

No. 368.477

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: WYANDOTTE CHEMICALS CORPORATION.

RESIDENCIA: 1609 Biddle Avenue, Wyandotte,

Michigan, Estados Unidos.

ENUNCIADO: "UN METODO DE PREPARACION DE UNA COMPO-
SICION QUE CONTIENE UNA CANTIDAD MEDI-
CAMENTOSA DE UNA SAL DE PLATA SOLUBLE
EN AGUA".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 738.110 del 19-6-68

ES

BAD ORIGINAL

1 Este invento se refiere a composiciones de un gel
acuoso que contiene iones plata. Más especialmente, el in-
vento se refiere a composiciones preparadas a partir de
geles acuosos de ciertos copolímeros de bloque de polioxi-
5 etileno-polioxipropileno como matriz para los iones plata.

 El tratamiento de las quemaduras con soluciones
de ión plata es conocido en la técnica, como evidencia el
trabajo de Moyer et al, Arch. Surg., 90, Junio 1965. En
pocas palabras, el tratamiento conocido de las quemaduras
10 consiste en aplicar una solución de nitrato de plata a la
herida quemada. Debido a que este tratamiento implica el
uso de soluciones líquidas, es conocido por "método de apó-
sito húmedo". El "método de apósito húmedo" convencional
adolece de muchos inconvenientes. Algunos de estos son: (1)
15 exacerbación del estado hipermetabólico por aumento del
déficit calórico y pérdida de calor, (2) pérdida de agua
del plasma, proteínas del suero y electrolitos del suero,
(3) maceración de las superficies quemadas (4) aumento de
la pérdida de humores por vaporización, (5) prolongado
20 tratamiento de cura y (6) pérdidas económicas debidas a
las manchas coloreadas en las camas, equipos, paredes y
suelos. Con tantos inconvenientes, no es extraño se haya
buscado un método alternativo para el tratamiento de las
quemaduras.

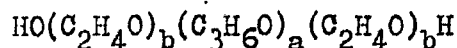
25 Existe la necesidad de geles acuosos que contengan
iones plata, cuyos geles puedan ser empleados eficaz-
mente en el tratamiento de las quemaduras. También existe
la necesidad de un método de empleo de iones plata en el
tratamiento de las quemaduras que elimine los inconvenien-
30 tes asociados con el "método de apósito húmedo" convencio-

1 nal. En especial, existe la necesidad de un gel acuoso
transparente conteniendo iones plata que permita al médi-
co observar el punto de la quemadura por visión directa,
facilitando así la determinación del momento en que debe
5 comenzar el injerto de piel. Todavía es también necesario
un gel acuoso conteniendo iones plata, cuyo gel pueda con-
tener cantidades fisiológicamente normales de electroli-
tos y humores, impidiendo así la migración de estos produc-
tos desde el cuerpo al gel. Finalmente existe la necesi-
10 dad de una composición acuosa que contenga iones plata,
cuya composición gelifique en caliente y se licúe en frío.

 Ahora se ha encontrado que pueden prepararse ge-
les mediante el uso de ciertos copolímeros de bloque de
polioxietileno-polioxipropileno como matriz para los iones
15 plata. Los geles transparentes así preparados son fácil-
mente aplicados y retirados de la superficie de la herida,
puesto que se convierten fácilmente en líquidos por enfria-
miento. Además, los geles eliminan: (1) los gradientes que
producen evaporación y deficiencias calóricas y (2) la ma-
20 ceración del tejido en la zona quemada.

 De acuerdo con el presente invento, se proporcio-
na una composición que comprende una cantidad medicamento-
sa de una sal de plata soluble en agua y, como matriz de
la misma, un gel acuoso constituido, por cada 100 partes
25 en peso, fundamentalmente por:

a) de 18 a 50 partes de copolímero de bloque de
polioxietileno-polioxipropileno de fórmula:



donde a es un número entero tal que el radical hidrófobo
30 representado por $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$ tiene un peso molecular de 2250

1 como mínimo y b es un número entero tal que la porción
hidrófila representada por (C_2H_4O) constituye alrededor
de 10 a 90 % en peso del polímero y

b) de 50 a 82 partes de agua.

