- (22) Internationales Anmeldedatum:
4. Februar 2009 (04.02.2009)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
102008008537.5 6. Februar 2008 (06.02.2008) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BEIERSDORF AG [DE/DE]; Unnastrasse 48, 20253 Hamburg (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ACHTERBERG, Volker [DE/DE]; Berner Heerweg 84a, 22159 Hamburg
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BEIERSDORF AG; Unnastrasse 48, 20253 Hamburg (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, 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,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: WOUND DRESSING ARTICLES

(54) Bezeichnung: WUNDVERSORGUNGSARTIKEL

Abbildung 4



- a Clotting assay in direct contact with blood
b Clot formation time [percentage of control]
c Nothing added
d PP fleece
e Autoclaved PP fleece
f Autoclaved PP fleece + PBS
g PP fleece + ellagic acid, >90 percent, pomegranate, autoclaved.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2009/098029 A2



TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe g)*

(57) Abstract: The invention relates to wound pads or wound dressing articles that can promote or accelerate blood coagulation.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Wundauflagen oder Wundversorgungsartikel, die in der Lage sind, die Gerinnung von Blut zu unterstützen bzw. zu beschleunigen.

Beiersdorf AG
Hamburg

Wundversorgungsartikel

5

Die vorliegende Erfindung betrifft Wundauflagen oder Wundversorgungsartikel, die in der Lage sind, die Gerinnung von Blut zu unterstützen bzw. zu beschleunigen.

10 Bekannte Wundversorgungsartikel auf Basis natürlicher oder synthetischer Materialien sind so konzipiert, dass sie austretendes Blut und Wundflüssigkeit absorbieren. Dabei wird das Sekret und Blut in seiner Gesamtheit gebunden und damit von der Wundoberfläche entfernt. Die Hämostase wird anschließend durch körpereigene Prozesse initiiert.

15 Zu den Wundversorgungsartikeln zählen Wundauflagen (insbesondere Pflaster), Tupfer, Watte und Tampons, welche aus natürliche Fasern oder künstlichen Fasern gefertigt werden. Eine sehr moderne Art der Wundversorgung besteht in der Abdeckung von Wunden durch dünne Folien oder Gele aus Polymermaterialien wie z.B. Polyurethanfolien, -schäume oder Hydrogele.

20 Ein Pflaster ist in der Regel aus einer Wundauflage, welche die Wunde berührt, und aus einem Trägermaterial, welches meist mittig die Wundauflage und um diese herum eine Klebeschicht trägt, aufgebaut. Durch diese meist mehrschichtige Konstruktion wird die sichere Fixierung der Wundauflage auf der Wunde und ein Schutz der Wundauflage vor äußeren Einflüssen, wie z. B.: Schmutz, Keimen oder Nässe, erreicht. Je nachdem für welches Einsatzgebiet die Wundauflage bzw. das Pflaster konstruiert ist, werden Form und Material entsprechend angepasst. So gibt
25 es bereits eine Vielzahl von Formvarianten zur Anwendung an Fingern, Gelenken, Füßen, für Brandwunden oder Injektionsstellen und ähnlichem.

30 In den letzten Jahren gewinnen neben den material- und formspezifischen Varianten zunehmend auch Wundauflagen aus Materialien mit speziellen, bestimmte Wundheilungsvorgänge positiv beeinflussenden Eigenschaften an Bedeutung. Dies kann dadurch erreicht werden, dass das Wundauflagenmaterial per se diese Eigenschaften besitzt oder dass eine Dotierung mit anwendungsspezifischen Wirkstoffen vorgenommen wird. In Wundpflastern eingesetzte Materialien bzw. Wirkstoffe sind zum Beispiel Alginate oder das Infektionsrisiko verringernde silberdotierte / -haltige Wundauflagen. Beschrieben werden auch Materialien für Wundauflagen, die
35 mittels verschiedener Mechanismen blutstillend wirken sollen (M.C. Neuffer et al., Military Medicine 169 (2004), 716-720). Dies kann u.a. erzielt werden (a) durch Verwendung spezieller Substanzen wie Collagen oder Chitin/Chitosan, die die Plättchen-Aggregation stimulieren, (b) durch Wasserentzug und Temperaturerhöhung wie bei bestimmten Zeolithen, (c) durch Verstopfen der

Kapillaren wie bei mikroporösen Polysaccharidpartikeln oder (d) durch Erhöhung der Konzentration von Blutgerinnungsfaktoren wie bei mit Thrombin und Fibrinogen dotierten Wundauflagen. Diese blutstillenden Materialien haben verschiedene Nachteile, wie hohe Kosten bei Substanzen natürlichen (insbesondere tierischen) Ursprungs (wie zum Beispiel bei Collagen, Chitosan, Thrombin/Fibrinogen), Gefahr von thermischen Schäden (wie zum Beispiel bei Zeolithe) oder mangelnde Wirkung wegen Herausschwemmen aus der Kapillare (wie zum Beispiel bei Polysaccharidpartikel).

Wundversorgungsartikel wie Tampons, Watte oder Tupfer dienen meist nicht der Heilungsunterstützung, sondern werden nur für kurze Zeit mit der Wunde in Berührung gebracht, um Wundsekret aufzunehmen, bis die Blutung stoppt.

