

WO 2020/210815

PCT/US2020/027965

**HIDROGELES SUPERPOROSOS, MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE LOS MISMOS Y
ARTÍCULOS QUE INCORPORAN LOS MISMOS**

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUD RELACIONADA

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos con Número de Serie 62/832.777 titulada "Espumas de Hidrogel Superporoso", que se presentó el 11 de abril de 2019. Esa solicitud provisional se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

CAMPO DE DIVULGACIÓN

[0002] La presente divulgación se refiere, en general, a hidrogeles y, más específicamente, a hidrogeles superporosos (SPH, por sus siglas en inglés) adaptados para su uso en apósitos para heridas.

ANTECEDENTES

[0003] Los hidrogeles pueden usarse para el diseño de muchos productos biomédicos. Por ejemplo, los hidrogeles pueden adaptarse para su uso en, o incorporarse en, dispositivos de administración de fármacos de liberación controlada, scaffolds diseñados para el reemplazo de tejidos u órganos, vendajes para heridas, lentes de contacto y artículos de higiene personal.

[0004] Los hidrogeles superporosos (SPH) son polímeros hidrófilos reticulados químicamente que pueden contener una multiplicidad de poros con diámetros en el rango de micrómetro a milímetro. Los poros se pueden dimensionar para permitir que los SPH absorban decenas de veces su peso de fluidos acuosos en cortos períodos de tiempo, como en fracciones de minuto, por ejemplo. Los poros de SPH se interconectan típicamente en la matriz de hidrogel para permitir que el fluido absorbente se mueva libremente a través de los canales o capilares formados por la matriz y/o los poros. Como resultado, los poros de las SPH facilitan, o están asociados de otro modo con, el hinchamiento a velocidades considerablemente más rápidas que los hidrogeles convencionales con capacidades de hinchamiento comparables.

RESUMEN

[0005] La presente divulgación puede comprender una o más de las siguientes características y combinaciones de las mismas.

[0006] Según un aspecto de la presente divulgación, un hidrogel superporoso polimérico puede incluir un copolímero de poli (alquilviniléter/ácido maleico), un copolímero de poli (alquilviniléter/anhídrido maleico) o un copolímero de poli (estireno/anhídrido maleico). El hidrogel superporoso polimérico puede incluir

alcohol polivinílico (PVA, por sus siglas en inglés) o hidroxietilcelulosa (HEC). El hidrogel superporoso polimérico puede incluir una pluralidad de poros.

[0007] En algunas realizaciones, el copolímero de poli (alquilviniléter/anhídrido maleico) puede ser poli (metil vinil éter-*alt*-anhídrido maleico) (PMVEMA, por sus siglas en inglés).

[0008] En algunas realizaciones, el copolímero de poli (alquilviniléter/ácido maleico) puede ser poli (metil vinil éter-*alt*-ácido maleico) (PMVEMAC, por sus siglas en inglés).

[0009] En algunas realizaciones, el copolímero de poli (estireno/anhídrido maleico) puede ser poli (estireno-co-anhídrido maleico) (SMA, por sus siglas en inglés).

[0010] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede incluir alcohol polivinílico (PVA).

[0011] En algunas realizaciones, un tamaño promedio de poro de la pluralidad de poros puede variar de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 1 mm.

[0012] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir una relación de hinchamiento de entre aproximadamente 4000% y aproximadamente 8500% después de 24 horas.

[0013] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir una relación de hinchamiento de aproximadamente 4000% después de 24 horas.

[0014] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir una relación de hinchamiento de aproximadamente 7000% después de 24 horas.

[0015] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir una relación de hinchamiento de aproximadamente 8500% después de 24 horas.

[0016] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir actividad antimicrobiana intrínseca.

[0017] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir actividad antimicrobiana intrínseca contra bacterias Gram-positivas.

[0018] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir actividad antimicrobiana intrínseca contra *Staphylococcus aureus*.

[0019] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede presentar un módulo de elasticidad (módulo de Young) entre aproximadamente $1 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $4 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$.

[0020] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede presentar un módulo de elasticidad (módulo de Young) entre aproximadamente $1 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $3 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$.

[0021] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede presentar un módulo de elasticidad (módulo de Young) entre aproximadamente $2.9 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $3.7 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$.

[0022] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede presentar un módulo de elasticidad (módulo de Young) entre aproximadamente $1.4 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $3.8 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$.

[0023] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir entre aproximadamente un 44% y aproximadamente un 100% de alargamiento a la rotura.

[0024] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir entre aproximadamente un 44% y aproximadamente un 72% de alargamiento a la rotura.

[0025] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir entre aproximadamente un 80% y aproximadamente un 96% de alargamiento a la rotura.

[0026] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir entre aproximadamente un 69% y aproximadamente un 96% de alargamiento a la rotura.

[0027] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir un esfuerzo de tracción a la rotura entre aproximadamente $0.3 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $1.3 \times 10^{-4} \text{ N/mm}^2$.

[0028] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir un esfuerzo de tracción a la rotura entre aproximadamente $2.1 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $7.3 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$.

[0029] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir un esfuerzo de tracción a la rotura entre aproximadamente $0.7 \times 10^{-4} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $1.3 \times 10^{-4} \text{ N/mm}^2$.

[0030] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir un esfuerzo de tracción a la rotura entre aproximadamente $0.3 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $1.9 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$.

[0031] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir una resistencia máxima entre aproximadamente $3 \times 10^{-2} \text{ N/mm}$ y aproximadamente $6.3 \times 10^{-2} \text{ N/mm}$.

[0032] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir una resistencia máxima entre aproximadamente $3 \times 10^{-2} \text{ N/mm}$ y aproximadamente $4.4 \times 10^{-2} \text{ N/mm}$.

[0033] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir una resistencia máxima entre aproximadamente 3.8×10^{-2} N/mm y aproximadamente 5.2×10^{-2} N / mm.

[0034] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir una resistencia máxima entre aproximadamente 3.1×10^{-2} N/mm y aproximadamente 6.3×10^{-2} N / mm.

[0035] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede no contener trazas de iniciadores.

[0036] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede no contener trazas de estabilizadores de espuma.

[0037] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede no contener trazas de disolventes orgánicos.

[0038] Según otro aspecto de la presente divulgación, un método para fabricar un hidrogel superporoso polimérico que incluye (a) un copolímero de poli (alquilviniléter/ácido maleico), un copolímero de poli (alquilviniléter/anhídrido maleico), o un copolímero de poli (estireno/anhídrido maleico), (b) alcohol polivinílico (PVA) o hidroxietilcelulosa (HEC), y (c) una pluralidad de poros puede incluir (i) mezclar una solución acuosa de un copolímero de poli (alquilviniléter/ácido maleico), un copolímero de poli (alquilviniléter/anhídrido maleico), o un copolímero de poli (estireno/anhídrido maleico) con una solución acuosa de alcohol polivinílico (PVA) o hidroxietilcelulosa (HEC), (ii) agregar un agente de expansión para formar burbujas de gas y (iii) calentar la mezcla resultante a presión elevada para formar el hidrogel superporoso polimérico.

[0039] En algunas realizaciones, el copolímero de poli (alquilviniléter/anhídrido maleico) puede ser poli (metil vinil éter-*alt*-anhídrido maleico) (PMVEMA).

[0040] En algunas realizaciones, el copolímero de poli (alquilviniléter/ácido maleico) puede ser poli (metil vinil éter-*alt*-ácido maleico) (PMVEMAC).

[0041] En algunas realizaciones, el copolímero de poli (estireno/anhídrido maleico) puede ser poli (estireno-co-anhídrido maleico) (SMA).

[0042] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede incluir alcohol polivinílico (PVA).

[0043] En algunas realizaciones, el agente de expansión puede ser un carbonato.

[0044] En algunas realizaciones, el agente de expansión puede ser carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, carbonato de calcio, bicarbonato de calcio o carbonato de litio.

[0045] En algunas realizaciones, el carbonato puede ser bicarbonato de sodio.

[0046] En algunas realizaciones, el agente de expansión puede ser una sustancia sólida.

[0047] En algunas realizaciones, la cantidad de agente de expansión puede estar entre aproximadamente el 0.1% p/v y aproximadamente el 1% p/v.

[0048] En algunas realizaciones, la cantidad de agente de expansión puede ser de aproximadamente 0.4% p/v.

[0049] En algunas realizaciones, la cantidad de agente de expansión puede ser de aproximadamente 0.5% p/v.

[0050] En algunas realizaciones, la cantidad de agente de expansión puede ser de aproximadamente 0.7% p/v.

[0051] En algunas realizaciones, el calentamiento de la mezcla resultante a presión elevada se puede realizar durante entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 2 h.

[0052] En algunas realizaciones, calentar la mezcla resultante a presión elevada puede incluir calentar la mezcla resultante entre aproximadamente 110°C y aproximadamente 140°C.

[0053] En algunas realizaciones, la presión elevada puede estar entre aproximadamente 15 psi y aproximadamente 40 psi.

[0054] En algunas realizaciones, el método de elaboración puede no incluir el uso de reticulantes adicionales.

[0055] En algunas realizaciones, el método de elaboración puede no incluir el uso de iniciadores.

[0056] En algunas realizaciones, el método de elaboración puede no incluir el uso de estabilizadores de espuma.

[0057] En algunas realizaciones, el método de preparación puede no incluir el uso de disolventes orgánicos.

[0058] En algunas realizaciones, el método de elaboración puede no incluir ninguna etapa de purificación.