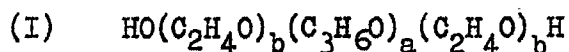
5 En el sentido utilizado aquí, el término "gel"
se define como un coloide sólido o semisólido que contie-
ne cantidades considerables de agua. Las partículas del
gel están unidas en una red coherente que inmoviliza al
agua. Una solución coloidal con agua como medio de dis-
10 persión es denominada con frecuencia "hidrosol". Los ge-
les comprendidos dentro del presente invento son más espe-
cíficamente soles "resonantes" y pueden ser descritos como
geles con una consistencia firme de jalea; es decir, gol-
peando ligeramente el gel apretándolo, vibra y vuelve a
15 su configuración original.

Las composiciones del presente invento, compren-
den: (1) una cantidad medicamentosa de una sal de plata
soluble en agua y (2) como matriz para la misma, un gel
acuoso constituido, sobre 100 partes en peso, por (a) de
20 18 a 50 partes, preferiblemente de 18 a 25 partes, de un
copolímero de polioxietileno-polioxipropileno y (b) de 50
a 82 partes, preferiblemente de unas 75 a 82 partes, de
agua. Por el término "cantidad medicamentosa" en el sentido
utilizado aquí, se entiende la cantidad de sal de plata
25 que es efectiva en el tratamiento de la quemadura. En ge-
neral, esta cantidad es del orden de 0,1 % a 1,0 % en peso,
aproximadamente, de sal de plata, calculado sobre el peso
del agua en el gel.

30 Las sales de plata solubles en agua que pueden
ser empleadas en la preparación de los geles del presente

1 invento son aquéllas que se disuelven en agua hasta una
concentración mínima de 0,1 % en peso. Como representati-
vas de estas sales de plata citaremos el nitrato, acetato
sulfato y lactato de plata.

5 Los copolímeros de bloque de polioxietileno-
polioxipropileno que pueden ser empleados en la prepara-
ción de los geles del presente invento pueden ser repre-
sentados por la fórmula:



10 donde a es un número entero tal que el radical hidrófobo
representado por $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$ tiene un peso molecular de 2250
como mínimo, preferiblemente entre 2750 y 4000 y b es un
número entero tal que la porción hidrofílica representa-
da por $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})$ constituye de 10 a 90 %, aproximadamente,
15 del peso del copolímero y preferiblemente de 50 a 90 % de
dicho peso.

El radical hidrófobo de los copolímeros de bloque
de polioxietileno-polioxipropileno de fórmula (I) se pre-
para adicionando óxido de propileno a los dos grupos hi-
droxilo de un núcleo de propilenglicol. Adicionando óxido
20 de etileno al radical hidrófobo, es posible colocar gru-
pos polioxietileno hidrofílicos en ambos extremos de la
molécula. Estos grupos polioxietileno hidrofílicos pueden
ser controlados para constituir desde el 10 al 90 % de la
molécula final. Una explicación más detallada de la prepa-
25 ración de estos copolímeros de bloque puede encontrarse
en la patente estadounidense nº 2.674.619.

En la Tabla I se dan ejemplos ilustrativos de co-
polímeros de bloque de fórmula (I) que pueden ser emplea-
dos en la preparación de los geles del presente invento.
30

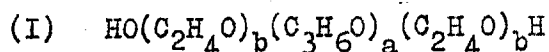
1

TABLA I

<u>Copolímero</u>	<u>P.M. de la porción hidrófoba (medio)</u>	<u>% en peso de la porción hidrofílica (medio)</u>	<u>P.M. total aproximado del copolímero</u>	
A	2250	50	4600	
5	B	2250	70	7500
	C	2250	80	10750
	D	2750	45	4910
	E	2750	60	6450
	F	2750	80	13500
10	G	3250	35	4910
	H	3250	45	6050
	J	3250	50	6550
	K	3250	80	15500
	L	4000	15	4710
15	M	4000	25	5340
	N	4000	35	6150
	P	4000	70	13500
	Q	4000	80	20000