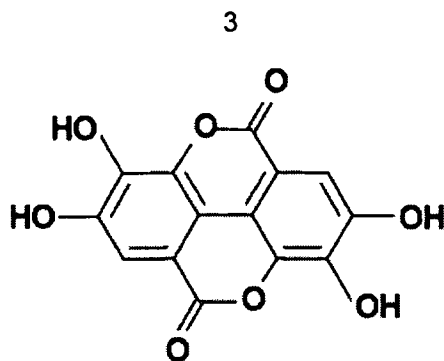
Oftmals handelt es sich bei den zu versorgenden Verletzungen um blutende Wunden. Die Abdeckung des Verletzungsbereiches bringt hier jedoch die Schwierigkeit mit sich, dass mit einem normalen Pflaster oder Tupfer die Blutung nicht ausreichend schnell gestoppt werden kann und viel ausströmendes Blut von dem Wundversorgungsartikel aufgesaugt werden muss. Ist die Aufnahmekapazität des Wundversorgungsartikels erschöpft - insbesondere bei Pflastern ist die Aufnahmekapazität anders als bei richtigen Verbänden oder Tupfern sehr gering - kann es vorkommen, dass Blut oder Wundsekret durch den Wundversorgungsartikel, insbesondere das Trägermaterial eines Pflasters hindurchtritt und im schlimmsten Fall das Pflaster von der Haut abgehoben wird. Von Vorteil wäre es daher, den Gerinnungsprozess zu beschleunigen, um eine übermäßige Blutung bzw. Sekretion zu vermeiden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, die Nachteile des Standes der Technik zu vermeiden und eine preiswerte Substanz pflanzlichen Ursprungs zu finden, mit den Wundversorgungsartikeln dotiert werden können, die dann blutstillend wirken. Insbesondere sollen die Wundversorgungsartikel als Wundauflage, insbesondere zur Anwendung im Pflaster, geeignet sein.

Für den Fachmann überraschend ist, dass bei Verwendung von mit Ellagsäure dotierten Wundversorgungsartikeln, insbesondere Wundauflagen, der Gerinnungsprozess beschleunigt wird.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Wundversorgungsartikel, insbesondere Wundauflageauflage oder Tupfer, die eine wirksame Konzentration an Ellagsäure aufweisen, und Pflaster, welche eine ellagsäurehaltige Wundauflage der vorgenannten Art enthalten.

Ellagsäure ist ein Polyphenol mit der Molmasse von 338,2 g/mol hat folgende Struktur:



Als Ellagtannin, auch Ellagitannin, findet sich Ellagsäure in nennenswerten Konzentrationen von bis zu 1 % in vielen Pflanzen und Gehölzen. Zu nennen sind Himbeeren, Granatapfel, Erdbeeren, Brombeeren, Walnüsse und viele weitere Früchte und Nüsse. Zusammen mit Gallussäure findet es sich auch in Rosengewächsen. Durch saure Hydrolyse zerfällt das Ellagtannin unter anderem in Ellagsäure. In Wasser ist Ellagsäure nur gering löslich, jedoch löst sie sich in Ethanol, verdünnten Laugen und Pyridin. Die Substanz ist gut verträglich, also toxikologisch unbedenklich, was ihr Einsatz als Whitening-Agens in Kosmetika belegt (Takada & Tanaka, in Elsner & Maibach (Eds.), *Cosmetic Science and Technology* Vol. 27, (2005) Ch. 28, p. 511-521). Neben dieser, auf Tyrosinaseinhibition beruhenden Wirkung, werden Ellagsäure vor allem antioxidative Eigenschaften zugeschrieben.

Bekannt ist Ellagsäure auch als Bestandteil von Diagnostika für die Untersuchung des intrinsischen Pathways der Blutgerinnung. Es unterstützt dabei die Fibrinbildung, wobei hier angenommen wird, dass Ellagsäure für eine Oberflächenaktivierung verantwortlich ist. (T.Exner & K.A. Rickard, *Thromb. Res.* 26 (1982), 83-89; A. Girolami et al., *Blood* 27 (1966), 93-102).

Die schlechte Löslichkeit der Ellagsäure bewirkt, dass die Imprägnierung bzw. Dotierung zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Wundauflage mit Suspensionen von Ellagsäure erfolgen. Von Vorteil ist es, die Suspensionen vor der Aufgabe auf die Wundauflage mit Ultraschall zu behandeln, um die mittlere Partikelgröße auf ein Minimum zu senken.

Als Quelle für die Ellagsäure dienen vorteilhaft und bevorzugt natürliche Quellen. Im Sinne der Erfindung wurde die Ellagsäure aus natürlichen Quellen aufbereitet, insbesondere aus gereinigten Extrakten ellagsäurehaltiger Pflanzenteile, insbesondere aus Früchten.

Die Extraktion von Wirkstoffen aus Pflanzenteilen ist dem Fachmann seit Jahrhunderten geläufig. Meist erfolgt die Extraktion mit polaren Lösungsmitteln wie Ethanol, Aceton oder Ethylacetat unter anschließender Hydrolyse und Filtration. Die Herstellung von Extrakten des Granatapfels ist bei M.N. Aslam et al. (*J. Ethnopharmacol.* 103 (2006), 311-318) beschrieben und lässt sich auf andere ellagsäurehaltiges Pflanzenmaterial übertragen. Inzwischen sind Extrakte oder die

daraus aufgereinigte Ellagsäure kommerziell erhältlich, zum Beispiel von der Firma Wagott (Chengdu/China), Ingredienttrade Europe (New York/USA) oder AMC/Premium Ingredients (London/UK).