[0059] En algunas realizaciones, un tamaño promedio de poro en el hidrogel superporoso polimérico puede oscilar entre aproximadamente 5 μm y aproximadamente 1 mm.

[0060] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir una relación de hinchamiento entre aproximadamente 4000% y aproximadamente 8500% después de 24 horas.

[0061] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir una relación de hinchamiento de aproximadamente 4000% después de 24 horas.

[0062] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir una relación de hinchamiento de aproximadamente 7000% después de 24 horas.

[0063] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir una relación de hinchamiento de aproximadamente 8500% después de 24 horas.

[0064] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir actividad antimicrobiana intrínseca.

[0065] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir actividad antimicrobiana intrínseca contra bacterias Gram-positivas.

[0066] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir actividad antimicrobiana intrínseca contra *Staphylococcus aureus*.

[0067] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede presentar un módulo de elasticidad (módulo de Young) entre aproximadamente $1 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $4 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$.

[0068] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede presentar un módulo de elasticidad (módulo de Young) entre aproximadamente $1 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $3 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$.

[0069] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede presentar un módulo de elasticidad (módulo de Young) entre aproximadamente $2.9 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $3.7 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$.

[0070] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede presentar un módulo de elasticidad (módulo de Young) entre aproximadamente $1.4 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $3.8 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$.

[0071] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir entre aproximadamente un 44% y aproximadamente un 100% de alargamiento a la rotura.

[0072] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir entre aproximadamente un 44% y aproximadamente un 72% de alargamiento a la rotura.

[0073] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir entre aproximadamente un 80% y aproximadamente un 96% de alargamiento a la rotura.

[0074] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir entre aproximadamente un 69% y aproximadamente un 96% de alargamiento a la rotura.

[0075] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir un esfuerzo de tracción a la rotura entre aproximadamente $0.3 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $1.3 \times 10^{-4} \text{ N/mm}^2$.

[0076] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir una tensión de tracción a la rotura entre aproximadamente $2.1 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $7.3 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$.

[0077] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir un esfuerzo de tracción a la rotura entre aproximadamente $0.7 \times 10^{-4} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $1.3 \times 10^{-4} \text{ N/mm}^2$.

[0078] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir un esfuerzo de tracción a la rotura entre aproximadamente $0.3 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $1.9 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$.

[0079] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir una resistencia máxima entre aproximadamente $3 \times 10^{-2} \text{ N/mm}$ y aproximadamente $6,3 \times 10^{-2} \text{ N/mm}$.

[0080] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir una resistencia máxima entre aproximadamente $3 \times 10^{-2} \text{ N/mm}$ y aproximadamente $4.4 \times 10^{-2} \text{ N/mm}$.

[0081] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir una resistencia máxima entre aproximadamente $3,8 \times 10^{-2} \text{ N/mm}$ y aproximadamente $5.2 \times 10^{-2} \text{ N/mm}$.

[0082] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico puede exhibir una resistencia máxima entre aproximadamente $3,1 \times 10^{-2} \text{ N/mm}$ y aproximadamente $6.3 \times 10^{-2} \text{ N/mm}$.

[0083] Según otro aspecto más de la presente divulgación, un método para fabricar un hidrogel superporoso polimérico que incluye (a) un copolímero de poli (alquilviniléter/ácido maleico), un copolímero de poli (alquilviniléter/anhídrido maleico), o un copolímero de poli (estireno/anhídrido maleico), (b) alcohol polivinílico (PVA) o hidroxietilcelulosa (HEC), y (c) una pluralidad de poros puede incluir (i) mezclar una solución acuosa de un copolímero de poli (alquilviniléter/ácido maleico) o un copolímero de poli (alquilviniléter/anhídrido maleico) con una solución acuosa de alcohol polivinílico (PVA), hidroxietilcelulosa (HEC) o poli (ácido acrílico) (PAA), (ii) agregar un agente de expansión como un sólido para formar burbujas de gas, y (iii) calentar la mezcla resultante a presión elevada para formar el hidrogel superporoso polimérico.

[0084] De acuerdo con aún otro aspecto de la presente divulgación, un apósito para heridas puede incorporar un hidrogel superporoso polimérico como se describe en el presente documento.

[0085] En algunas realizaciones, el apósito para heridas puede incluir un agente activo.

[0086] En algunas realizaciones, el apósito para heridas puede incluir un agente activo seleccionado entre agentes antiinflamatorios, anestésicos y una combinación de los mismos.

[0087] En algunas realizaciones, el agente activo puede ser un corticosteroide tópico.

[0088] En algunas realizaciones, el agente activo puede ser hidrocortisona, butirato de clobetasona o dipropionato de betametasona.

[0089] En algunas realizaciones, el agente activo puede ser lidocaína o benzocaína.

[0090] De acuerdo con un aspecto adicional de la presente divulgación, se puede obtener un hidrogel superporoso polimérico mediante un método divulgado en el presente documento.

[0091] De acuerdo con aún un aspecto adicional de la presente divulgación, un método de tratamiento de bacterias Gram-positivas en un sitio puede incluir la aplicación de un hidrogel superporoso polimérico tal como se describe en el presente documento en el sitio.

[0092] En algunas realizaciones, aplicar el hidrogel superporoso polimérico tal como se describe en el presente documento en el sitio incluye aplicar un apósito para heridas que incorpora el hidrogel superporoso polimérico en el sitio.

[0093] De acuerdo con aún todavía un aspecto adicional de la presente divulgación, se describe en la presente memoria un método de uso de un hidrogel superporoso polimérico como agente antimicrobiano.

[0094] Estas y otras características de la presente divulgación resultarán más evidentes a partir de la siguiente descripción de las realizaciones ilustrativas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0095] La invención descrita en el presente documento se ilustra a modo de ejemplo y no a modo de limitación en las figuras adjuntas. Por simplicidad y claridad de la ilustración, los elementos ilustrados en las figuras no están necesariamente dibujados a escala. Por ejemplo, las dimensiones de algunos elementos pueden exagerarse en relación con otros elementos para mayor claridad. Además, cuando se considera apropiado, se han repetido etiquetas de referencia entre las figuras para indicar elementos correspondientes o análogos.

[0096] La FIGURA 1A ilustra una imagen ampliada (por ejemplo, ampliada 50x) de microscopio electrónico de barrido (SEM, por sus siglas en inglés) de al menos una sección transversal de una espuma de hidrogel de NaHCO_3 al 0.5% PVA-Gantrez® AN recubierta de oro liofilizado por pulverización catódica;

[0097] La FIGURA 1B ilustra una imagen ampliada (por ejemplo, ampliada 350x) de SEM de al menos una sección transversal de una espuma de hidrogel de NaHCO_3 al 0.5% PVA-Gantrez® AN recubierta de oro liofilizado por pulverización catódica;

[0098] La FIGURA 2 ilustra una representación gráfica de la cinética de hinchamiento en agua desionizada durante 0.5, 0.7 y 1% p/v de espumas PVA-Gantrez® AN de NaHCO_3 y el control (0%) durante un período de tiempo de 24 horas;

[0099] La FIGURA 3 ilustra una representación gráfica del hinchamiento de espumas de hidrogel esterilizadas en autoclave y el control en fluido de herida simulado (SWF, por sus siglas en inglés) durante un período de tiempo de 9 días;

[00100] La FIGURA 4A ilustra una representación gráfica del nivel de adhesión a la piel (fuerza de desprendimiento) de SPH PVA-Gantrez® AN e hidrogel convencional como control;

[00101] La FIGURA 4B ilustra una representación gráfica del nivel de adhesión a la piel (trabajo de adhesión) de SPH PVA-Gantrez® AN e hidrogel convencional como control;

[00102] La FIGURA 4C ilustra una representación gráfica del nivel de adhesión a la piel (cohesión) de SPH PVA-Gantrez® AN y el hidrogel convencional como control;

[00103] La FIGURA 5A ilustra una evaluación de la actividad antimicrobiana por el método de difusión en disco de espumas de hidrogel PVA-Gantrez® AN (izquierda) y del control (Aquacel® Ag, ConvaTec Ltd., derecha) contra *Staphylococcus aureus* (10^4 y 10^8 UFC/mL);

[00104] La FIGURA 5B ilustra una representación gráfica de una evaluación de área de la inhibición del crecimiento por el método de difusión en disco de espumas de hidrogel PVA-Gantrez® AN y DEL control (Aquacel® Ag, ConvaTec Ltd.) contra *Staphylococcus aureus* (10^4 y 10^8 UFC/mL); y

[00105] La FIGURA 6 ilustra hidrogeles de PVA/PMVEMA preparados con la adición de 1 mg (a), 5 mg (b), 10 mg (c), 20 mg (d) y 30 mg (e) de NaHCO_3 en solución para proporcionar mezclas de solución de PVA/PMVEMA.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[00106] Si bien los conceptos de la presente divulgación son susceptibles de diversas modificaciones y formas alternativas, se han mostrado realizaciones específicas de los mismos a modo de ejemplo en los dibujos y se describirán aquí en detalle. Debe

entenderse, sin embargo, que no existe la intención de limitar los conceptos de la presente divulgación a las formas particulares divulgadas, sino que, por el contrario, la intención es cubrir todas las modificaciones, equivalentes y alternativas consistentes con la presente divulgación y las reivindicaciones adjuntas.