20

No todos los copolímeros de bloque de fórmula



pueden ser empleados en el presente invento. Debido a la naturaleza de las soluciones acuosas de estos copolímeros de bloque, hay tres variables que influyen en la formación de los geles. Por lo tanto, es necesario observar ciertos valores mínimos de estas tres variables. Estas variables son:

25

- (1) la concentración en porcentaje en peso de copolímeros de bloque en el gel,
- (2) el peso molecular de la porción hidrófoba $(C_3H_6O)_a$ y
- (3) el porcentaje en peso de la porción hidrofílica

30

1 (C₂H₄O)_b del copolímero.

5 Estos mínimos definen una concentración mínima en porcentaje en peso del copolímero de bloque con una porción hidrófoba específica con un porcentaje en peso mínimo de óxido de etileno que es necesario para formar un gel. Así, a la concentración mínima con un peso molecular específico de la porción hidrófoba, se requiere un porcentaje en peso mínimo de óxido de etileno antes de que un copolímero de bloque específico forme un gel en una solución acuosa. Las concentraciones mínimas en porcentaje en peso con las porciones hidrófobas de peso molecular específico están indicadas en la Tabla II.

TABLA II

15	P.M. de la base hidrófoba	% en peso mínimo para formar un gel	% en peso mínimo requerido de óxido de etileno	P.M. total del copolímero de bloque
	2250	40	50	4600
	2750	40	45	4910
	2750	30	60	6450
	3250	30	35	4910
20	4000	50	15	4710
	4000	30	35	6150
	4000	20	70	13500

25 Interpretando la Tabla II, se observa que para formar un gel en una solución acuosa es necesaria una concentración del copolímero de bloque del 40 % en peso como mínimo, con una porción hidrófoba de un peso molecular de 2250 como mínimo con alrededor del 50 % en peso por lo menos de óxido de etileno condensado con aquella. En todos los casos, los copolímeros de bloque que están situados

30

1 por encima de los mínimos indicados en la Tabla I forma-
rán geles en soluciones acuosas hasta una concentración
del 90 % en peso y mayor. Sin embargo, por encima de una
concentración del 90 % en peso, los geles terminan siendo
5 indiferenciables del propio copolímero de bloque de parti-
da. Debe entenderse que el peso molecular de la porción
hidrófoba puede ser distinto de los ilustrados en la Ta-
bla I. Así, por ejemplo, si se emplea una porción hidró-
foba con un peso molecular de 2500 aproximadamente, se
10 observa que puede formarse un gel a partir del copolímero
de bloque a una concentración del 40 % en peso en una so-
lución acuosa, encontrándose presente alrededor del 45 %
en peso de óxido de etileno en el copolímero de bloque.

La explicación técnica de la formación de los
15 geles del invento no se conoce totalmente y la explica-
ción dada a continuación no debe considerarse limitativa
del invento. Sin embargo, se cree que el comportamiento
de estos copolímeros de bloque en la formación de los ge-
les puede ser explicado fundándose en la formación de hi-
20 dratos. Se puede especular que una porción hidrófoba, de-
bido a que es diferente de las porciones hidrófobas de
otros tipos de productos no iónicos, puede, por su propia
cuenta, inmovilizar al agua independientemente de la ca-
dena de oxietileno por puentes de hidrógeno. Es interesan-
25 te el hecho de que la formación de gel se produce entre
unos 70° y 80°F (21° y 27°C), incluso cuando el copolímero
de bloque tiene más de 200 moles de óxido de etileno, o
más de 100 moles por bloque. También se cree que la na-
turalidad del copolímero de bloque contribuye a este fenó-
30 meno. Debe observarse que el copolímero de bloque utili-

1 zado en los geles de este invento presenta un hidrófobo
situado entre dos hidrófilos iguales, mientras que los
5 productos no iónicos comúnmente utilizados, como los al-
coholes grasos y alquiflenoles oxietilados, tienen sola-
mente una cadena hidrofílica. Esta diferencia de estruc-
tura sugiere que con este tipo de productos no iónicos
se obtiene una estructura micelar floja y que la forma-
ción de gel implicaría más fácilmente la oclusión de
10 agua libre además del agua debida a los puentes de hidró-
geno.

