

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 012 850**

51 Int. Cl.:

A61L 15/26 (2006.01)

A61L 15/28 (2006.01)

A61L 15/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2019 PCT/IB2019/051534**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2019 WO19162928**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2019 E 19712844 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2025 EP 3758762**

54 Título: **Material compuesto multicapa**

30 Prioridad:

26.02.2018 IT 201800003034

27.12.2018 IT 201800021112

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.04.2025

73 Titular/es:

**FIDIA FARMACEUTICI S.P.A. (100.00%)
Via Ponte della Fabbrica 3/A
35031 Abano Terme (PD), IT**

72 Inventor/es:

**GENNARI, GIOVANNI;
CAMPISI, MONICA y
ZANELLATO, ANNA MARIA**

74 Agente/Representante:

MENDIGUTÍA GÓMEZ, María Manuela

ES 3 012 850 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Material compuesto multicapa

5 La presente invención se refiere a un material compuesto multicapa para el tratamiento de heridas y lesiones.

El tratamiento de heridas y lesiones de la piel, y, opcionalmente, de los tejidos subyacentes, para obtener cicatrización y curación, preferentemente con mínimas consecuencias estéticas y funcionales para el sujeto involucrado, es todavía una necesidad profundamente sentida, a la que no siempre es posible dar una respuesta satisfactoria ni en el ámbito del cuidado personal ni en el hospitalario.

10 En particular, se encuentran disponibles apósitos en forma de gasas, compresas, tiritas o similares, impregnados o humedecidos en sustancias que tienen una acción cicatrizante, posiblemente asociadas a antibacterianos y/o antisépticos. En el estado de la técnica, se conocen gasas impregnadas con sustancias grasas o hidrocoloides, por ejemplo, que actúan de una manera no específica, o con sustancias que tienen una verdadera acción cicatrizante y reparadora, como por ejemplo extractos naturales o ácido hialurónico (HA). Este último en particular se utiliza ampliamente desde hace mucho tiempo en el tratamiento de heridas, úlceras y lesiones cutáneas de diversos orígenes, superficiales o profundas, gracias a sus conocidas propiedades sobre la regeneración de tejidos.

20 El documento de patente US 5 800 372 A divulga un apósito hemostático para heridas que comprende una bolsa de poliéster rellena con colágeno microfibrilar.

25 El documento de patente WO 2006/089551 A1 divulga un apósito para heridas que comprende dos capas de poliéster no tejido soldadas entre sí para formar una envoltura. La envoltura contiene una almohadilla absorbente que puede ser poliuretano, celulosa o alginato. El apósito para heridas comprende un agente activo, que puede ser sulfadiazina de plata.

30 Se ha descubierto, sin embargo, que los apósitos que comprenden una tela de soporte, comúnmente utilizados para el tratamiento de heridas y lesiones, tienen el inconveniente de que pueden adherirse a los tejidos biológicos de la herida que se está reparando hasta quedar parcialmente envueltos por los mismos. De hecho, se debe considerar que las telas de soporte pueden ser hidrófilas o hidrófobas por naturaleza, dependiendo del tipo de apósito que se desea obtener y del tipo de lesión que se desea tratar; por ejemplo, para una herida exudativa, se prefiere una tela de soporte hidrófila absorbente, tal como una gasa de algodón. Además, a fin de transportar la sustancia cicatrizante adecuadamente formulada, debe tener poros grandes, en los que se distribuye la composición cicatrizante; es precisamente el tamaño de los poros lo que facilita la colonización del material de soporte por el tejido cicatricial que se está formando. Esto implica, durante la fase de cambio de apósito, la remoción de porciones de los tejidos biológicos presentes, en particular los que están en fase de regeneración y la posible reapertura consiguiente de la herida con prolongación del proceso de curación. Además, no se debe olvidar que esto provoca un dolor intenso en el paciente. En particular, en casos de heridas con exudado y/o en presencia de tejidos biológicos en proceso de necrotización (escara), la remoción de partes del tejido biológico que han incorporado el apósito da lugar a complicaciones graves del proceso de curación, que pueden llevar a la formación de cicatrices y aumentar el riesgo de infección del lugar de la herida original y de la zona circundante.

45 Otra desventaja importante de los apósitos conocidos se debe al hecho de que, como la sustancia curativa está dispuesta sobre una única capa de material de soporte, se libera sobre la lesión de manera muy rápida, no de manera homogénea y no de manera constante a lo largo del tiempo.