[00107] Las referencias en la memoria descriptiva a "una (1) realización", "una realización", "una realización ilustrativa", etc., indican que la realización descrita puede incluir una característica, estructura o característica particular, pero cada realización puede o no necesariamente incluir ese rasgo, estructura o característica particular. Además, dichas frases no se refieren necesariamente a la misma realización. Además, cuando se describe una característica, estructura o característica particular en relación con una realización, se afirma que está dentro del conocimiento de un experto en la materia el realizar dicha característica, estructura o característica en relación con otras realizaciones, ya sea que esté o no indicado de manera explícita. Además, debe apreciarse que los elementos incluidos en una lista en forma de "al menos un A, B y C" pueden significar (A); (B); (C); (A y B); (A y C); (B y C); o (A, B y C). De manera similar, los elementos enumerados en forma de "al menos uno de A, B o C" pueden significar (A); (B); (C); (A y B); (A y C); (B y C); o (A, B y C).

[00108] En los dibujos, algunas características estructurales o del método pueden mostrarse en disposiciones y/u organizaciones específicos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que dichas disposiciones y/u organizaciones específicos pueden no ser necesarios. Por el contrario, en algunas realizaciones, dichas características pueden disponerse de una manera y/u orden diferente al mostrado en las figuras ilustrativas. Además, la inclusión de una característica estructural o de método en una figura particular no significa que dicha característica sea necesaria en todas las realizaciones y, en algunas realizaciones, puede no incluirse o combinarse con otras características.

[00109] Una serie de características descritas a continuación se pueden ilustrar en los dibujos con líneas discontinuas. La representación de ciertas características en líneas discontinuas pretende transmitir que esas características pueden estar ocultas o presentes en una o más realizaciones, aunque no necesariamente están presentes en otras realizaciones. Además, en una o más realizaciones en las que esas características pueden estar presentes, la ilustración de las características en sombra pretende transmitir que las características pueden tener ubicaciones y/o posiciones diferentes de las ubicaciones y/o posiciones mostradas.

[00110] Tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un/una", "y" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un agente" incluye una pluralidad de dichos agentes, y la referencia al "polímero" incluye la referencia a uno o más polímeros (o a una pluralidad de polímeros) y equivalentes de los mismos. Cuando en el presente documento se usan intervalos para propiedades físicas, tales como peso molecular o propiedades mecánicas, por ejemplo, se pretende que estén incluidas todas las combinaciones y sub-combinaciones de intervalos y

realizaciones específicas. Cuando se hace referencia a un número o un rango numérico, el término "aproximadamente" tal como se usa en el presente documento significa que el número o rango numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico) y, por lo tanto, el número o rango numérico varía entre 1% y 15% del número o rango numérico indicado. El término "que comprende" (y términos relacionados como "comprende" o "comprenden" o "que tiene" o "incluye") no pretende excluir lo que puede estar presente en otras realizaciones determinadas, como en las realizaciones de cualquier composición o composición de materia, métodos, procesos o similares, por ejemplo.

[00111] En el presente documento se proporcionan hidrogeles superporosos que, al menos en algunas realizaciones, pueden adaptarse para su uso en, o incorporarse de otro modo en, composiciones tópicas. En algunas realizaciones, "hidrogel" puede referirse a un gel hidrófilo que comprende una matriz de gel y agua. Además, en algunas realizaciones, una composición tópica puede incluir al menos un alcohol polihídrico, al menos un agente que aumenta la viscosidad y agua. Además, en algunas realizaciones, los hidrogeles superporosos de la presente divulgación pueden incorporarse o incluirse de otra manera en formulaciones que pueden aplicarse o administrarse de cualquier manera adecuada, que pueden incluir apósitos para heridas para sellar las formulaciones que el paciente humano o el cuidador consideren apropiadas. Los ejemplos de dichos apósitos incluyen, pero no se limitan a, películas semipermeables, espumas, hidrocoloides e hisopos de alginato de calcio.

[00112] Los ejemplos de alcoholes polihídricos que pueden estar presentes en una composición de las presentes realizaciones incluyen, pero no se limitan a, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, trietilenglicol, neopentilglicoles, trietanolamina, dietanolamina, etanolamina, butilenglicol, polietilenglicol, n-metil dietanolamina, isopropanolamina, sorbitol, arabitol, eritritol, HSH, isomalt, lactitol, maltitol, manitol, xilitol, treitol, ribitol, galactitol, fucitol, iditol, inositol, volemitol y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, una composición de la presente divulgación puede incluir glicerol.

[00113] Los agentes de aumento de la viscosidad ejemplares que pueden estar presentes en una composición de las presentes realizaciones incluyen, pero no se limitan a, un carboxipolimetileno; un polímero poliacrílico tal como ácido poliacrílico, un polímero de poliacrilato, un polímero de poliacrilato reticulado, un ácido poliacrílico reticulado y mezclas de los mismos; un éter de celulosa tal como polímeros de hidroxialquil celulosa tales como hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa y mezclas de los mismos; un metacrilato; una polivinilpirrolidona; polivinilpirrolidona reticulada; copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo; alcohol de polivinilo; óxido de polietileno; polietilenglicol; copolímero de polivinil alquil éter-ácido maleico; un polímero de carboxivinilo; un polisacárido; una goma tal como alginato de sodio, carragenina, goma xantano, goma arábica, goma arábica, goma guar,

pululano, agar, quitina, quitosano, pectina, goma karaya, zeína, hordeína, gliadina, goma de algarrobo, tragacantha y mezclas de los mismos; una proteína tal como colágeno, aislado de proteína de suero, caseína, proteína de leche, proteína de soja, gelatina y mezclas de los mismos; un almidón como maltodextrina, amilosa, almidón con alto contenido de amilosa, almidón de maíz, almidón de patata, almidón de arroz, almidón de tapioca, almidón de guisante, almidón de batata, almidón de cebada, almidón de trigo, almidón de maíz ceroso, almidón modificado (por ejemplo, almidón hidroxipropilado con alto contenido de amilosa), dextrina, levan, elsinan, gluten y mezclas de los mismos; bentonita; estearato de calcio; ceratonia; dióxido de silicio coloidal; dextrina; hipromelosa; policarbofilo; caolín; saponita; ésteres de sorbitán; sacarosa; aceite de sésamo; tragacanto; alginato de potasio; povidona; glicolato de almidón de sodio; fosfolípidos; y cualquier combinación de los mismos.

[00114] La preparación de varios SPH se describe en la Patente de Estados Unidos No. 6.271.278. Las SPH también son descritas por Chen y otros, en J. Biomed. Mater. Res. 44: 53 - 62 (1999). Los SPH se pueden sintetizar mediante una técnica de soplado (o espumado) de gas a partir de varios monómeros de vinilo, como acrilamida (AM), ácido 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico (AMPS), metacrilato de hidroxietilo (HEMA) o sal de potasio de 3-sulfopropilo acrilato (SPAK), por ejemplo. Al menos en algunos casos, esa técnica puede implicar la adición de un monómero, un reticulante (N, N'-metilen-bis-acrilamida), un estabilizador de espuma (Pluronic F127, Pluronic F105 o Silwet®), agua, un ácido (ácido acrílico (AA) o ácido clorhídrico (HCL) para ajustar el pH a 5-6, por ejemplo), un iniciador (como persulfato de amonio (APS), por ejemplo), un catalizador (como tetrametiletilendiamina (TEMED), por ejemplo) y una suspensión de NaHCO_3 (es decir, como agente de expansión) en un tubo de ensayo, que puede agitarse después de la adición de cada ingrediente. Las burbujas de gas formadas después de la adición de la suspensión de NaHCO_3 se pueden distribuir homogéneamente en la solución de monómero usando una espátula, por ejemplo. Para eliminar el monómero residual, el reticulante que no ha reaccionado y/o las impurezas del iniciador, la espuma flexible se puede lavar a fondo con agua. Después del proceso de purificación, se puede añadir un alcohol miscible en agua como, por ejemplo, etanol, y posteriormente eliminarlo para deshidratar el hidrogel. Normalmente, como paso final, el secado se puede realizar en un horno, como en un horno de vacío a bajas temperaturas, por ejemplo.

[00115] Algunos SPH (por ejemplo, los primeros SPH) se adaptaron para su uso con dispositivos de retención gástrica o se incorporaron de otro modo como. Algunos SPH tempranos tenían características en común con los llamados polímeros "superabsorbentes" (SAP, por sus siglas en inglés) inicialmente utilizados en la agricultura y la fabricación de pañales. Aunque tanto los SPH como los SAP son redes poliméricas reticuladas capaces de absorber fluidos acuosos hasta 1000 veces su peso, sus estructuras internas difieren entre sí (por ejemplo, los poros de los SAP no están interconectados sino cerrados o semi-abiertos y los poros de los SPH están interconectados). Las diferencias de estructura interna dieron como resultado, o están asociadas de otro modo con, diferentes cinéticas de hinchamiento (por ejemplo,

cinética de hinchamiento dependiente del tamaño para los SAP y cinética de hinchamiento independiente del tamaño para los SPH).

[00116] Los SPH posteriores intentaron superar la debilidad mecánica de los SPH convencionales y se denominaron "compuestos SPH" debido a su estructura. Ver Chen J. y otros, Síntesis y caracterización de compuestos de hidrogel superporoso, *I Control*. Publicación 2000, 65 (1-2), 73-82. Los compuestos de SPH estaban compuestos por una matriz que contenía partículas dispersas de un "agente compuesto" (es decir, un polímero hidrófilo reticulado que puede absorber la mezcla líquida de reacción) con todos los compuestos necesarios para la síntesis de SPH (como un monómero, un reticulante y un iniciador). Los compuestos de SPH se utilizaron para la administración de fármacos por vía intestinal y oral, aunque su respuesta al estrés mecánico no fue óptima. Ver Omidian H. y otros, Avances en hidrogeles superporosos, *I Control*. Publicación 2005, 102 (1), 3-12).