Las composiciones del invento pueden ser prepa-
radas por dos métodos. El copolímero de bloque puede ser
disuelto en agua enfriada a una temperatura comprendida
entre 35° y 50°F (1,7 y 10°C), añadiendo lentamente la
15 sal de plata a la solución de copolímero fría. Después
la solución se deja calentar hasta la temperatura ambien-
te, con lo que se forma un gel resonante transparente.
Alternativamente, la sal de plata pueda ser añadida al
agua fría, agregando después el copolímero de bloque con
20 buena agitación. La agitación se prosigue, manteniendo la
temperatura de la solución por debajo de 50°F (10°C) has-
ta que el copolímero está completamente disuelto. En este
momento se deja que la solución se caliente a la tempera-
tura ambiente, con lo que se forma un gel resonante trans-
25 parente.

Además de las sales de plata antes mencionadas,
las composiciones del presente invento pueden contener
otros medicamentos no tóxicos comúnmente empleados en el
tratamiento de la piel. Son ilustrativos de estos medica-
30 mentos los antibióticos como bacitracina y sulfato de

1 neomicina; hormonas como cortisona e hidrocortisona; vi-
taminas, lanolina, glicerina y otros diversos aceites.

5 Los siguientes ejemplos ilustran la naturaleza del
invento. Todas las partes se dan en peso salvo indicación
en contrario.

EJEMPLO 1

Se prepara una composición de gel útil para el tra-
tamiento de las quemaduras a partir de los siguientes in-
gredientes:

	<u>Partes</u>
10 Copolímero P	21,0
Nitrato de plata	0,4
Agua	78,6

15 El copolímero P es un copolímero de bloque de fór-
mula (I), con un peso molecular de 13.500, conteniendo
una porción hidrófoba con un peso molecular medio de 4000
y una porción hidrofílica que constituye el 70 % en peso
del óxido de etileno, calculado sobre el peso total del
copolímero.

20 El gel se prepara agregando el copolímero P a agua
a 35°F (1,7°C) y mezclando la que todo el copolímero
se ha disuelto en agua. Después se añade nitrato de pla-
ta a la solución. A continuación se deja calentar
la solución hasta temperatura ambiente, con lo que se
25 forma un gel resonante.

La composición de gel transparente resultante po-
see propiedades contra las quemaduras, haciéndola eficaz
en el tratamiento de las mismas. Como la composición se
convierte fácilmente en un líquido por enfriamiento, puede
30 ser aplicada a la superficie de la herida como un líquido

1 que forma un gel bajo la acción del calor procedente del
cuerpo y de sus alrededores. Además, esta misma propiedad
permite separar fácilmente el gel lavando con agua fría.
5 Tampoco se observa maceración del tejido en la zona quemada
o vaporización de los humores.

EJEMPLO 2

Se preparan composiciones de gel a partir de los
siguientes ingredientes, en la forma descrita en el Ejem-
plo 1:

- 10 (A) 21,0 partes de copolímero P
0,5 partes de sulfato de plata
78,5 partes de agua
- (B) 21,0 partes de copolímero P
0,5 partes de acetato de plata
15 78,5 partes de agua
- (C) 21,0 partes de copolímero P
0,5 partes de monohidrato de lactato de plata
78,5 partes de agua.

20 Estas tres composiciones poseen la ventajosa propiedad de licuarse cuando se enfrían. Por lo tanto, como se ha discutido en el Ejemplo 1, se aplican y se retiran fácilmente de la zona quemada. Además, todas las composiciones son geles transparentes, proporcionando así un medio de observar la zona quemada sin retirar el apósito.