50 Además, las telas a base de fibras naturales, como el algodón, comúnmente utilizadas en gasas, pueden liberar restos/residuos en la herida, que pueden complicar el proceso de cicatrización y/o incorporarse en los tejidos biológicos post-cicatrización, con aspectos estéticos desagradables.

55 Por todas las razones anteriores, los apósitos actualmente disponibles deben ser sustituidos, al menos idealmente, cada 6-8 horas, con el consiguiente coste económico y con la necesidad de una intervención constante por parte del sujeto que ha sufrido la herida o lesión y/o de personal especializado.

El Solicitante ha descubierto ahora, sorprendentemente, que las desventajas mencionadas anteriormente pueden ser superadas.

60 Descripción

Un objeto de la presente invención se refiere a un material compuesto (CM) multicapa tal como se define en la reivindicación 1.

65 Un objeto adicional de la presente invención se refiere a un material compuesto (CM) multicapa tal como se

definió anteriormente para su uso en el tratamiento de una herida, abrasión, corte, úlcera, llaga, quemadura, lesión o laceración de la piel en un sujeto, en el que dicho tratamiento comprende la aplicación de dicho material compuesto multicapa sobre la superficie de la herida, abrasión, corte, úlcera, llaga, quemadura, lesión o laceración de la piel y, posiblemente, de los tejidos subyacentes.

5

Por lo tanto, el Solicitante ha descubierto sorprendentemente que las desventajas enumeradas anteriormente pueden ser superadas mediante un material compuesto multicapa cuya estructura de soporte es una matriz tridimensional, que consiste en al menos dos capas de tela sintética, fijadas entre sí a intervalos regulares, para formar una jaula que contiene una sustancia curativa, que es una composición que consiste en:

10

- sal sódica de ácido hialurónico (HA), preparada a partir de ácido hialurónico que tiene un peso molecular promedio ponderal que varía entre 150 y 2.000 kDa, preferentemente entre 150 y 500 kDa, incluso más preferentemente entre 150 y 250 kDa, como tal, o en asociación con otro polisacárido, preferentemente con quitosano derivatizado con lactosa,
- 15 - al menos un excipiente adecuado para uso farmacéutico, y
- posiblemente una o más sustancias farmacológicamente y/o biológicamente activas;

en el que la sustancia curativa se libera de manera homogénea, uniforme y constante a lo largo del tiempo.

20

El material compuesto multicapa, objeto de la presente invención, se proporciona con las siguientes características:

25

- es suave, flexible, se puede cortar dependiendo del sitio de aplicación y, por lo tanto, se adapta perfectamente al lecho de la herida;
- permite una distribución uniforme y homogénea de la composición cicatrizante, que es el HA, y, por lo tanto, una liberación constante en el tiempo;
- permanece firmemente fijado sobre la herida;
- se puede retirar fácilmente y sin dolor, y sin la remoción no deseada de tejido curativo recién formado;
- no libera restos/residuos en la herida;
- 30 • se puede esterilizar con rayos gamma o beta;
- se puede reemplazar cada 24, 48 o 72 horas.

30

La combinación de estas características lo hace eficaz para promover la cicatrización de las heridas sobre las que se aplica y absolutamente innovador con respecto a lo que se encuentra actualmente disponible.

35

A menos que se indique lo contrario, dentro del alcance de la presente invención, los porcentajes y cantidades de un componente en una mezcla deben ser referidos al peso de dicho componente con respecto al peso total de la mezcla.

40

A menos que se especifique lo contrario, dentro del alcance de la presente invención, la indicación de que una composición "comprende" uno o más componentes o sustancias significa que pueden estar presentes otros componentes o sustancias además de aquel, o aquellos, específicamente indicados.

45

A menos que se especifique lo contrario, dentro del alcance de la presente invención, un intervalo de valores indicado para una cantidad, por ejemplo, el contenido en peso de un componente, incluye el límite inferior y el límite superior del intervalo. Por ejemplo, si el contenido en peso o volumen de un componente A se indica como "de X a Y", en el que X e Y son valores numéricos, A puede ser X o Y o cualquiera de los valores intermedios.

50

En el contexto de la presente invención, el término "material compuesto (CM) multicapa" indica el CM tal como se define en la reivindicación 1.