[00117] Incluso los SPH posteriores conocidos como "híbridos de SPH" contenían un polímero soluble o dispersable en agua capaz de sufrir reticulación física o química después de que se forma la red de SPH para proporcionar una estructura de hidrogel de red completamente interpenetrante (IPN, por sus siglas en inglés). Ver Dragan ES, Diseño y aplicaciones de hidrogeles de red de polímeros interpenetrantes. Una revisión. *Chem. Eng. I* 2014, 243, 572-590). Los híbridos SPH exhibieron una excelente elasticidad y fuerza incluso en el estado hinchado y fueron ampliamente investigados para propósitos desafiantes como la liberación de proteínas/péptidos.

[00118] La presente descripción prevé una nueva técnica para la producción de SPH. Los métodos y composiciones descritos en el presente documento proporcionan un procedimiento rentable, rápido y ecológico que implica el uso de macromoléculas, como alcohol polivinílico (PVA) y un copolímero de metil vinil éter y anhídrido maleico, por ejemplo, y agua como un solvente. En algunas realizaciones, el copolímero de metil vinil éter y anhídrido maleico se puede realizar como, o incluir de otro modo, Gantrez® AN.

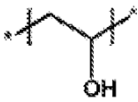
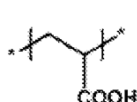
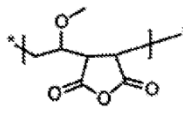
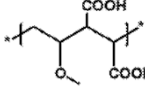
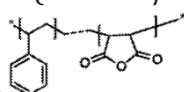
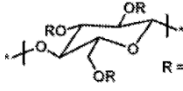
[00119] Los métodos de la presente divulgación pueden usarse para producir un material superporoso que proporcione actividad antimicrobiana en uso y, como tal, los métodos y composiciones del presente documento pueden utilizar características, pasos y/o aspectos para proporcionar beneficios y/o ventajas que no se consiguen con otros métodos o composiciones. En el presente documento se presenta un método simple, rápido y respetuoso con el medio ambiente para la producción de hidrogel superporoso. Las espumas de hidrogel superporosas producidas con éxito de acuerdo con este método ofrecen materiales prometedores para el tratamiento de heridas como apósitos para heridas, al menos en algunas realizaciones.

Polímeros

[00120] En un aspecto, se prepara un hidrogel superporoso de la presente divulgación a partir de uno o más polímeros que tienen uno o más grupos funcionales

que son capaces de co-reaccionar en una reacción de condensación. En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso se prepara a partir de un único polímero multifuncional que incluye dos o más grupos funcionales que son capaces de reaccionar en una reacción de condensación. Además, en algunas realizaciones, el hidrogel superporoso se prepara a partir de dos o más polímeros, y cada polímero incluye uno o más grupos funcionales capaces de reaccionar en una reacción de condensación. Los grupos funcionales incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, ácidos carboxílicos, carbonilos, ésteres, amidas, anhídridos y combinaciones de los mismos.

[00121] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso se prepara a partir de dos o más polímeros, cada polímero incluye uno o más grupos funcionales capaces de reaccionar en una reacción de condensación en donde los polímeros son seleccionados

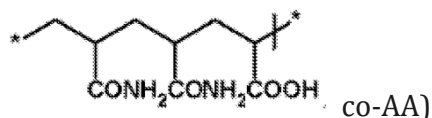
de alcohol polivinílico (PVA)  ; ácido poliacrílico (PAA)  ;
copolímero de poli (alquil vinil éter/ácido maleico) tal como poli (metil éter-*alt*-anhídrido maleico) (PMVEMA) :  y poli (metil vinil éter-*alt*-ácido maleico) (PMVEMAC)  ; copolímero de poli (estireno/anhídrido maleico) tal como poli (estireno-co-anhídrido maleico) (SMA)  ; 2-hidroetilcelulosa (HEC)  R = H or CH₂CH₂OH y combinaciones de los mismos.

[00122] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso se prepara a partir de PVA y PMVEMA. Además, en algunas realizaciones, el hidrogel superporoso se prepara a partir de PVA y PMVEMAC. En aún algunas realizaciones, el hidrogel superporoso se prepara a partir de PVA y SMA. En todavía algunas realizaciones, el hidrogel superporoso se prepara a partir de HEC y PMVEMA. Además, en algunas realizaciones, el hidrogel superporoso se prepara a partir de HEC y PMVEMAC. Finalmente, en algunas realizaciones, el hidrogel superporoso se prepara a partir de HEC y SMA.

[00123] En algunas realizaciones, la relación molar de un primer polímero a un segundo polímero es al menos aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, la relación molar puede estar en un rango de aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 2:1, tal como, por ejemplo, aproximadamente 1.1:1, aproximadamente 1,2:1, aproximadamente 1,3:1, aproximadamente 1.4:1, aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 1.6:1, aproximadamente 1.7:1, aproximadamente 1,8:1, aproximadamente 1.9:1 o aproximadamente 2:1.

[00124] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso se prepara a partir de un único polímero multifuncional que incluye dos o más grupos funcionales. Por ejemplo,

el polímero es un copolímero de poli (acrilamida/ácido acrílico) como poliacrilamida-co-ácido acrílico (PAAM-



Agentes de soplado

[00125] En un aspecto, se prepara un hidrogel superporoso de la presente divulgación a partir de uno o más polímeros que tienen uno o más grupos funcionales que son capaces de co-reaccionar en una reacción de condensación y burbujas de gas. En algunas realizaciones, las burbujas de gas se forman mediante un método mecánico de soplado de gas. Además, en algunas realizaciones, las burbujas de gas se forman mediante un método químico de soplado de gas mediante la adición de un agente de soplado. Las burbujas de gas incluyen aire, al menos en algunas realizaciones. Además, en algunas realizaciones, las burbujas de gas incluyen dióxido de carbono.

[00126] En algunas realizaciones, se usa un carbonato para generar burbujas. El carbonato se puede añadir a los copolímeros como un sólido y no como una solución acuosa, al menos en algunas realizaciones. Además, en algunas realizaciones, cuando se usa una solución acuosa de carbonato, las burbujas de dióxido de carbono generadas pueden ser muy grandes y pueden escapar de la mezcla de reacción demasiado rápido antes de la gelificación. Además, en algunas realizaciones, el carbonato es carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, carbonato de calcio, bicarbonato de calcio o carbonato de litio. En algunas realizaciones, el carbonato es bicarbonato de sodio.

[00127] En algunas realizaciones, la cantidad de agente de expansión está entre aproximadamente el 0.1% p/v y aproximadamente el 1% p/v. En dichas realizaciones, la cantidad de agente de expansión puede ser aproximadamente 0.1% p/v, aproximadamente 0.2% p/v, aproximadamente 0.3% p/v, aproximadamente 0.4% p/v, aproximadamente 0.5% p/v, aproximadamente 0.6% p/v, aproximadamente 0.7% p/v, aproximadamente 0.8% p/v, aproximadamente 0.9% p/v o aproximadamente 1% p/v.

Solvente

[00128] En un aspecto, se prepara un hidrogel superporoso de la presente divulgación a partir de uno o más polímeros que tienen uno o más grupos funcionales que son capaces de co-reaccionar en una reacción de condensación, burbujas de gas y agua. En algunas realizaciones, no se utilizan disolventes orgánicos para preparar el hidrogel superporoso.

Estabilizador de espuma

[00129] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso incluye un estabilizador de espuma. En dichas realizaciones, el estabilizador de espuma se puede seleccionar entre albúmina, gelatina, Pluronic® [(poli (óxido de etileno) -poli (óxido de propileno) -poli (óxido de etileno) (PEO-PPO-PEO) copolímeros de tres bloques), Silwet® (tensioactivos de poli (dimetilsiloxano) modificados con poli (dimetilsiloxano), dodecilsulfato de sodio, Span®, Triton® y Tween®. Además, en dichas realizaciones, el estabilizador de espuma puede ser Pluronic F127 (PF127). En otras realizaciones, no se usa estabilizador de espuma.

Propiedades

Tamaño del poro

[00130] En algunas realizaciones, la cantidad de agente de expansión controla el tamaño de los poros y la porosidad del hidrogel superporoso. Además, en algunas realizaciones, el tamaño de los poros no es homogéneo y está en uno de los siguientes rangos: aproximadamente 5 μm a aproximadamente 1 mm, aproximadamente 5 μm a aproximadamente 100 μm , aproximadamente 10 μm a aproximadamente 60 μm , aproximadamente 10 μm a aproximadamente 200 μm , aproximadamente 200 μm a aproximadamente 500 μm , aproximadamente 400 μm a aproximadamente 700 μm , o aproximadamente 600 μm a aproximadamente 900 μm . Además, en algunas realizaciones, el tamaño de los poros es de aproximadamente 5 μm , aproximadamente 10 μm , aproximadamente 20 μm , aproximadamente 30 μm , aproximadamente 40 μm , aproximadamente 50 μm , aproximadamente 60 μm , aproximadamente 70 μm , aproximadamente 80 μm , aproximadamente 90 μm , aproximadamente 100 μm , aproximadamente 110 μm , aproximadamente 120 μm , aproximadamente 130 μm , aproximadamente 140 μm , aproximadamente 150 μm , aproximadamente 160 μm , aproximadamente 170 μm , aproximadamente 180 μm , aproximadamente 190 μm , aproximadamente 200 μm , aproximadamente 250 μm , aproximadamente 300 μm , aproximadamente 350 μm , aproximadamente 400 μm , aproximadamente 450 μm , aproximadamente 500 μm , aproximadamente 550 μm , aproximadamente 600 μm , aproximadamente 650 μm , aproximadamente 700 μm , aproximadamente 800 μm , aproximadamente 850 μm , aproximadamente 900 μm , aproximadamente 950 μm , o alrededor de 1 mm.