- 5 Überraschend wurde nun gefunden, dass sich für den blutstillenden Effekt ganz besonders vorteilhaft aus Granatäpfeln gewonnene Ellagsäure eignet. Bei Verwendung von Granatapfelextrakten wird der Gerinnungsprozess gegenüber reiner, synthetisch hergestellter Ellagsäure stärker beschleunigt.
- 10 Ellagsäure zeichnet sich durch eine sehr schlechte Löslichkeit in Wasser aus, so dass die Wirkung sehr stark von der freien Oberfläche abhängt. Zur Erzeugung möglichst großer Oberflächen ist es daher im Sinne der Erfindung, die ellagsäurehaltigen Suspensionen mit Ultraschall zu behandeln um eine feinere Verteilung möglichst unter 5 µm zu erreichen. Insbesondere Wundversorgungsprodukte bei denen die Dotierung mit Suspensionen vorgenommen wurde,
- 15 die eine mittlere Korngröße von kleiner-gleich 3 µm, ganz besonders eine mittlere Korngrößen von kleiner-gleich 1 µm aufweisen, haben sich als ausgesprochen wirksam herausgestellt.

Bevorzugt wird als erfindungsgemäßer Wundversorgungsartikel ein Gewebe oder Vlies oder ein aus Watte gepresster Formkörper (Tampon, Tupfer) verwendet. Für besondere Applikationsformen ist es auch von Nutzen, statt einem Gewebe oder Vlies, ein offenporiges Material, insbesondere einen Schwamm zu verwenden (z.B. Polyurethanschaum).

20

Besonders vorteilhaft ist es, wenn der Wundversorgungsartikel aus einem saugfähigen, insbesondere quellfähigem, Material besteht.

25

Der Gehalt an Ellagsäure in voluminösen Wundversorgungsartikeln wie Vliese, Tupfer, Tampons oder Watte, sollte zwischen 1 µg bis 10 mg pro Gramm Substrat liegen, insbesondere zwischen 80 µg/g und 320 µg/g.

30 Im Rahmen der Erfindung liegen auch Pflaster zur Abdeckung von Wunden, die ein Trägermaterial, auf dem eine Ellagsäure dotierte Wundaufgabe fixiert ist, aufweisen. Vorzugsweise bedeckt die Wundaufgabe das Trägermaterial nicht vollflächig, so dass der nicht von der Wundaufgabe bedeckte Teil des Trägermaterials, wie bei Pflastern üblich, als Klebefläche zur Fixierung des Pflasters auf der Haut genutzt werden kann.

35 Bei besonders vorteilhaften Ausführungsformen bedeckt die Wundaufgabe nicht mehr als 90 %, insbesondere nicht mehr als 75 % und ganz besonders nicht mehr als 45 % der Fläche des Trägers.

Der Gehalt an Ellagsäure auf der Wundauflage sollte je nach Art der Wundauflage zwischen 0,01 µg und 100 µg pro cm² betragen, vorteilhaft zwischen 0,4 µg und 1,6 µg pro cm².

5 Eine besonders vorteilhafte Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Wundversorgungsartikels zur Wundversorgung weist ein Trägermaterial auf welches zumindest partiell mit einer polymeren Wundauflage beschichtet ist, welche auf die abzudeckende Wunde appliziert wird. Die Wundauflage stellt dabei ein folienartiges Flächengebilde dar, welche vorteilhaft selbstklebend ausgerüstet sein kann.

10

Im Sinne der Erfindung ist es für eine solche Ausführungsform eine Wundauflage aus Hydrokolloiden oder Hydrogelen auf das Trägermaterial aufzubringen. Die bevorzugte Hydrokolloid- oder Hydrogelmatrix erstreckt sich vorzugsweise über die gesamte Fläche des Trägermaterials und dient auf Grund ihrer selbstklebenden Eigenschaft auch zur Fixierung auf der Haut.

15

In die polymere Wundauflage ist die Ellagsäure in partikulärer Form als monolithisches System eingebunden. Bei der Anwendung der erfindungsgemäßen Wundversorgungsartikel kommen dabei die an der wundseitigen Oberfläche in die Polymersysteme eingelagerten Partikel Ellagsäure zur Wirksamkeitsentfaltung. Aus dem applizierten Wundversorgungsartikel, der polymeren Wundauflage, wird die Ellagsäure in die Wunde abgegeben.

20

Hydrogelmatrices, als mögliche polymere Wundauflage die sich zur Dotierung mit Ellagsäure eignen, sind beispielhaft als Polyacrylsäure/Meeresalgenextrakt-Basissysteme und in DE 102 608 73 beschrieben.

25

Für besondere Anwendungsformen, z.B. wenn kein durch Wasserverdunstung bedingter Kühleffekt der Matrix gewünscht wird, kann auch eine entsprechende wasserfreie Gelmatrix auf Alkoholbasis zur Anwendung kommen. Solcherart selbstklebende Wundsekret bzw. Blut aufnehmende Matrixsysteme durch Vernetzung von Polyacrylsäure/Polyvinylpyrrolidon sind beispielhaft in DE 10142918 beschrieben.

30

In einer weiteren Anwendungsform einer saugfähigen Wundauflage ist die Ellagsäure bzw. deren Suspension in ein Matrixsystem aus Polyacrylsäure/Polyvinylalkohol inkorporiert, welches erst durch die Aufnahme von Wundsekret bzw. Blut Gelstrukturen und damit verbunden auch selbstklebende Eigenschaften ausbildet. Entsprechende feuchtklebende Filme zur Wundversorgung sind beispielhaft in DE 10224420 beschrieben.