55

Se entiende que dicho material compuesto (CM) multicapa puede constituir, o formar parte de, un apósito adecuado para el tratamiento de una herida, lesión, laceración, úlcera, quemadura y similares, que es adecuado para proteger y promover la cicatrización de dicha herida, lesión, laceración, úlcera, quemadura y similares. En particular, el material compuesto (CM) multicapa de la presente invención puede ser utilizado en la preparación de un apósito avanzado, es decir, que comprende materiales de revestimiento con características de biocompatibilidad y al menos un material activo, es decir, capaz de desempeñar un papel activo en la reparación de tejidos y, en ocasiones, de modificar la matriz celular.

60

A modo de ejemplo no limitativo, el material compuesto (CM) o el apósito que comprende dicho material de acuerdo con la presente invención puede presentarse en forma de gasa, compresa, tirita o similar. La composición cicatrizante b) contenida en la matriz tridimensional a) puede presentarse en diferentes formas farmacéuticas también dependiendo del(de los) componente(s) que formen dicha composición. Por lo tanto, se deben considerar como posibles formas farmacéuticas de la composición b) cremas, ungüentos, emulsiones, geles e hidrogeles, polvos, soluciones acuosas y no acuosas, suspensiones, etc.

65

El material compuesto (CM) multicapa de acuerdo con la presente invención puede ser utilizado en sujetos humanos o para uso veterinario, por ejemplo, pero sin limitarse a ello, en animales domésticos tales como perros o gatos, o en otros mamíferos. El material compuesto (CM) multicapa de acuerdo con la presente invención es preferentemente para su uso en seres humanos.

5

En el contexto de la presente invención, "herida", "lesión", "laceración", "úlceras", "quemadura" y términos similares, se refieren a cualquier interrupción de la integridad de la piel tales como, sin limitación, las debidas a un evento traumático, cirugía, patologías o trastornos de diversa índole (por ejemplo, úlceras diabéticas o vasculares), a llagas, por ejemplo, de decúbito, a un desgarro o hematoma, con o sin producción de exudados y/o derrame de fluidos corporales como la sangre.

10

Los complejos híbridos de ácido hialurónico de alto y bajo peso molecular que se indican a continuación se encuentran descritos en el documento de patente WO2012/032151.

15

El polisacárido opcional adicional más preferente es el quitosano derivatizado con lactosa.

Las sustancias farmacológicamente y/o biológicamente activas posiblemente presentes en la composición b) del material compuesto (CM) multicapa de acuerdo con la presente invención, pueden ser extractos médicos de origen natural o sintético; medicamentos de uso tópico tales como los AINE; diversos tipos de esteroides; antibacterianos/antibióticos, preferentemente sulfadiazina de plata; citostáticos, preferentemente plata metálica; factores de crecimiento; sustancias fibrinolíticas y antiinflamatorias; enzimas proteolíticas, preferentemente colagenasas; hialuronidasa; anticoagulantes.

20

La composición b) consiste en:

25

- sal sódica de ácido hialurónico (HA), preparada a partir de ácido hialurónico que tiene un peso molecular promedio ponderal que varía entre 150 y 2.000 kDa, preferentemente entre 150 y 500 kDa, incluso más preferentemente entre 150 y 250 kDa, como tal, o en asociación con otro polisacárido, preferentemente con quitosano derivatizado con lactosa,
- al menos un excipiente adecuado para uso farmacéutico,
- posiblemente sustancias farmacológicamente y/o biológicamente activas, preferentemente en combinación con sulfadiazina de plata o plata metálica.

30

En una realización diferente de la presente invención, la composición b) consiste preferentemente en:

35

- sal sódica de ácido hialurónico (HA), preparada a partir de ácido hialurónico que tiene un peso molecular promedio ponderal que varía entre 150 a 250 kDa, o una mezcla de este con complejos híbridos de ácido hialurónico que tienen un peso molecular alto y bajo,
- al menos un excipiente adecuado para uso farmacéutico,
- posiblemente en asociación con sustancias farmacológicamente y/o biológicamente activas, preferentemente en combinación con sulfadiazina de plata o plata metálica.

40

Un extracto médico preferente de origen natural es el extracto de *Triticum vulgare*, que se utiliza en el material compuesto multicapa de la presente invención y puede ser obtenido mediante los procedimientos comúnmente utilizados para la extracción de ingredientes activos a partir de materias primas vegetales y conocidos por los expertos en la técnica.

45

El material compuesto multicapa de la presente invención puede, como ejemplo no limitativo, comprender una composición que comprende un extracto acuoso de *Triticum vulgare*, por ejemplo, que tiene un residuo seco de aproximadamente 200 mg/100 ml, y opcionalmente también comprende fenoxietanol.