Densidad

[00131] En algunas realizaciones, la densidad del hidrogel superporoso está en el intervalo de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 5 g/cm^3 , o de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 4 g/cm^3 , o de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 3 g/cm^3 , o de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 2 g/cm^3 , o de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 g/cm^3 , o de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 1 g/cm^3 .

Capacidad de absorción

[00132] En algunas realizaciones, la capacidad de absorción del hidrogel superporoso está en el intervalo de aproximadamente 30% y aproximadamente 20000%, o aproximadamente 100% y aproximadamente 10000%, o aproximadamente 300% y aproximadamente 10000%.

Propiedades de hinchamiento

[00133] En algunas realizaciones, los hidrogeles superporosos descritos en el presente documento exhiben propiedades de hinchamiento muy altas y rápidas. En algunas realizaciones, la relación de hinchamiento después de 24 horas es mayor de aproximadamente 3000%, mayor de aproximadamente 3500%, mayor de aproximadamente 4000%, mayor de aproximadamente 4500%, mayor de aproximadamente 5000%, mayor de aproximadamente 5500%, mayor de aproximadamente 6000%, más de aproximadamente 6500%, más de aproximadamente 7000%, más de aproximadamente 7500%, más de aproximadamente 8000% o más de aproximadamente 8500%. Además, en algunas realizaciones, la relación de hinchamiento después de 24 horas está entre aproximadamente 4000% y aproximadamente 8500%. Además, en algunas realizaciones, la relación de hinchamiento después de 24 horas es de aproximadamente 4000%. En aún algunas realizaciones, la relación de hinchamiento después de 24 horas es de aproximadamente 7000%. Finalmente, en algunas realizaciones, la relación de hinchamiento después de 24 horas es de aproximadamente 8500%.

Propiedades mecánicas

[00134] En algunas realizaciones, las propiedades mecánicas de los hidrogeles superporosos de la presente divulgación pueden ser ventajosas en uno o más aspectos.

Módulo de elasticidad (módulo de Young):

[00135] El módulo elástico (también conocido como módulo de tracción o módulo de Young) es un número que mide la resistencia de un objeto o sustancia a deformarse elásticamente (es decir, no permanentemente) cuando se le aplica una fuerza. El módulo de elasticidad de un objeto se define como la pendiente de su curva tensión-deformación en la región de deformación elástica. Debe apreciarse que un material más rígido tendrá un módulo elástico más alto que un material que tenga menos rigidez.

[00136] En algunas realizaciones, un hidrogel superporoso polimérico presenta un módulo de elasticidad (módulo de Young) entre aproximadamente $1 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $4 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$. Adicionalmente, en algunas formas de realización, el hidrogel superporoso polimérico presenta un módulo de elasticidad (módulo de Young) de al menos aproximadamente $1 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$, al menos aproximadamente $1,5 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$, al menos aproximadamente $2 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$, al menos

aproximadamente $2.5 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$, al menos aproximadamente $3 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$, al menos aproximadamente $3.5 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$, o al menos aproximadamente $4 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$. En aún algunas formas de realización, el hidrogel superporoso polimérico presenta un módulo de elasticidad (módulo de Young) entre aproximadamente $1 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $3 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$. En aún todavía algunas formas de realización, el hidrogel superporoso polimérico presenta un módulo de elasticidad (módulo de Young) entre aproximadamente $2.9 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $3.7 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$. En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico exhibe un módulo elástico (módulo de Young) entre aproximadamente $1.4 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $3.8 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$.

Alargamiento a la rotura:

[00137] El alargamiento a la rotura, también conocido como deformación por rotura, es la relación entre la longitud modificada y la longitud inicial después de la rotura de la muestra de ensayo. El alargamiento a la rotura expresa la capacidad de un material para resistir cambios de forma sin formación de grietas. El alargamiento a la rotura se determina mediante ensayo de tracción.

[00138] En algunas realizaciones, un hidrogel superporoso polimérico exhibe entre aproximadamente un 44% y aproximadamente un 100% de alargamiento a la rotura. Además, en algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico exhibe al menos aproximadamente 44%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95% o al menos aproximadamente 100% de alargamiento a la rotura. En aún algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico exhibe entre aproximadamente un 44% y aproximadamente un 72% de alargamiento a la rotura. En aún todavía algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico exhibe entre aproximadamente un 80% y aproximadamente un 96% de alargamiento a la rotura. Finalmente, en algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico exhibe entre aproximadamente un 69% y aproximadamente un 96% de alargamiento a la rotura.

Esfuerzo de tracción a la rotura:

[00139] La tensión de tracción a la rotura es la tensión de tracción en el momento en que una muestra de ensayo se desgarra, rompe o forma una grieta. Al igual que el alargamiento a la rotura, el esfuerzo de tracción a la rotura se determina mediante pruebas de tracción.

[00140] En algunas realizaciones, un hidrogel superporoso polimérico exhibe un esfuerzo de tracción a la rotura entre aproximadamente $0.3 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $1.3 \times 10^{-4} \text{ N/mm}^2$. Adicionalmente, en algunas formas de realización, el hidrogel superporoso polimérico exhibe un esfuerzo de tracción a la rotura de al

menos aproximadamente $0.3 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$, al menos aproximadamente $0.4 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$, al menos aproximadamente $0.5 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$, al menos aproximadamente $0.6 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$, al menos aproximadamente $0.7 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$, al menos aproximadamente $0.8 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$, al menos aproximadamente $0.9 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$, al menos aproximadamente $1 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$, al menos aproximadamente $2 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$, al menos aproximadamente $3 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$, al menos aproximadamente $4 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$, al menos aproximadamente $5 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$, al menos aproximadamente $6 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$, al menos aproximadamente $7 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$, al menos aproximadamente $8 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$, al menos aproximadamente $9 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$, al menos aproximadamente $1 \times 10^{-4} \text{ N/mm}^2$, al menos aproximadamente $1.1 \times 10^{-4} \text{ N/mm}^2$, al menos aproximadamente $1.2 \times 10^{-4} \text{ N/mm}^2$, o al menos aproximadamente $1.3 \times 10^{-4} \text{ N/mm}^2$. En algunas formas de realización, el hidrogel superporoso polimérico exhibe un esfuerzo de tracción a la rotura entre aproximadamente $2.1 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $7.3 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$. En aún algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico exhibe un esfuerzo de tracción a la rotura entre aproximadamente $0.7 \times 10^{-4} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $1.3 \times 10^{-4} \text{ N/mm}^2$. Finalmente, en algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico exhibe un esfuerzo de tracción a la rotura entre aproximadamente $0.3 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$ y aproximadamente $1.9 \times 10^{-5} \text{ N/mm}^2$.

Fuerza máxima:

[00141] En algunas realizaciones, un hidrogel superporoso polimérico exhibe una resistencia máxima entre aproximadamente $3 \times 10^{-2} \text{ N/mm}$ y aproximadamente $6.3 \times 10^{-2} \text{ N/mm}$. Además, en algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico exhibe una resistencia máxima entre aproximadamente $3 \times 10^{-2} \text{ N/mm}$ y aproximadamente $4.4 \times 10^{-2} \text{ N/mm}$. En aún algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico exhibe una resistencia máxima entre aproximadamente $3.8 \times 10^{-2} \text{ N/mm}$ y aproximadamente $5.2 \times 10^{-2} \text{ N/mm}$. En aún todavía algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico exhibe una resistencia máxima entre aproximadamente $3.1 \times 10^{-2} \text{ N/mm}$ y aproximadamente $6.3 \times 10^{-2} \text{ N/mm}$.

Actividad antimicrobiana

[00142] En algunas realizaciones, un hidrogel superporoso polimérico exhibe actividad antimicrobiana intrínseca. Además, en algunas realizaciones, el hidrogel superporoso polimérico exhibe actividad antimicrobiana intrínseca contra bacterias Gram positivas como *Staphylococcus aureus*, por ejemplo. En aún algunas realizaciones, la actividad antimicrobiana del hidrogel superporoso es comparable a la actividad antimicrobiana de apósitos que contienen agentes antimicrobianos, tales como iones de plata y yodo, por ejemplo.

Método de preparación de un hidrogel superporoso

[00143] Un proceso para la preparación de un hidrogel superporoso según la presente divulgación incluye reticular uno o más polímeros que tienen uno o más grupos funcionales que son capaces de co-reaccionar en una reacción de condensación

en presencia de un agente de expansión. La reticulación se consigue sin el uso de ningún agente reticulante adicional. La reticulación se logra mezclando uno o más polímeros a temperatura y presión elevadas. El proceso puede realizarse en autoclave. Alternativamente, el proceso se puede realizar en una olla a presión. Alternativamente, la reticulación se puede llevar a cabo irradiando la solución con radiación de microondas.