35

Als Basismatrix für Ellagsäure zur Wundversorgung kann des Weiteren vorteilhaft eine monolithische Silikonmatrix zur Anwendung kommen, bei der die Saugfähigkeit des Matrixsystems für Wundsekret durch die Inkorporation von pulvrigen Gelbildnern wie z.B. Polyacrylsäuren oder Cellulosearten eingestellt werden kann. Solcher Art Pressure Sensitive Adhesive Systeme auf Basis von Silikongelen sind beispielhaft in DE 10114382 beschrieben. In dieserart Systeme kann die Ellagsäure sowohl als Dispersion in bevorzugt cyclischen Silikonen wie auch als feingepulverter Festkörper eingearbeitet werden.

Analoge selbstklebende monolithische Matrixsysteme wie die vorstehend auf Silikonbasis beschriebenen lassen sich durch entsprechende Compoundierung auch mit anderen hydrophoben Polymeren herstellen. DE 102 12 864 beschreibt hierzu beispielsweise ein Mischsystem zur Löslichkeitsvermittlung von pharmazeutischen Wirkstoffen mit dem das Wasseraufnahmevermögen der Polymermatrix zur Wundversorgung eingestellt werden kann. Bei diesen Systemen aus ursprünglich stark hydrophoben Polymeren, z.B. Polyisobutylene oder auch Blockpolymere wie Styrol/Isopren/Styrol, wird das Wasseraufnahmevermögen durch Einarbeitung micronisierter Cellulose oder anderer pulvriger Hydrokolloide beeinflusst. Diese Systeme sind daher ebenfalls gut geeignet zur erfindungsgemäßen Inkorporation von Ellagsäuredispersionen bzw. pulverisierter Ellagsäure.

Mittels entsprechender Compoundierung durch hydrokolloide Partikel auf Basis von Cellulose, Polyacrylsäure etc. lassen sich auch sehr gut selbstklebende Wundabdeckungen auf Polyurethanbasis herstellen die vorteilhaft mit Ellagsäure dotiert werden können. Geeignete Wundversorgungsprodukte aus Polyurethanbasis zur erfindungsgemäßen Dotierung mit Ellagsäure sind z.B. HANSAPLAST® Active Gel Strip oder auch HANSAPLAST® Blasen-Pflaster.

Zur Herstellung aller vorstehend beschriebenen Wundversorgungsartikel mit polymerer Wundauflage, wird das Polymersystem - enthaltend die Monomere und gegebenenfalls weitere Bestandteile im Falle von Reaktivharzsystemen bzw. enthaltend gelöste oder gequollene Polymere im Falle von lösemittelhaltigen Systemen - flächig auf einem Trennträger (Trennpapier oder -folie) aufgebracht um in die finale Ausführungsform das Trägermaterial, also in das Endprodukt, überführt zu werden. Es gibt auch Polymersysteme, die durch Aufschmelzen in eine flüssige Phase überführt und aufgetragen werden, sogenannte Hotmelt-Systeme die ohne Lösungsmittel auskommen.

Bei Systemen auf Basis von Silikon oder Polyurethan kommt es dabei üblicherweise zu einer Quervernetzung (Aushärtung / Verfestigung) im Polymersystem, also zur Polymerisation. Vorteilhaft ist es diesen Polymerisationsprozess zeitlich auszudehnen und um das Polymersystem anfangs niedrigviskos zu halten. Dabei wird es den Ellagsäurepartikeln durch Gravitationsein-

flüsse ermöglicht abzusinken und sich besonders in der später wundzugewandten Oberfläche der Wundauflage aufzukonzentrieren.

5 Bei nicht polymerisierenden Systemen als polymere Wundauflage kann die vorstehend beschriebene Aufkonzentrierung erreicht werden, indem bei der Herstellung lösemittelhaltiger Systeme, wie z.B. Polyisobutylen oder Blockpolymere, aber auch einem Matrixsystem aus Polyacrylsäure/Polyvinylalkohol, der Trocknungsvorgang des finalen Matrixsystems verzögert wird.

10 Bei Heißschmelzklebmatrices bzw. in der Wärme compoundierten Matrices als polymere Wundauflage kann die Abkühlung und damit verbunden die Viskositätserhöhung zeitlich verzögert werden. Letztere Vorgehensweise ist z.B. auch bei der Herstellung von Hydrogelen vorteilhaft.

15 Eine weitere erfindungsgemäß vorteilhafte Darreichungsform zur Wundversorgung ist die Anwendung von partikulärer Ellagsäure als Sprühpflaster. Sprühpflaster sind bereits bekannt, z.B. HANSAPLAST® Sprühpflaster. Bei einem Sprühpflaster wird das filmbildende Polymer in einem Lösemittel gelöst direkt auf die Wunde aufgebracht und durch Verdunstung des Lösemittels bildet sich der wundabdeckende Film aus. Bei dieser Art der Verwendung kann die Ellagsäure direkt vor der Anwendung durch Schütteln der Aerosoldose in Lösemitteln wie z.B. Ethanol
20 dispergiert und danach direkt auf die Wunde appliziert werden und die gerinnungsbeschleunigende Wirkung entfalten. Der sich bildende Polymerfilm dient nur noch dem Schutz der Wunde vor äußeren physikalischen Einflüssen (z.B. Aufscheuern, Kratzen, etc.) und dem Eindringen von Keimen.

25 Im Sinn der der Erfindung ist es auch, Ellagsäure haltige Polymerlösungen nicht nur wie vorstehend als Spray anzuwenden, sondern als reine Lösung mittels eines geeigneten Applikators wie z. B. eines Pinsels auf die Wunde zu applizieren.