50

En el contexto de la presente invención, el término "ácido hialurónico" (en lo sucesivo también "HA") se refiere a un heteropolisacárido compuesto por residuos alternados de ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina, de cadena lineal, con un peso molecular que puede variar entre 400 y 3×10^6 Dalton (Da), dependiendo de la fuente de extracción o del procedimiento de preparación utilizado. El HA está presente de forma ubicua y desempeña un papel importante en el organismo biológico, especialmente como soporte mecánico de las células de muchos tejidos como la piel, los tendones, los músculos y los cartílagos. En las realizaciones de acuerdo con la reivindicación 1, el HA está presente como sal sódica del HA.

55

También se sabe que el HA, a través de su receptor de membrana CD44, modula muchos procesos diferentes relacionados con la fisiología y biología de las células como, por ejemplo, la proliferación, la migración, la diferenciación celular y la angiogénesis, y lleva a cabo otras funciones importantes como la hidratación de los tejidos y la lubricación de las articulaciones.

60

Se ha demostrado que el HA es determinante en el proceso de reparación de tejidos tanto desde el punto de

65

5 vista estructural (en la organización de la matriz extracelular y en la regulación de su hidratación) como también como sustancia estimulante de un amplio intervalo de procesos en los que interviene directa e indirectamente (formación de la coagulación, actividad fagocítica, proliferación de fibroblastos, neovascularización, reepitelización, etc.) (Weigel P. et al., J Theoretical Biol, 1986: 219-234; Abatangelo G. et al., J Surg Res, 1983, 35: 410-416; Goa K. et al., Drugs, 1994, 47: 536-566).

10 La combinación de estas propiedades ampliamente reconocidas ha sido explotada desde hace mucho tiempo en la preparación de apósitos utilizados en el tratamiento de heridas, úlceras y lesiones cutáneas de diversos orígenes, superficiales o profundas.

15 El HA utilizado en la presente invención puede proceder de cualquier fuente, por ejemplo, de crestas de gallo (EP138572), de fermentación (de *Streptococcus equi* o *zooepidemicus*, EP0716688), o de biosíntesis (de *Bacillus*, EP2614088 A1, EP2614087 A1), y purificarse de conformidad con diferentes técnicas (WO2018/020458 A1, IT102017000081449). El peso molecular (MW) promedio ponderal del polímero para las aplicaciones descritas en la presente memoria descriptiva varía entre 150 y 2.000 kDa, incluso más preferentemente entre 150 y 500 kDa o entre 150 y 250 kDa. Por razones de brevedad, este último se denomina generalmente "HA con un MW promedio ponderal de 200 kDa".

20 En el contexto de la presente invención, el peso molecular promedio de HA se refiere al MW promedio ponderal calculado con el procedimiento de "viscosidad intrínseca" (Terbojevich et al., Carbohydr Res, 1986, 363-377).

Se entiende que el MW es aquel del ácido hialurónico de partida antes de la preparación del producto terminado, es decir en el momento de la preparación de la composición de impregnación.

25 En una realización preferente de la presente invención, en el material compuesto (CM) multicapa, el ácido hialurónico en la composición b) tiene un peso molecular promedio que varía entre 150 kDa y 500 kDa, más preferentemente entre 150 y 250 kDa. Los inventores han descubierto sorprendentemente que el material compuesto (CM) multicapa de acuerdo con la presente invención permite un apósito de heridas y lesiones de la piel en general, que es eficaz, fácil de usar y prácticamente libre de las desventajas de los apósitos conocidos descritos anteriormente.

30 El material compuesto (CM) multicapa de acuerdo con la presente invención comprende una matriz tridimensional a), que está compuesta por al menos dos capas (i. y ii.) de tela de poliéster, preferentemente tereftalato de polietileno (PET), preferentemente monofilamento, unidas entre sí por dos o más uniones o puntos de soldadura, realizados, por ejemplo, mediante ultrasonidos, a intervalos regulares. La estructura del material compuesto (CM) multicapa de acuerdo con la presente invención es similar a la de una tela guateada, en el que las dos capas i. y ii. se superponen por las superficies más extendidas, como las páginas de un libro. Se forma entonces una jaula que atrapa en su interior la sustancia curativa, específicamente el HA, y que la libera de manera gradual, homogénea, continua y constante a través de los poros de la tela, entendiéndose por tela concretamente un producto fino y flexible de superficie plana, producido por un entretejido de hilos perpendiculares entre sí.