[00144] En algunas realizaciones, el proceso para la preparación del hidrogel superporoso se lleva a cabo a temperaturas elevadas. Además, en algunas realizaciones, el proceso para la preparación del hidrogel superporoso se lleva a cabo a una temperatura suficiente para que los polímeros se reticulen sin ser tan alta que tenga lugar una degradación sustancial de los polímeros. En aún algunas realizaciones, el proceso para la preparación del hidrogel superporoso se lleva a cabo entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 200°C, o entre aproximadamente 100°C y aproximadamente 150°C. En aún todavía algunas realizaciones, el proceso para la preparación del hidrogel superporoso se lleva a cabo a aproximadamente 80°C, aproximadamente 85°C, aproximadamente 90°C, aproximadamente 95°C, aproximadamente 100°C, aproximadamente 105°C, aproximadamente 110°C, aproximadamente 115°C, aproximadamente 120°C, aproximadamente 125°C, aproximadamente 130°C, aproximadamente 135°C, aproximadamente 140°C, aproximadamente 145°C o aproximadamente 150°C.

[00145] En algunas realizaciones, el proceso para la preparación del hidrogel superporoso se realiza a presiones elevadas. Además, en algunas realizaciones, el proceso para la preparación del hidrogel superporoso se lleva a cabo a una presión entre aproximadamente la presión atmosférica y aproximadamente 220 psi, como a aproximadamente 14 psi, aproximadamente 15 psi, aproximadamente 16 psi, aproximadamente 17 psi, aproximadamente 18 psi, psi, aproximadamente 19 psi, aproximadamente 20 psi, aproximadamente 30 psi, aproximadamente 40 psi, aproximadamente 50 psi, aproximadamente 60 psi, aproximadamente 70 psi, aproximadamente 80 psi, aproximadamente 90 psi, aproximadamente 100 psi, aproximadamente 110 psi, aproximadamente 120 psi, aproximadamente 130 psi, aproximadamente 140 psi, aproximadamente 150 psi, aproximadamente 160 psi, aproximadamente 170 psi, aproximadamente 180 psi, aproximadamente 190 psi, aproximadamente 200 psi, aproximadamente 210 psi o aproximadamente 220 psi. En aún algunas realizaciones, el proceso para la preparación del hidrogel superporoso se lleva a cabo a una presión entre aproximadamente la presión atmosférica y aproximadamente 100 psi. En aún todavía algunas realizaciones, el proceso para la preparación del hidrogel superporoso se lleva a cabo a una presión entre aproximadamente la presión atmosférica y aproximadamente 40 psi. Finalmente, en algunas realizaciones, el proceso para la preparación del hidrogel superporoso se lleva a cabo a una presión entre aproximadamente 15 psi y aproximadamente 40 psi.

[00146] En algunas realizaciones, el proceso para la preparación del hidrogel superporoso se lleva a cabo durante un período de tiempo suficiente para que los

polímeros se reticulen sin ser tan largo que tenga lugar una degradación sustancial de los polímeros. Además, en algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 120 minutos, o de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 60 minutos, como aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 35 minutos, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 50 minutos, aproximadamente 55 minutos, o aproximadamente 60 minutos.

Aplicaciones

[00147] Las composiciones de hidrogel superporoso descritas en el presente documento se pueden usar adecuadamente en una variedad de aplicaciones de cobertura o contacto con la piel, tales como aplicaciones en las que las composiciones se ponen en contacto con la piel o con una interfaz intermedia entre las composiciones y la piel, por ejemplo. Tal como se describe en el presente documento, las aplicaciones de recubrimiento o contacto con la piel pueden incluir, o de otro modo estar materializadas como, una amplia gama de aplicaciones asociadas con tejido dérmico sustancialmente completo/intacto y/o tejido dérmico comprometido, roto o dañado. Como tales, las composiciones de hidrogel superporoso de la presente divulgación pueden tener una amplia gama de usos dermatológicos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones de hidrogel superporoso descritas en el presente documento se pueden usar para tratar eccema húmedo, supuración y tejido desnudo (por ejemplo, síndrome de piernas húmedas u otras afecciones asociadas con insuficiencia venosa crónica), dermatitis asociada a incontinencia (DAI, por sus siglas en inglés), urinaria o incontinencia fecal o afecciones asociadas con el uso de catéteres fecales, urinarios o venosos. Además, en algunas realizaciones, las composiciones de hidrogel superporosas descritas en el presente documento pueden adaptarse para tratar complicaciones y/o afecciones asociadas con la menstruación.

[00148] Cada una de las composiciones de hidrogel superporoso descritas en el presente documento puede estar sin soporte o sobre una parte de un artículo más grande (por ejemplo, una estructura de soporte) para un uso particular. Las composiciones pueden estar convenientemente en forma de láminas, revestimientos, membranas, materiales compuestos, laminados o similares. Las aplicaciones contempladas por la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, parches, cintas, vendajes, apósitos, almohadillas absorbentes para absorber fluidos corporales (por ejemplo, almohadillas de lactancia para madres lactantes), pestañas adhesivas y lengüetas para receptáculos de recolección de heces, dispositivos de ostomía, y otros dispositivos para la incontinencia.

[00149] Para los propósitos de la presente divulgación, una herida o sitio de herida en el que se puede aplicar el hidrogel superporoso se somete a un proceso de curación de múltiples fases que, al menos en algunas realizaciones, incluye cuatro fases: hemostasia, inflamación, proliferación y maduración. El manejo del exudado durante las fases de hemostasia y proliferación de la cicatrización de heridas es vital para prevenir la maceración, la infección recurrente y otros efectos adversos en los

pacientes. Los apósitos para heridas que ejercen presión negativa en el sitio de la herida absorben el exceso de excavación y promueven la cicatrización. Ejercer y mantener la presión negativa de los apósitos para heridas es ideal para tratar y manejar varios tipos de heridas dérmicas crónicas o agudas derivadas de infecciones, úlceras, quemaduras, abrasiones, incisiones, laceraciones, pinchazos, avulsiones y amputaciones.

[00150] En algunas realizaciones, el hidrogel superporoso se incluye en un apósito para heridas. En dichas realizaciones, el apósito para heridas tiene una pluralidad de capas y una de las capas incluye el hidrogel superporoso. Además, en algunas realizaciones, el apósito para heridas también incluye un agente activo. El agente activo puede incluirse en la misma capa que el hidrogel superporoso o puede incluirse en una capa diferente. En algunas realizaciones, el agente activo se selecciona de agentes antiinflamatorios, anestésicos y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente activo es un corticosteroide tópico seleccionado entre hidrocortisona, butirato de clobetasona y dipropionato de betametasona. En aún algunas realizaciones, el agente activo es lidocaína o benzocaína. En aún todavía algunas realizaciones, el agente activo es un agente antimicrobiano que puede seleccionarse entre iones metálicos (como plata) e iones haluro (como cloruro o yoduro), aunque el agente antimicrobiano no necesita el emparejamiento de un ión metálico con un ion haluro. El agente activo también puede seleccionarse entre polihexametilen biguanida (PHMB, por sus siglas en inglés), clorhexidina y octenidina, al menos en algunas realizaciones.

[00151] Además, en algunas realizaciones, cuando se incorpora a un apósito para heridas o similar que tiene una pluralidad de capas, por ejemplo, el hidrogel superporoso puede ser capaz de moverse dentro de la capa o capas en las que se incorpora el hidrogel. En dichas realizaciones, la pluralidad de capas o láminas puede tener varias orientaciones entre sí para facilitar dicho movimiento y/o mejorar la manipulación y el tratamiento del exudado de la herida. En un ejemplo, una o más capas o láminas de un apósito para heridas se pueden orientar sustancialmente de forma perpendicular al sitio de la herida, de modo que el movimiento del hidrogel dentro de la(s) capa(s) en las que se incorpora el hidrogel facilita la absorción del exudado de la herida y/o la evaporación de la humedad. En algunos casos, el apósito o similar que incorpora el hidrogel superporoso se puede realizar como, o incluir de otro modo, un apósito de alta velocidad de transmisión de vapor de humedad (MVTR, por sus siglas en inglés). Además, en algunos casos, el apósito o similar que incorpora el hidrogel superporoso puede incluir, o de otro modo estar realizado como, un dispositivo de diagnóstico tal como un sensor o similar. Además, en algunos casos, el apósito o similar que incorpora el hidrogel superporoso se puede realizar como, o de otra manera incluido en, un dispositivo adaptado para aplicaciones de terapia de heridas con presión negativa (NPWT, por sus siglas en inglés), como las aplicaciones de tipo Avelle, por ejemplo.

[00152] Debe apreciarse que el hidrogel superporoso de la presente divulgación no se limita a aplicaciones en las que el hidrogel se incorpora en una o más capas de un apósito o similar. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el hidrogel superporoso puede incorporarse como, o incluirse de otro modo, en una espuma tridimensional que tiene una forma que puede mantenerse sustancialmente cuando se incorpora a un dispositivo. Por supuesto, en otras realizaciones, el hidrogel superporoso se puede proporcionar en otra forma adecuada.

EJEMPLOS

Materiales

[00153] Se adquirió PVA de peso molecular medio (51.3 kDa) de hidrólisis del 98-99% de Alfa Aesar (Reino Unido). Se encontró que el PVA grado real de desacetilación fue de 98.7% en ^1H RMN. El agar nutritivo utilizado para la prueba antimicrobiana se compró a Oxoid Ltd. del Reino Unido. Gantrez® AN (Mw medio de aproximadamente 216 kDa) y todos los demás productos químicos utilizados se adquirieron de Sigma-Aldrich (Reino Unido). El apósito Aquacel® Ag fue proporcionado amablemente por ConvaTec Ltd. para ser utilizado como control durante los estudios antimicrobianos.