30 Eine Sonderform stellen Ellagsäure oder Ellagsäuresuspension enthaltende Salben, Emulsionen oder Gele dar, die auf die zu behandelnde Wunde aufgebracht werden und dort einen Polymerfilm ausbilden. In dem einfachsten Fall bildet sich der Polymerfilm innerhalb eines Trocknungsprozesses unter Ausbildung eines in sich geschlossenen Wundabdeckungsfilms. Die Freisetzung der Ellagsäurepartikel erfolgt dabei aus der die Wunde kontaktierenden Filmoberfläche. Eine technologisch besonders ausgereifte Applikationsform einer Basismatrix zum Vorstehenden findet sich in DE102006049929. Eine filmbildende Gelmatrix zur Anwendung in der
35 Wundbehandlung auf Basis eines Gemisches aus einem hydrophoben Polyisobutylen/Vaseline-Gels und einem hydrophilen Polyacrylsäure/Wasser-Gels.

Beispiel 1**Vergleich von Ellagsäure aus Granatapfelextrakt mit reiner synthetischer Ellagsäure in in vitro Blutstillungstests**

5 Zwei verschiedene Ellagsäure-Qualitäten wurden in zwei in vitro Blutstillungsassays auf ihre Wirksamkeit getestet. Dabei handelte es sich um:

- a) Ellagsäure aus Granatapfelextrakt mit $\geq 90\%$ Ellagsäure (Fa. Wagott)
- b) Ellagsäure, rein, $\geq 96\%$ (synthetisch, Fa. Fluka, 45140)

10 Die pulverförmigen Substanzen wurden in Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung (PBS) in einer Konzentration von 3,4 mg/ml (10 mmol/l) suspendiert und entweder direkt oder nach Ultraschallbehandlung (Ultraschallbad, in Eis für 30 min) als feindisperse Suspension verwendet. Danach wurden die Suspensionen mit PBS 1:100 auf eine Konzentration von 34 $\mu\text{g/ml}$ (0,1 mmol/l) Ellagsäure verdünnt.

15

Stammlösung	Wirkstoff (0,1 mmol/l in PBS)	Ultraschallbehandlung t = 30 min / T ca. 0 °C
a ₁	Ellagsäure aus Granatapfel (Fa. Wagott)	
a ₂	Ellagsäure aus Granatapfel (Fa. Wagott)	+
b ₁	Ellagsäure, synthetisch (Fa. Fluka)	
b ₂	Ellagsäure, synthetisch (Fa. Fluka)	+

Diese Stammlösungen a und b wurden für die Blutstillungs-Assays (Gerinnungstests / Clotting-Tests) verwendet. Die Mengenangaben beziehen sich dabei auf den Gehalt an reiner Ellagsäure.

20

A) Clotting-Test im direkten Kontakt des Testagens mit Blut:

Der Test wird in Anlehnung an ISO 10993-4, Teil B3, mit Citratblut (CB) durchgeführt.

25 Von der jeweiligen Stammlösungen a und b wurden 20 μl in ein Polypropylen-Röhrchen gegeben und mit 2,8 ml Citratblut versetzt und die Blutgerinnung durch die Zugabe von 190 μl 0,25 mol/l CaCl_2 -Lösung gestartet (Röhrchen schwenken). Im Wasserbad bei 37°C wurde die Clot-Bildung durch Schwenken des Röhrchens alle 30 Sekunden optisch beurteilt, wobei der Zeitpunkt, an dem sich ein erster merklicher Blutclot bildet, als Clotting-Zeit genommen wird.

30 Ellagsäure-Suspension (a₁) aus Granatapfelextrakt bewirkt in diesem Test bereits bei einer Endkonzentration von etwa 0,1 mmol/l eine erhebliche Verkürzung der Clotting-Zeit im Vergleich zur Kontrolle CB + PBS (Abb. 1). Die reine synthetisch hergestellte Ellagsäure (b₁) führte

hingegen zu einer nur sehr geringen Verminderung der Clotting-Zeit. Eine Ultraschallbehandlung der Stammlösungen (a_2 und b_2) brachte zusätzlich eine Verkürzung der Gerinnungszeit gegenüber unbehandelten Stammlösungen (a_1 und b_1). Diese fiel bei Verwendung von a_2 stärker aus als bei Verwendung von b_2 .

5

B) Thromboelastographie

Die Thromboelastographie (TEG) ist ein Globaltest zur Quantifizierung der Blutgerinnung von Vollblut (J.A. Caprini et al., 'Perspectives on thromboelastography', Semin. Thromb. Hemost. 21 (Suppl. 4, 1995), 91-93). Der Hauptmessparameter ist die Clotting-Time: die Zeit bis zur Bildung des Fibringerinnsels. Hämostatische Substanzen verkürzen die Fibrinbildungszeit.

10

Von der jeweiligen Ellagsäure-Suspension wurden 40 μ l in ein Polypropylenröhrchen gegeben und mit 3,6 ml Citratblut (CB) versetzt und sofort gemäß den Geräteangaben das Thromboelastogramm (Gerät ROTEG der Fa. Pentapharm) aufgenommen. Die Rekalzifizierung der Probe erfolgt automatisch im Gerät.

15

Eine Ellagsäuresuspension (a_1) aus Granatapfel in einer Konzentration von etwa 0,1mmol/l führte zu einer erheblichen Verkürzung der Clotting-Zeit (Abb. 2), wobei die Ultraschallbehandelten Stammlösungen (a_2 und b_2) wiederum wirksamer waren. Die reine, synthetisch hergestellte Ellagsäure (b_1) führte hingegen zu einer nur sehr geringen Verminderung der Clotting-Zeit.