35 El tejido, es decir la combinación de trama y urdimbre, de la capa única de tela es grueso y, por consiguiente, los poros entre una malla y otra tienen dimensiones muy reducidas. Como saben los expertos en la técnica, el tejido de una tela se modula, con un mismo espesor de hilo, variando el número de mallas que, en sentido horizontal y vertical, con respecto a una unidad de referencia, constituyen la tela. En este caso concreto, el número de mallas en 1 cm de tela varía, en sentido vertical, de 10 a 15, y preferentemente de 11 a 12, y en sentido horizontal, de 10 a 17, y preferentemente de 11 a 15. Esta tela gruesa y, por lo tanto, los poros extremadamente pequeños, por una parte, garantizan la flexibilidad del material y, por otra, impiden que la propia tela se integre, aunque sea mínimamente, con la herida sobre la que se aplica.

40 Es preciso señalar que las capas de tela i. y ii. a acoplar para constituir la matriz tridimensional a) deben ser idénticas, es decir tener el mismo número de mallas en sentido horizontal y vertical respectivamente.

45 Además, la matriz a) que comprende o consiste en tela de poliéster, preferentemente PET, preferentemente monofilamento, no libera fibras en los tejidos biológicos, por lo que se minimiza el riesgo de contaminación y la presencia de residuos de gasa en los tejidos biológicos después del apósito.

50 Se entiende que el material compuesto (CM) multicapa de acuerdo con la presente invención también puede comprender otras capas de tela u otros componentes además de las capas i. y ii., tal como se describió anteriormente.

55 La matriz a) obtenida por soldadura de al menos dos capas de tela que comprende poliéster, preferentemente PET, como se ha descrito anteriormente, se puede impregnar con una composición de base acuosa que comprende al menos ácido hialurónico y uno o más excipientes adecuados para uso farmacéutico. Dicha

- composición rellena, al menos en parte, el espacio S entre las dos capas i. y ii., obteniéndose el material compuesto (CM) multicapa de acuerdo con la invención. Dicha composición se distribuye preferentemente de manera uniforme en todo el espacio S definido por las dos capas i. y ii. de la matriz a). Dicha composición también está presente, al menos en parte, en las superficies de las capas i. y ii. que son externas al espacio intermedio S.
- 5
- En otras palabras, el material compuesto (CM) multicapa de acuerdo con la presente invención comprende una matriz tridimensional que forma una jaula que atrapa la composición de HA, liberándola progresivamente.
- 10
- Ejemplos no limitativos de los excipientes que se pueden utilizar en dicha composición que comprende ácido hialurónico son todos los excipientes adecuados para la producción de formulaciones farmacéuticas, incluyendo, sin limitación, polietilenglicol (PEG) y polioles, tales como glicerol.
- La presente invención presenta numerosas ventajas. El material compuesto (CM) multicapa de acuerdo con la presente invención presenta, entre otras, las siguientes ventajas:
- 15
- El material compuesto (CM) multicapa es suave, flexible, se puede cortar fácilmente, por ejemplo, con tijeras, y, por lo tanto, se adapta perfectamente al lecho de la herida.
- 20
- El material compuesto (CM) multicapa permite una distribución uniforme y homogénea de la composición de HA, y, por lo tanto, una liberación uniforme y homogénea del mismo.
- El material compuesto (CM) multicapa permanece firmemente fijado a la herida incluso sin ningún adhesivo, si bien la presencia de capas adhesivas no queda excluida del alcance de la presente invención.
- 25
- El material compuesto (CM) multicapa se puede retirar fácilmente y sin dolor, ya que los poros muy pequeños debido al tejido grueso y la naturaleza hidrófoba del poliéster, también impiden la integración de la superficie con la escara, especialmente en el caso de heridas exudativas, y, por lo tanto, el tejido cicatricial recién formado no se arranca de la herida en el momento de la remoción.
- 30
- El material compuesto (CM) multicapa no libera restos/residuos, como fragmentos de fibra, en la herida.
- El material compuesto (CM) multicapa se puede esterilizar con rayos gamma o beta.
- 35
- Por todas estas características, el material compuesto (CM) multicapa de acuerdo con la presente invención puede sustituirse cada 24, 48 o 72 horas, en lugar de cada 8 horas como es necesario para los productos de apósito para heridas actualmente en el mercado.
- 40
- Sin embargo, cuando la composición b) comprende únicamente polímeros sintéticos tales como poliuretanos, el material compuesto (CM) multicapa puede ser particularmente ventajoso, ya que puede absorber los exudados con particular eficacia.
- En una realización preferente, en el material compuesto (CM) multicapa de acuerdo con la presente invención, la composición b) comprende además plata metálica o al menos una sal de plata, preferentemente sulfadiazina de plata.
- 45
- En el contexto de la presente invención, el término "sulfadiazina de plata" se refiere a la sal monoargénica (Ag(I)) de sulfadiazina, CAS No. 22199-08-2. Se pretende que los derivados y complejos de sulfadiazina de plata también puedan formar parte de la composición de la invención.
- 50
- En el contexto de la presente invención, el término "plata metálica" se refiere a todas las formas de plata en estado de oxidación 0 conocidas por los expertos en el campo de las formulaciones farmacéuticas, incluyendo, sin limitación, plata micronizada y coloidal.
- 55
- En una realización preferente de la invención, en el material compuesto (CM) multicapa, la tela de la capa i. y/o de la capa ii. es una tela monofilamento.
- En una realización preferente de la invención, en el material compuesto (CM) multicapa, la tela de la capa i. y/o de la capa ii. comprende, o consiste en, poliéster, más preferentemente al menos uno de tereftalato de polietileno (PET), un poliéster natural, tal como un polihidroxialcanoato (PHA), por ejemplo, polihidroxibutirato (PHB), aún más preferentemente PET (tereftalato de polietileno).
- 60
- En una realización preferente de la invención, en el material compuesto (CM) multicapa, la tela de la capa i. y/o de la capa ii. contiene de 10 a 15 mallas, preferentemente de 11 a 12, en sentido vertical y de 10 a 17 mallas, preferentemente de 11 a 15, en sentido horizontal.
- 65