EJEMPLO 3

25 Se prepara una composición de gel útil en el tratamiento de las quemaduras y conteniendo un antibiótico para contribuir a la prevención del desarrollo de microorganismos en la zona quemada, a partir de los siguientes ingredientes, en la forma descrita en el Ejemplo 1:

30

1

	<u>Partes</u>
Copolímero P	21,0
Nitrato de plata	0,5
Sulfato de neomicina	0,5
Agua	78,0

5

EJEMPLO 4

Se prepara una composición de gel útil en el tratamiento de las quemaduras y conteniendo una vitamina para enriquecer la piel, a partir de los siguientes ingredientes:

10

	<u>Partes</u>
Copolímero P	21,0
Vitamina A	0,5
Nitrato de plata	0,5
Agua	78,0

15

El gel se prepara añadiendo la vitamina A al copolímero P y calentando para disolver la vitamina A en el copolímero. A continuación se agrega agua y la mezcla resultante se enfría después a 35°F (1,7°C). En este momento, se agrega el nitrato de plata a la solución enfriada. Después se deja que la solución se caliente a la temperatura ambiente, con lo que se forma un gel transparente resonante.

20

EJEMPLO 5

Se prepara una composición de gel útil en el tratamiento de las quemaduras, en la forma descrita en el Ejemplo 1, a partir de los siguientes ingredientes:

25

	<u>Partes</u>
Copolímero K	30,0
Nitrato de plata	0,35
Agua	69,65

30

1 El copolímero K es un copolímero de bloque de fórmula (I), con un peso molecular medio de 15.500, cuya
5 porción hidrófoba tiene un peso molecular medio de 3250 y cuya porción hidrofílica constituye alrededor del 80 % del peso del copolímero.

El gel transparente resultante presenta propiedades fundamentalmente semejantes a las descritas en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 6

10 Se prepara una composición de gel útil en el tratamiento de las quemaduras, en la forma descrita en el Ejemplo 1, a partir de los siguientes ingredientes:

	<u>Partes</u>
15 Copolímero J	40,0
Nitrato de plata	0,3
Agua	59,7

20 El copolímero J es un copolímero de bloque de fórmula (I), con un peso molecular medio de 6550, cuya porción hidrófoba tiene un peso molecular medio de 3250 y cuya porción hidrofílica constituye alrededor del 50 % del peso del copolímero.

El gel transparente resultante presenta unas propiedades fundamentalmente similares a las descritas en el Ejemplo 1.

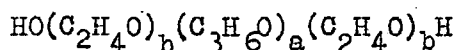
25 En resumen, la Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:

30

REIVINDICACIONES

1
5
10
15
20
25
30

1. Un método de preparación de una composición que contiene una cantidad medicamentosa de una sal de plata soluble en agua, cuyo método se caracteriza por formar un gel acuoso a partir de 18 a 50 partes, calculado sobre 100 partes en peso, de un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno de fórmula



donde a es un número entero tal que la porción hidrófoba representada por $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})$ tiene un peso molecular de 2250 como mínimo, preferiblemente entre 2750 y 4000, y b es un número entero tal que la porción hidrofílica representada por $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})$ constituye aproximadamente de 10 a 90 % del peso del polímero, preferiblemente de 50 a 90 %; y 50 a 82 partes de agua, añadiendo la plata citada a dicho gel.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por disolver el citado copolímero en agua a una temperatura comprendida entre 35°F y 50°F (1,7° y 10°C), añadir una sal de plata soluble en agua a la solución fría de copolímero y dejar que la solución resultante se caliente hasta la temperatura ambiente, con lo que se forma un gel transparente.

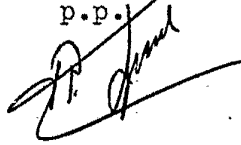
3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN METODO DE PREPARACION DE UNA COMPOSICION QUE CONTIENE UNA CANTIDAD MEDICAMENTOSA DE UNA SAL DE PLATA SOLUBLE - EN AGUA".

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva, que consta de quince páginas
mecanografiadas.

Madrid, 18 de junio de 1969

5 BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30