20

Ellagsäuren aus Granatapfel anderer Hersteller zeigten qualitativ ähnliche Effekte.

Beispiel 2**Dotierung eines Wundauflagenmaterials mit Ellagsäure**

Ein Standard-Wundauflagenvlies aus Polypropylen wurde ausgestanzt (20 mm Durchmesser, Masse 15,5 mg) und folgendermaßen mit Ellagsäure-Suspension dotiert:

5

a) entweder durch Aufgabe von 40 µl der bei Beispiel 1 angegebenen, Ultraschall-behandelten Ellagsäure-Suspensionen (a₂ und b₂) auf das Vliesstückchen und anschließende 30 minütige Trocknung bei Raumtemperatur (Dotierung ca. 0,4 µg Ellagsäure pro cm²),

10 b) oder durch Tränken des Vliesstückchens in der jeweiligen Ellagsäure-Suspension (a₂ und b₂) für 4 h (Aufnahme von 150 µl Flüssigkeit), Trocknung über Nacht bei Raumtemperatur, Autoklavieren (30 min, 121°C) und erneutem Trocknen (Dotierung ca. 1,6 µg Ellagsäure pro cm²).

15 Untersuchung von mit Ellagsäure dotierten Wundauflagen in in vitro Blutstillungstests

In einem ersten Experiment wurden die zuvor beschriebenen Ellagsäure-dotierten Vliese mittels Thromboelastographie untersucht. Dabei wurde das entsprechende Vliesstückchen mit 3,6 ml Citratblut versetzt, geschwenkt und nach 1 min eine Probe aus dem Überstand im Thromboelastographen untersucht. Durch die Dotierung mit Ellagsäure aus Granatapfel (a₂) wurde die
20 Clotbildungszeit auf 25 % reduziert, mit der reinen, synthetisch hergestellten Ellagsäure (b₂) nur auf 56 % (Abb. 3).

Untersuchung der Autoklavierbarkeit

In einem weiteren Experiment wurde der Einfluss einer Sterilisierungsmethode, und zwar Autoklavieren (121 °C / 1 bar / Sattedampf), auf die Wirksamkeit der Ellagsäure-Suspension (a₂) untersucht. Ein Vlies, das wie oben angegeben behandelt war, wurde im Clotting-Assay im direkten Blutkontakt untersucht. Für das autoklavierte Vlies wurde eine Reduktion der Clot-Bildungszeit auf 47 % festgestellt (Abb. 4).

30 In den Abbildungen 1 bis 4 werden die Versuchsergebnisse der Beispiele 1 und 2 grafisch wiedergegeben.

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis des Beispiels 1A (Clotting-Assay in direkten Blutkontakt) der Stammlösungen a₁, a₂, b₁ und b₂ in Citratblut (CB + a₁, CB + a₂, CB + b₁ und CB + b₂) und des
35 reinen Citratblutes (CB) gegenüber Citratblut mit Puffer (CB + PBS) (=100 %).

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis des Beispiels 1B (Thromboelastographie) der Stammlösungen a_1 , a_2 , b_1 und b_2 in Citratblut (CB + a_1 , CB + a_2 , CB + b_1 und CB + b_2) und des reinen Citratblutes (CB) gegenüber Citratblutes mit Puffer (CB + PBS) (=100 %).

- 5 Abbildung 3 zeigt das Ergebnis des Beispiels 2 (Thromboelastographie) von mit Ellagsäure dotierten Wundauflagenvlies V der Stammlösungen a_2 und b_2 (V + a_2 und V + b_2) und nicht dotierten PP-Vlies mit PBS (V + PBS) gegenüber Kontrolle Citratblut mit Phosphatpuffer (CB + PBS = 100%).
- 10 Abbildung 4 zeigt das Ergebnis des Beispiel 2 (Behandlung durch Autoklavieren (A); Clotting-Assay) von Stammlösung a_2 auf PP-Vlies (V + a_2 + A) und undotiertem PP-Vlies (V + A) gegenüber nicht dotierten PP-Vlies mit PBS (V + PBS + A). Zum Vergleich wurde auch eine Probe PP-Vlies ohne Autoklavieren aufgeführt (V) und eine Blutprobe ohne Zusatz (CB) aufgeführt.