ES 3 012 850 T3

En una realización preferente de la invención, el material compuesto (CM) multicapa tiene un espesor que varía de 0,2 a 2 mm, aún más preferentemente de 0,5 a 1 mm.

5 Las dimensiones del apósito son variables en función del tipo de herida o lesión a tratar. A modo de ejemplo no limitativo, el material compuesto (CM) multicapa puede tener unas dimensiones que varían desde 5x5 cm hasta 30x30 cm, preferentemente 10x10 cm.

10 La soldadura entre las dos capas i. y ii., y, en su caso, entre otras capas de la matriz tridimensional a) se puede realizar, a modo de ejemplo no limitativo, mediante ultrasonidos. Dicha soldadura se realiza preferentemente de forma que se produzcan punzonados a una distancia que puede variar de 10 a 20 mm, más preferentemente de 15 a 16 mm, con un patrón regular o irregular.

15 En el material compuesto (CM) multicapa de acuerdo con la presente invención, la concentración de HA en la composición de impregnación, expresada en p/p con respecto a la composición de impregnación, varía de 0,01 a 1%, preferentemente de 0,02 a 0,5%, incluso más preferentemente de 0,03% a 0,2%.

20 La cantidad de HA en el apósito final puede variar en función del tamaño del apósito. En un apósito con unas dimensiones de 10 x 10 cm, por ejemplo, el HA varía de 0,4 a 40 mg, preferentemente de 0,8 a 20 mg, incluso más preferentemente de 1,2 a 8 mg.

La concentración de sulfadiazina de plata, expresada en peso/peso con respecto a la composición de impregnación, varía preferentemente entre 0,1 y 3%, y es más preferentemente igual a 1%.

25 Además de HA y, cuando esté presente, sulfadiazina de plata, en los intervalos de concentración mencionados anteriormente, la composición de impregnación también puede comprender como excipientes, glicerol en cantidades variables que varían entre 10 y 30%, preferentemente iguales al 25%, PEG 4000 en cantidades variables que varían entre 30 y 70%, preferentemente iguales al 50%, y agua para la parte restante; las cantidades se expresan en peso con respecto al peso de la composición final.