Ejemplo 1: Síntesis de espuma de hidrogel

[00154] Se disolvió PVA de peso molecular medio (51.3 kDa) de hidrólisis del 98-99% en agua desionizada a aproximadamente 90°C durante aproximadamente 6 horas. Se disolvió PMVEMA (Gantrez® AN, Mw promedio de aproximadamente 216 kDa) en agua desionizada a aproximadamente 50°C durante la noche.

[00155] Las soluciones acuosas de PVA (16.6% p/v) y PMVEMA (14.8% p/v) se mezclaron en viales de vidrio de 15 ml usando un mezclador rotatorio durante 3 horas. Se prepararon formulaciones con una relación molar final de 2:1 (moles de base de PVA por moles de base de Gantrez® AN). Se esparció de manera homogénea polvo de bicarbonato de sodio (NaHCO_3) usando una espátula sobre la superficie de placas de Petri de vidrio (8 cm de diámetro). A continuación, se vertieron las mezclas en las placas de Petri. Se produjeron espumas con 0.5, 0.7, y 1% p/v de. A continuación, las placas de Petri se sellaron rápidamente y se esterizaron en autoclave durante 30 minutos a 121°C (CertoClav Multicontrol 12 L).

Ejemplo comparativo 1: formación de hidrogel usando NaHCO_3 en solución

[00156] Se prepararon mezclas de 20 ml que contenían PMVEMA y PVA mezclando soluciones de polímero individuales en una proporción molar de 1:1 y se colocaron en un mezclador giratorio durante 3.5 horas para asegurar su mezcla completa. Luego se añadieron 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, y 30 mg cantidades de NaHCO_3 y las mezclas se mezclaron posteriormente en un mezclador de tambor durante 1 hora hasta que la disolución completa de la sal. A continuación, los viales de vidrio se sellaron y se esterizaron en autoclave a 125°C durante 1.5 horas. Se observó la formación de grandes cavidades llenas de gas dentro de estos hidrogeles, pero estas cavidades se

distribuyeron irregularmente dentro de las muestras. Las muestras de hidrogel se muestran en la FIGURA 6. El vial etiquetado (a) corresponde a la muestra de hidrogel que incluye 1 mg de NaHCO_3 . El vial etiquetado (b) corresponde a la muestra de hidrogel que incluye 5 mg de NaHCO_3 . El vial etiquetado (c) corresponde a la muestra de hidrogel que incluye 10 mg de NaHCO_3 . El vial etiquetado (d) corresponde a la muestra de hidrogel que incluye 20 mg de NaHCO_3 . El vial etiquetado (e) corresponde a la muestra de hidrogel que incluye 30 mg de NaHCO_3 .

Ejemplo 2: Análisis de microscopía electrónica de barrido (SEM)

[00157] Se usó un microscopio electrónico de barrido ambiental FEI Quanta FEG 600 (ESEM) para analizar la estructura interna porosa de las espumas de hidrogel PVA-Gantrez® AN del Ejemplo 1. Se utilizaron secciones transversales de muestras liofilizadas recubiertas de oro (que se muestran en la Figura 1A y 1B). Se utilizó nitrógeno líquido (N_2) para congelar las muestras con el fin de mantener inalterada su estructura.

[00158] Debido al menos en parte al pH ácido de la mezcla de reacción, las burbujas de CO_2 generadas rápidamente por NaHCO_3 se mueven desde el fondo de la placa de Petri hacia la superficie de la mezcla polimérica. Sin embargo, la alta viscosidad de la solución ralentiza las burbujas de gas de modo que se evita sustancialmente el escape de las burbujas de la matriz de hidrogel. En cambio, las burbujas de gas se retienen sustancialmente en la matriz de hidrogel reticulado que se forma al mismo tiempo durante la etapa de esterilización en autoclave. A continuación, se forma un hidrogel esponjoso estéril, homogéneo, superporoso. Puede observarse una estructura interconectada de poros abiertos basándose en las imágenes SEM de las secciones transversales de muestras de espuma liofilizada mostradas en las FIGURAS 1A y 1B. Como se indicó anteriormente, la FIGURA 1A corresponde a una imagen SEM de una sección transversal de una espuma de hidrogel de PVA-Gantrez® AN al 0.5% de NaHCO_3 recubierta por pulverización catódica de oro liofilizado que está aumentada 50x, mientras que la FIGURA 1B corresponde a una imagen SEM de una sección transversal de una espuma de hidrogel de PVA-Gantrez® AN al 0.5% de NaHCO_3 recubierta por pulverización catódica de oro liofilizado que está aumentada 350x.

Ejemplo 3: Estudios de hinchazón

[00159] Se evaluó el comportamiento de hinchamiento de los hidrogeles superporosos PVA-Gantrez® AN del Ejemplo 1 en agua desionizada y en fluido de herida simulado (SWF) que contenía 8.298 g/l (agua) de cloruro de sodio (NaCl) y 0.368 g/l (agua) de cloruro de calcio (CaCl_2). El peso inicial de cada muestra (W_i) se registró con precisión. Las muestras se mantuvieron en exceso de agua durante 24 horas para estudiar su rápido hinchamiento en ese medio, y la duración del experimento se extendió a un período más largo (9 días) cuando se realizó en SWF. En ambos casos, las muestras se pesaron regularmente y el exceso de medio no unido se eliminó con papel de filtro. La relación de hinchamiento (SR en%) de las espumas PVA-Gantrez® AN se calculó utilizando la siguiente fórmula:

$$SR = [(W_s - W_i) / W_i] \times 100 \quad (1)$$

Donde W_s es el peso de la muestra hinchada.

[00160] Se realizó una prueba de hinchamiento de 24 horas en agua desionizada para evaluar el perfil del hinchamiento inicial de hidrogeles superporosos PVA-Gantrez® AN esterilizados en autoclave. La FIGURA 2 ilustra la cinética de hinchamiento en agua desionizada durante 0.5% p/v, 0.7% p/v, y 1% p/v de espumas PVA-Gantrez® AN de NaHCO_3 y el control (0%) durante el período de 24 horas. Un asterisco (*) indica una diferencia estadística significativa ($p < 0.05$) entre las muestras) en un momento determinado. Los materiales exhiben un hinchamiento muy alto y rápido en agua desionizada. Ese hinchamiento aumenta en consecuencia con la cantidad de NaHCO_3 contenida en la formulación y, en consecuencia, también con el CO_2 generado espontáneamente en la mezcla de reacción. La prueba que utilizó fluido de herida simulada (SWF) se prolongó durante 9 días para determinar un período durante el cual un apósito fabricado con los materiales producidos podría permanecer estable en una herida hipotética que exuda a una velocidad muy alta. La FIGURA 3 ilustra el hinchamiento de espumas de hidrogel esterilizadas en autoclave y el control en fluido de herida simulado (SWF) durante el período de 9 días.

[00161] Los apósitos para heridas más comúnmente utilizados, como la gasa simple, por ejemplo, deben retirarse y cambiarse diariamente con el dolor y el trauma asociados para la piel frágil recién formada que a menudo se adhiere a los productos aplicados. Los apósitos que incorporan hidrogeles normalmente permiten una extracción menos frecuente (hasta 3 días) y un control sustancialmente constante del lecho de la herida debido a su transparencia. Por lo tanto, los materiales de hidrogel con capacidades de hinchamiento mejoradas como los SPH ofrecen más ventajas con respecto a la frecuencia de extracción y la monitorización del lecho de la herida. Tal como se muestra en la FIGURA 3, la relación de hinchamiento de las espumas esterilizadas en autoclave, incluso si sigue siendo bastante alta, se reduce significativamente en el fluido de herida simulado (SWF) debido en parte a la diferencia en la presión osmótica entre la matriz de gel y el medio externo que contiene grandes cantidades de iones móviles. En este caso, el contenido diferente de NaHCO_3 no afecta la relación de hinchamiento de las tres formulaciones (es decir, no se encontró ninguna diferencia estadística significativa en ningún momento).

Ejemplo 4: Ensayo de tracción

[00162] Las propiedades mecánicas de las espumas de hidrogel esterilizadas en autoclave del Ejemplo 1 se estudiaron usando un Texture Analyzer XT Plus (TA, Stable Micro Systems Ltd., Reino Unido). Se cortaron muestras rectangulares de 2 cm de longitud (cada una con 4 mm de ancho) a partir de espumas iniciales de 8 cm de diámetro. Se aplicó una extensión de 100 mm/minuto a la rotura a todas las muestras con una separación inicial de "agarre a agarre" de 30 mm. Las curvas de resistencia-deformación se trazaron durante la prueba mediante el software TA (TA Exponent).

[00163] Varias variables pueden afectar a las propiedades mecánicas de los SPH preparados de acuerdo con métodos convencionales, como el monómero o reticulante utilizado, la cantidad de agente espumante añadido, o cualquier paso de post-síntesis, por ejemplo. Sin embargo, los SPH presentados en el presente documento se produjeron mediante esterilizado en autoclave sin monómeros y/o reticulantes, y sin someterse a ningún tratamiento después de la gelificación. Se compara el rendimiento a la tracción de muestras de espuma PVA-Gantrez® AN que contienen diferentes cantidades de NaHCO_3 y un hidrogel convencional como control (producido usando la misma técnica pero sin la adición de NaHCO_3) usando una prueba TA en la configuración de "estiramiento de película" a continuación en la Tabla 1. Los datos se muestran como media $\pm$ desviación estándar. Se calculó la significancia estadística ($p < 0.05$) para la tensión de tracción a la rotura, la resistencia máxima y el alargamiento a la rotura y los valores del módulo de Young obtenidos para todas las espumas de hidrogel (a-c) y el control (d). Las letras después de cada valor indican de qué otra composición es significativamente diferente la muestra.