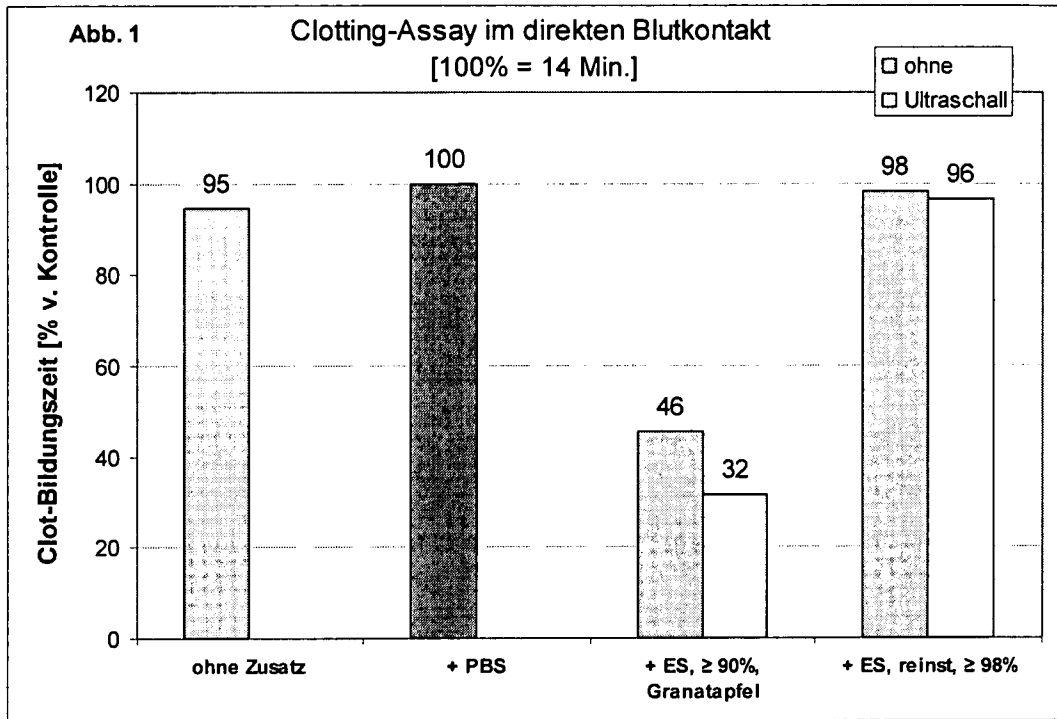
Patentansprüche

1. Wundversorgungsartikel aufweisend eine wirksame Konzentration an Ellagsäure.
- 5 2. Wundversorgungsartikel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Ellagsäure pflanzlichen Ursprunges ist, ins besondere ein ellagsäurehaltiger Pflanzenextrakt ist.
3. Wundversorgungsartikel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Ellagsäure oder der ellagsäurehaltige Pflanzenextrakt aus Früchten gewonnen wurde.
- 10 4. Wundversorgungsartikel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Ellagsäure oder der ellagsäurehaltige Pflanzenextrakt aus Himbeeren, Granatapfel, Erdbeeren, Brombeeren und Nüssen (insbesondere Walnüsse) gewonnen wurde.
- 15 5. Wundversorgungsartikel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der ellagsäurehaltige Pflanzenextrakt aus Granatäpfeln gewonnen wurde.
6. Wundversorgungsartikel nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Ellagsäure in fester Form vorliegt und die Dotierung durch Auftragen einer Ellagsäuresäuresuspension und/oder -lösung erfolgt ist, bevorzugt 20 einer Ellagsäuresuspension erfolgt ist.
7. Wundversorgungsartikel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Ellagsäuresäuresuspension mit Ultraschall behandelt wurde.
- 25 8. Wundversorgungsartikel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Ellagsäure in der Ellagsäuresuspension eine mittlere Korngröße kleiner-gleich 3 μm aufweist, insbesondere kleiner-gleich 1 μm .
- 30 9. Wundversorgungsartikel nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Wundversorgungsartikel ein voluminöses Substrat ist, insbesondere ein Tupfer, Tampon oder Watte.
- 35 10. Wundversorgungsartikel nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an Ellagsäure im voluminösen Substrat zwischen 1 $\mu\text{g/g}$ und 10 mg/g , vorteilhaft zwischen 80 $\mu\text{g/g}$ und 320 $\mu\text{g/g}$ beträgt.

11. Wundversorgungsartikel nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Wundversorgungsartikel eine Wundauflage ist.
- 5 12. Wundauflage nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an Ellagsäure zwischen 0,01 µg und 100 µg pro cm², vorteilhaft zwischen 0,4 µg und 1,6 µg pro cm² beträgt.
13. Wundauflage nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche 11 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass sie aus einem saugfähigen Material besteht.
- 10 14. Wundauflage nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass sie aus einem Gewebe besteht.
- 15 15. Wundauflage nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass sie aus einem Vlies besteht.
16. Wundauflage nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche 11 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass sie aus einer Anzahl von miteinander verknäulten Fasern (Watte) besteht, die zu einem handhabbaren Formkörper gepresst wurde.
- 20 17. Pflaster zur Abdeckung von Wunden, aufweisend ein Trägermaterial auf dem eine Wundauflage nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche 11 bis 16 fixiert ist, dadurch gekennzeichnet, dass die Wundauflage die Fläche des Trägers nicht vollständig bedeckt.
- 25 18. Pflaster nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Wundauflage nicht mehr als 90%, insbesondere nicht mehr als 75% und ganz besonders nicht mehr als 45% der Fläche des Trägers bedeckt.
- 30 19. Wundversorgungsartikel nach mindestens einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Wundauflage eine polymere Wundauflage ist, wobei die Ellagsäure in das Polymer eingebettet ist, besonders vorteilhaft als monolithisches System eingebettet ist.
- 35 20. Wundversorgungsartikel nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Wundauflage
- eine Hydrogelmatrix, insbesondere aus einem Polyacrylsäure/Meeresalgenextrakt-Basissystem,
 - eine Gelmatrix, insbesondere Matrixsysteme aus Polyacrylsäure/Polyvinylpyrrolidon,

- eine Silikonmatrix,
 - eine Polyisobutylene Matrix
 - eine Blockpolymermatrix, insbesondere Styrol/Isopren/Styrol
 - eine Polyurethanmatrix oder
 - 5 - eine Polyacrylsäure/Polyvinylalkohol-Matrix darstellt.
21. Wundversorgungsartikel nach einem der Ansprüche 20 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Wundauflage selbstklebend ausgerüstet ist.
- 10
22. Wundversorgungsartikel nach einem der Ansprüche 20 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Wundauflage einen Anteil an partikulären Gelbildnern, insbesondere Polyacrylsäuren oder Cellulosearten, aufweist, welches die Saugfähigkeit der Wundauflage für Wundsekret hervorruft.
- 15
23. Wundversorgungsartikel nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Wundversorgungsartikel eine fließfähige Zubereitung ist, insbesondere ein Sprühpflaster, eine Wundsalbe, eine Emulsion oder ein Gel ist, welche nach dem Auftragen auf die Wunde einen Polymerfilm ausbildet.
- 20
24. Verwendung von Wundversorgungsartikeln nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche zur Behandlung und/oder Abdeckung von blutenden und/oder sekretabsondernden Wunden.
- 25
25. Verwendung von Ellagsäure, insbesondere Ellagsäuresuspensionen und/oder -lösungen zur Dotierung von Wundversorgungsartikeln.