30 En una realización, la presente invención también se refiere a un apósito que consiste o comprende:

35 a) una matriz tridimensional que comprende al menos una primera capa i y una segunda capa ii de tela que incluye o consiste en una fibra de PET, en la que dicha primera capa i y dicha segunda capa ii están superpuestas y soldadas entre sí en al menos dos puntos diferentes y separados, de manera que definen un espacio S entre las dos capas i. y ii. y

b) una composición que comprende, o consiste en, ácido hialurónico, y al menos un excipiente adecuado para uso farmacéutico, y posiblemente comprendiendo además sulfadiazina de plata, en la que dicha composición b) está contenida en al menos una parte de dicho espacio S entre las capas i. y ii.,

40 en el que dicho apósito tiene una dimensión de aproximadamente 9 x 9 cm y contiene 4,1 ± 0,5 g de composición b) preparada a partir de ácido hialurónico que tiene un peso molecular promedio ponderal que varía entre 150 a 250 kDa, siendo el contenido total de HA en el apósito igual a 2 mg y siendo el contenido total de sulfadiazina de plata en el apósito, cuando está presente, igual a 40 mg.

45 En una realización, la presente invención también se refiere a un apósito que consiste en o comprende el material compuesto (CM) multicapa, en el que dicho apósito tiene dimensiones de aproximadamente 9 x 9 cm y contiene 4,1 ± 0,5 g de composición b), preparada a partir de ácido hialurónico que tiene un peso molecular promedio ponderal que varía entre 150 a 250 kDa, siendo el contenido total de HA en el apósito igual a 2 mg.

50 La sulfadiazina de plata, cuando está presente, es preferentemente del 1%, por lo que cada apósito contiene aproximadamente 40 mg de sulfadiazina de plata. En una realización preferente, la tela de la capa i. y ii. consiste en tereftalato de polietileno monofilamento y contiene preferentemente de 11 a 12 mallas por centímetro en sentido vertical y preferentemente de 11 a 15 mallas por centímetro en sentido horizontal. Las capas de tela que forman la matriz tridimensional a) están soldadas mediante ultrasonidos con punzonado a una distancia que varía de 15 a 16 mm. Un objeto de la presente invención se refiere al material compuesto (CM) multicapa como se ha descrito anteriormente, o a un apósito que comprende dicho material compuesto (CM), para el uso en el tratamiento de una herida, abrasión, corte, úlcera, llaga, quemadura, lesión o laceración de la piel en un sujeto, en el que dicho tratamiento incluye la aplicación de dicho material compuesto multicapa sobre la superficie de la herida, abrasión, corte, lesión o laceración de la piel y, eventualmente, de los tejidos subyacentes.

60 En una realización preferente, en el material compuesto (CM) multicapa para el uso descrito anteriormente, la composición b) comprende además sulfadiazina de plata.

65 Un objeto de la presente invención se refiere también a un material compuesto multicapa para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una herida, abrasión, corte, úlcera, llaga, quemadura, lesión o laceración de

ES 3 012 850 T3

la piel en un sujeto que comprende la aplicación del material compuesto (CM) multicapa como se ha descrito anteriormente, o la aplicación de un apósito que comprende dicho material compuesto (CM) sobre la parte del cuerpo del sujeto afectada por la herida, abrasión, corte, lesión o laceración de la piel.

5

10

REIVINDICACIONES

1. Un material compuesto (CM) multicapa que comprende al menos:

a) una matriz tridimensional que comprende al menos una primera capa i. y una segunda capa ii. de una tela que comprende, o consiste en, una fibra de poliéster, en la que dicha primera capa i. y dicha segunda capa ii. están superpuestas y soldadas entre sí en al menos dos puntos distintos y separados, de manera que definen un espacio S entre las dos capas i. y ii.; y

b) una composición que consiste en:

- sal sódica de ácido hialurónico (HA), preparada a partir de ácido hialurónico que tiene un peso molecular promedio ponderal que varía entre 150 y 2.000 kDa, preferentemente entre 150 y 500 kDa, incluso más preferentemente entre 150 y 250 kDa, como tal, o en asociación con otro polisacárido, preferentemente con quitosano derivatizado con lactosa,
- al menos un excipiente adecuado para uso farmacéutico, y
- posiblemente una o más sustancias farmacológicamente y/o biológicamente activas,

en el que dicha composición b) está contenida en al menos una parte de dicho espacio S incluido entre las capas i. y ii., en el que tela se refiere a un producto delgado y flexible con una superficie plana producida por un entrelazado de hilos perpendiculares entre sí y estando dicha composición b) presente al menos en parte en las superficies de las capas i. y ii. que son externas al espacio intermedio S.

2. El material compuesto (CM) multicapa de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho material está provisto de las siguientes características de:

- ser suave, flexible, cortable dependiendo del sitio de aplicación y, por lo tanto, perfectamente adaptable al lecho de la herida;
- permanecer firmemente fijado a la herida;
- ser removidos de manera fácil e indolora, y sin la remoción no deseada de tejido curativo recién formado;
- no liberar restos/residuos en la herida;
- ser esterilizable con rayos gamma o beta;
- ser reemplazable cada 24, 48 o 72 horas.