Concentración de NaHCO_3	Esfuerzo de tracción a la rotura (N/mm^2)	Resistencia máxima (N/mm)	Alargamiento a la rotura (%)	Módulo de Young (N/mm^2)
^a 0%	$(2.2 \pm 1.6) \times 10^{-4}$	$(6.3 \pm 0.9) \times 10^{-2}$	48.4 ± 10.2	$(1.0 \pm 0) \times 10^{-4}$
^b 0.5%	$(4.7 \pm 2.6) \times 10^{-5}$	$(3.7 \pm 0.7) \times 10^{-2}$	58.7 ± 14.1	$(2.0 \pm 1.0) \times 10^{-5(a)}$
^c 0.7%	$(1.0 \pm 0.3) \times 10^{-4}$	$(4.5 \pm 0.7) \times 10^{-2}$	$89.1 \pm 7.4^{(a)}$	$(3.3 \pm 0.4) \times 10^{-5(a)}$
^d 1.0%	$(1.1 \pm 0.8) \times 10^{-5}$	$(4.7 \pm 1.6) \times 10^{-2}$	$82.8 \pm 13.8^{(a)}$	$(2.6 \pm 1.2) \times 10^{-5(a)}$

Tabla 1 Propiedades mecánicas de SPH PVA-Gantrez® AN

[00164] Tal como se muestra en la Tabla 1, los materiales resultantes son menos rígidos y más flexibles cuando se agrega el agente espumante y luego se forma la estructura interna de espuma superporosa. El alargamiento a la rotura, que es la deformación o deformación que sufre el material a la rotura como se indicó anteriormente, mejora significativamente en los SPH en comparación con el control. Las muestras de espuma también exhiben valores más deseables del módulo de Young. Sin embargo, la diferencia en la cantidad de NaHCO_3 contenida en las espumas no correspondió a una diferencia estadísticamente significativa en los resultados del módulo de Young de las espumas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la tensión de tracción a la rotura y los datos de resistencia máxima recopilados durante la prueba.

Ejemplo 5: Adhesión de hidrogeles superporosos de PVA-Gantrez® AN a la piel

[00165] Se utilizó un Analizador de Textura (TA) para realizar la prueba de adhesión descrita en la siguiente referencia: Calò E. y otros, Hidrogeles antimicrobianos a base de poli (alcohol vinílico) esterilizado en autoclave y poli (metil vinil éter-alt-anhídrido maleico) Mezclas para aplicaciones de cuidado de heridas, RSC Adv.2016, 6, 55211-55219. Se unieron discos de 20 mm de diámetro de hidrogeles superporosos del

Ejemplo 1 a la sonda del instrumento y secciones de piel porcina de 5 cm x 5 cm (de la espalda afeitada del animal, proporcionada por P. & D. Jennings Butchers, Hurst, Reino Unido) se colocaron sobre una plataforma metálica. Los ajustes utilizados para el análisis fueron los siguientes: prueba de velocidad previa 1.0 mm/s; velocidad de prueba 0.5 mm/s; velocidad posterior a la prueba 1.0 mm/s; fuerza aplicada 0.5 N; distancia de retorno 10.0 mm; tiempo de contacto 60.0 s; tipo de disparador automático; fuerza de disparo 0.1 N; y distancia de retorno de 10.0 mm. Los datos de resistencia adhesiva, trabajo total de adhesión y cohesión de las espumas de hidrogel producidas por esterilización en autoclave se recopilaron mediante el software TA (TA Exponent).

[00166] El nivel de adhesión a la piel representa una característica importante a considerar al diseñar un producto para el tratamiento de heridas. Se realizó una prueba de adhesión mediante una prueba TA y piel porcina afeitada como modelo de piel para evaluar la adhesividad de las espumas de hidrogel producidas por autoclave. La FIGURA 4A ilustra la fuerza requerida para separar las muestras de espuma de hidrogel (es decir, 0.5% p/v, 0.7% p/v y 1% p/v de espumas de NaHCO₃ PVA-Gantrez® AN y el control (0%)) de la piel. La FIGURA 4B ilustra el trabajo total de adhesión de las muestras, que se define como el área bajo la curva de fuerza versus distancia. La FIGURA 4C ilustra la cohesión de las muestras, que representa la distancia recorrida por las muestras hasta su completa separación. Un asterisco (*) indica una diferencia estadística significativa ($p < 0.05$) en un momento determinado.

[00167] La FIGURA 4B ilustra que el nivel de adhesión disminuye significativamente para las muestras de espuma PVA-Gantrez® AN en comparación con el control. Esto se puede atribuir a la superficie irregular que presentan las espumas, así como al mayor grado de reticulación física y química que se consigue en estos materiales debido a la escasa disponibilidad de grupos capaces de formar puentes de hidrógeno con grupos funcionales presentes en la piel (según el teoría de la adsorción de la adhesión). No se encontró ninguna diferencia estadística significativa entre las composiciones de espuma.

Ejemplo 6: Actividad antimicrobiana de comprimidos de espumas de hidrogel

[00168] Los hidrogeles superporosos PVA-Gantrez® AN del ejemplo 1 se liofilizaron y comprimieron para obtener comprimidos en forma de disco (10 mm de diámetro y 3 mm de ancho) para realizar una prueba de difusión de disco en y otros, Identificación de *Staphylococcus aureus* resistente a cefalosporinas con el método de difusión por disco, Antimicrob. Agents Chemother, 1972, 1 (5), 422-426; Boonkaew B., y otros, Eficacia antimicrobiana de un nuevo apósito de hidrogel de plata en comparación con dos apósitos de plata para heridas comunes: Acticoat y PolyMem Silver (®), Burns 2014, 40 (1), 89-96. Se usó *Staphylococcus aureus* NCTC 8532 (Colección Nacional de Cultivos Tipo) para ensayar la actividad antimicrobiana de las SPH del Ejemplo 1. Se cultivó *Staphylococcus aureus* durante la noche a 37°C (agitando a 200 rpm) en caldo nutritivo. Para la preparación de las placas se utilizó agar nutritivo esterilizado (preparado según lo indicado por el fabricante), que se inocularon con dos

concentraciones diferentes de bacterias: 10^8 UFC/ mL y 10^4 UFC/ mL. Las muestras se colocaron exactamente en el centro de las placas de agar y se incubaron durante 24 horas a 37°C. La zona clara que rodea las tabletas, relacionada con la inhibición del crecimiento de bacterias, se midió usando una regla y se registró.

[00169] La colonización bacteriana es una razón recurrente de retrasos en el proceso de curación. En algunos casos, dicha colonización puede intensificarse hasta convertirse en una condición de "colonización crítica" asociada con un dolor intenso, que puede ser un precursor de la infección. El uso de apósitos para heridas que contienen agentes antimicrobianos, como iones de plata y yodo, por ejemplo, a menudo se prefiere a la administración de antibióticos sistémicos, especialmente cuando el paciente se ve afectado por patologías circulatorias que pueden impedir que el fármaco tenga el efecto terapéutico requerido y tiene heridas crónicas infectadas. Sin embargo, ese uso depende típicamente del tipo de herida comprometida que se presente y de las posibles alergias del paciente.

[00170] La actividad antimicrobiana de las espumas PVA-Gantrez® AN esterilizadas en autoclave se evaluó usando una prueba de difusión en disco contra *Staphylococcus aureus*, que es una de las bacterias Gram-positivas oportunistas más comúnmente presentes en heridas crónicas. Esa prueba permite una evaluación rápida de la inhibición del crecimiento bacteriano. En este caso, la prueba se realizó utilizando muestras liofilizadas comprimidas en forma de tabletas en forma de disco para visualizar mejor los resultados. La FIGURA 5A ilustra la evaluación de la actividad antimicrobiana por el método de difusión en disco de espumas de hidrogel de PVA-Gantrez® AN (0.7% NaHCO_3) (izquierda) y de control (Aquacel® Ag, ConvaTec Ltd., derecha) frente a *Staphylococcus aureus* (10^4 y 10^8 UFC/mL). La FIGURA 5B ilustra gráficamente la evaluación del área de inhibición del crecimiento correspondiente al método de difusión en disco asociado con la FIGURA 5A. Se midió el área de inhibición del crecimiento con una barra de escala de 2 cm. Un asterisco (*) indica una diferencia estadística significativa ($p < 0.05$) en un momento determinado.

[00171] Se observa una zona clara sin proliferación de bacterias alrededor de los comprimidos. La inhibición del crecimiento de bacterias debido a la presencia de los apósitos EPSS fue mayor cuando la concentración bacteriana fue menor (10^4 UFC/mL) y comparable con el control que contiene plata. La actividad antimicrobiana de las muestras está relacionada con la presencia de Gantrez® AN y su bajo pH (4-5), lo que crea un entorno de crecimiento hostil para *Staphylococcus aureus*. Por lo tanto, el efecto antimicrobiano disminuyó en consecuencia con el aumento del pH, y las muestras que contenían NaHCO_3 al 1% p/v (con un pH de aproximadamente 5) no mostraron este efecto a la concentración bacteriana de 10^8 UFC/mL.

[00172] Si bien la divulgación se ha ilustrado y descrito en detalle en los dibujos y la descripción anteriores, la misma debe considerarse como de carácter ejemplar y no restrictivo, entendiéndose que solo se han mostrado y descrito realizaciones ilustrativas de la misma y que todos los cambios y modificaciones que entran dentro del espíritu de la divulgación se desean proteger.