Abbildung 1



5

Abbildung 2

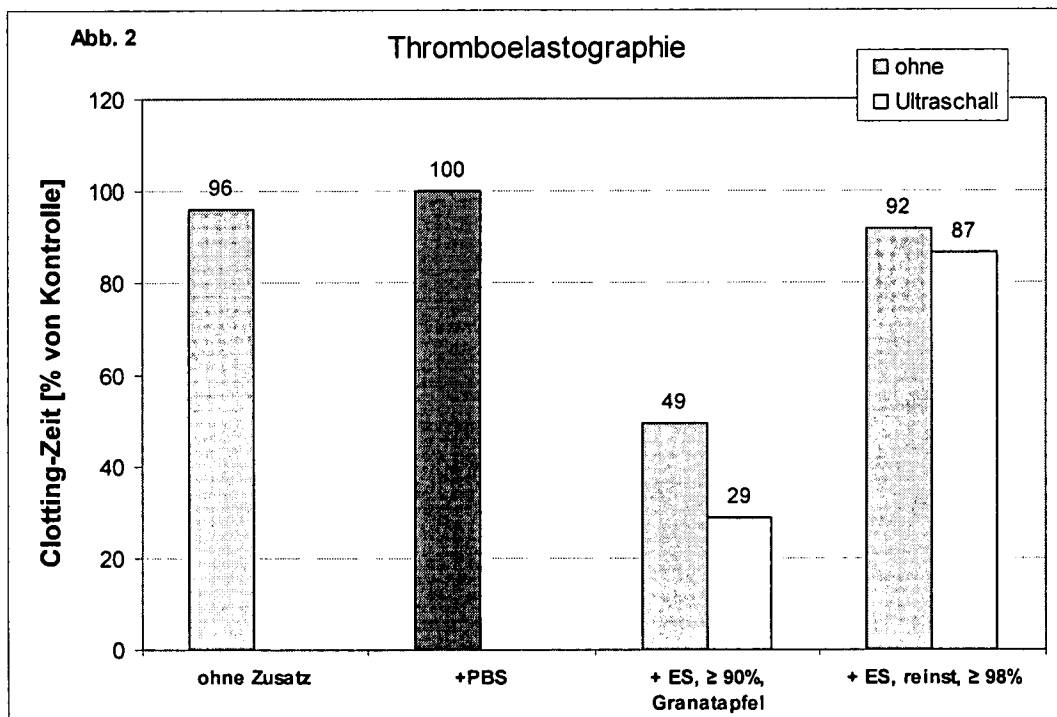
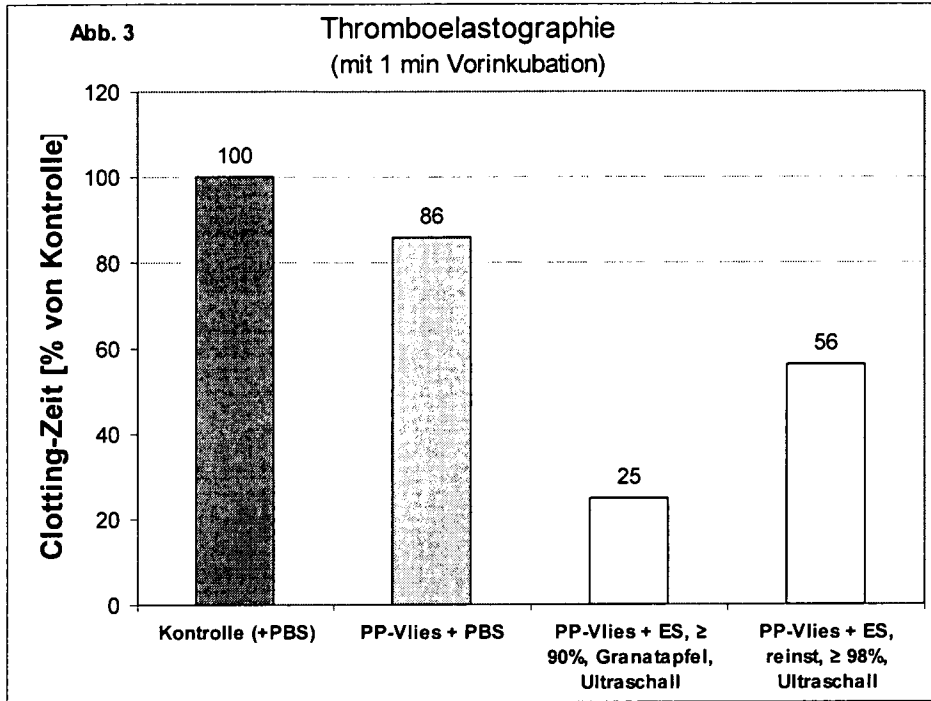


Abbildung 3



5

Abbildung 4