3. El material compuesto (CM) multicapa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las sustancias farmacológicamente y/o biológicamente activas son extractos naturales de origen natural o sintético; fármacos de uso tópico como los AINE; diversos tipos de esteroides; antibacterianos/antibióticos, preferentemente sulfadiazina de plata; citostáticos, preferentemente plata metálica; factores de crecimiento; sustancias fibrinolíticas y antiedematosas; enzimas proteolíticas, preferentemente colagenasas; hialuronidasas; anticoagulantes.

4. El material compuesto (CM) multicapa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición b) consiste en:

- sal sódica de ácido hialurónico (HA), preparada a partir de ácido hialurónico que tiene un peso molecular promedio ponderal que varía entre 150 a 250 kDa o una mezcla de este con complejos híbridos de ácido hialurónico de alto o bajo peso molecular,
- al menos un excipiente adecuado para uso farmacéutico, y
- posiblemente asociado con sustancias farmacológicamente y/o biológicamente activas, preferentemente asociadas con sulfadiazina de plata o plata metálica.

5. El material compuesto (CM) multicapa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición b) comprende plata metálica o al menos una sal o complejo de plata, preferentemente sulfadiazina de plata.

6. El material compuesto (CM) multicapa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la tela de la capa i. y/o de la capa ii. es una tela monofilamento.

7. El material compuesto (CM) multicapa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la tela de la capa i. y/o de la capa ii. comprende o consiste en al menos uno de entre tereftalato de polietileno (PET), un poliéster natural, tal como un polihidroxialcanoato (PHA), por ejemplo, polihidroxibutirato (PHB), incluso más preferentemente PET (tereftalato de polietileno).

8. El material compuesto (CM) multicapa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la tela de la capa i. y/o de la capa ii. contiene de 10 a 15 mallas, preferentemente de 11 a 12, en

sentido vertical, y de 10 a 17 mallas, preferentemente de 11 a 15, en sentido horizontal.

- 5 **9.** El material compuesto (CM) multicapa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la tela de la capa i. y/o de la capa ii. está soldada mediante puntos obtenidos por soldadura, preferentemente por ultrasonidos, preferentemente a fin de obtener puntos a una distancia comprendida entre 10 y 20 mm entre sí.
- 10 **10.** El material compuesto (CM) multicapa de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, o un apósito que comprende dicho material compuesto (CM) multicapa para su uso en el tratamiento de una herida, abrasión, corte, úlcera, llaga, quemadura, lesión o laceración de la piel en un sujeto, en el que dicho tratamiento comprende la aplicación de dicho material compuesto multicapa sobre la superficie de la herida, abrasión, corte, úlcera, llaga, quemadura, lesión o laceración de la piel y, opcionalmente, de los tejidos subyacentes.
- 15 **11.** Un apósito que consiste en:
- a) una matriz tridimensional que comprende al menos una primera capa i. y una segunda capa ii. de una tela que consiste en una fibra de PET, en la que dicha primera capa i. y dicha segunda capa ii. están superpuestas y soldadas entre sí en al menos dos puntos distintos y separados, de manera que definen un espacio S entre las dos capas i. y ii.; y
- 20 b) una composición que consiste en ácido hialurónico y al menos un excipiente adecuado para uso farmacéutico, y posiblemente incluyendo además sulfadiazina de plata, en el que dicha composición b) está contenida en al menos una parte del espacio S entre las capas i. y ii.,
- 25 en el que dicho apósito tiene dimensiones de aproximadamente 9 x 9 cm y contiene $4,1 \pm 0,5$ g de composición b) preparada a partir de ácido hialurónico que tiene un peso molecular promedio ponderal que varía entre 150 a 250 kDa, siendo el contenido total de HA en el apósito igual a 2 mg y siendo el contenido total de sulfadiazina de plata en el apósito, cuando está presente, igual a 40 mg.
- 30 **12.** El apósito de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la tela de las capas i. y ii. consiste en tereftalato de polietileno monofilamento y contiene preferentemente de 11 a 12 mallas por centímetro en sentido vertical y de 11 a 15 mallas por centímetro en sentido horizontal y las capas de tela que forman la matriz tridimensional a) están soldadas mediante ultrasonidos con punzonado a una distancia comprendida entre 15 y 16 mm.
- 35

40