



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 269 169**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/728** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00952981 .9**  
86 Fecha de presentación : **29.06.2000**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1196179**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **17.04.2002**

54 Título: **Ésteres de ácido hialurónico para el tratamiento de la cicatrización normotrófica de la piel.**

30 Prioridad: **29.06.1999 IT PD99A0144**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.04.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.04.2007**

73 Titular/es: **FIDIA FARMACEUTICI S.p.A.**  
**Via Ponte della Fabbrica, 3/A**  
**35031 Abano Terme, Padova, IT**

72 Inventor/es: **Dalle Carbonare, Maurizio y**  
**Callegaro, Lanfranco**

74 Agente: **Durán Moya, Carlos**

ES 2 269 169 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

Ésteres de ácido hialurónico para el tratamiento de la cicatrización normotrófica de la piel.

5 La presente invención está dirigida a la utilización de derivados de ácido hialurónico para la preparación de biomateriales para la prevención de la formación y el tratamiento de cicatrices cutáneas, en la que los derivados de ácido hialurónico se combinan opcionalmente con compuestos adicionales farmacológica o biológicamente activos.

10 Una cicatriz cutánea es el resultado de los procesos de reparación que restauran la continuidad de la piel dañada. Normalmente, este proceso de reparación conduce a la formación de nuevo tejido con una apariencia visiblemente diferente de la piel circundante. En particular, el tejido de la cicatriz puede carecer de pigmentación, o tener demasiada, o estar hundido, brillante, desigual, normotrófico, retractado o con falta de elasticidad. A nivel microscópico, el tejido de la cicatriz se caracteriza por un depósito abundante y desorganizado de colágeno dispuesto en fibras entrelazadas, densas y gruesas. El proceso de cicatrización es muy largo, ya que la fase de reconstrucción permanece activa durante años. En algunos casos, durante la fase de reconstrucción inicial, el proceso de cicatrización se puede volver patológico, ocasionando cicatrices hipertróficas o queloides. Las cicatrices hipertróficas se caracterizan por un espesamiento excesivo, pero sin una extensión más allá del área dañada. En cambio, en el caso de los queloides, además del espesamiento del tejido recién formado, también existe una colonización del área circundante. La formación de cicatrices hipertróficas y queloides parece implicar un desequilibrio del sistema inmune. Desde un punto de vista histológico, ambos se caracterizan por una cantidad moderada de infiltración celular y por un depósito abundante y desorganizado de fibras gruesas de colágeno. Las cicatrices pueden provocar dificultades funcionales y son antiestéticas. Las dificultades funcionales principales aparecen cuando la cicatriz se forma en áreas críticas de la piel, tales como en las articulaciones. En este caso, la escasa elasticidad del tejido de la cicatriz puede conducir a un funcionamiento incorrecto de la propia articulación.

25 La curación normal de heridas en respuesta a la lesión en un tejido implica diversos procesos integrados: inflamación, producción de tejido de granulación, formación de la matriz extracelular, contracción de la herida, y, finalmente, la formación de cicatrices. En las fases finales de la curación de heridas, los fibroblastos se degradan y se producen haces de fibras de colágeno. Estos haces se vuelven más gruesas y se alinean a lo largo de las líneas de tensión a las que se exponen los tejidos. Como resultado de estos cambios, la resistencia a la tracción aumenta gradualmente. La cicatriz resultante es relativamente acelular y tiene menos macrófagos, vasos sanguíneos, y fibroblastos en comparación con el tejido no dañado.

30 Las cicatrices pueden ser normotróficas, atróficas, hipertróficas o queloidales. Las cicatrices hipertróficas y queloidales son respuestas anormales a la lesión del tejido. Las cicatrices hipertróficas maduran y se alisan con el tiempo, normalmente después de 6 meses. El queloide aparece como una proliferación brillante, lisa y aumentada de tejido de cicatriz con extensiones habituales de tipo cangrejo, más allá del sitio de la lesión original. Los queloides difieren de las cicatrices hipertróficas en que su desarrollo es retardado, algunas veces tiene lugar meses después de la lesión del tejido. Los queloides no retroceden, y frecuentemente causan dolor, picor y quemazón. Los queloides son más frecuentes en afroamericanos, hispanos y personas con una historia personal o familiar de queloides.

45 En cicatrices atróficas, existe un adelgazamiento de la piel y una pérdida de arquitectura normal. La *striae distensae*, denominada marca elástica, es una cicatriz dérmica atrófica que tiende a aparecer durante periodos de aumento de peso rápido y en presencia de un exceso de glucocorticoides, así como una gestación tardía.

50 El tratamiento con esteroides intralesionales, de 10 a 40 mg/ml una vez por mes durante un máximo de 6 meses, puede alisar de manera eficaz los queloides y las cicatrices hipertróficas. Se ha observado que la crioterapia (una aplicación de 30 segundos una vez al mes durante 3 meses) es segura y eficaz. Se ha utilizado el laminado tópico con gel de silicona, que se utilizó por primera vez para cicatrices de quemaduras, en el tratamiento de queloides y cicatrices hipertróficas. No existe una liberación de silicona en la piel, y no existen efectos secundarios adversos a partir del tratamiento. El mecanismo de acción es desconocido. Entre los efectos secundarios potenciales del tratamiento con corticosteroides intralesionales se incluyen la atrofia, la despigmentación, la telangiectasia, la ulceración y los efectos sistémicos relacionados con la dosis.

55 Los queloides son crecimientos dérmicos proliferativos que se desarrollan después de una lesión en la piel. A diferencia de las cicatrices hipertróficas, el tejido de la cicatriz se extiende más allá de los bordes de la herida original. La primera descripción de los queloides se ofreció en el papiro de Smyth en las técnicas quirúrgicas en Egipto 1700 a.c. Posteriormente, Alibert en 1806 utilizó el término “queloides”, derivado del griego “chele” o pinza de cangrejo para describir el crecimiento lateral de tejido en la piel normal. Además de la desfiguración cosmética, estas cicatrices que se presentan en pacientes afectados, pueden ser pruríticas, blandas y se pueden complicar por infecciones secundarias.

60 Los queloides aparecen más habitualmente entre los 10 y 30 años. Las personas profundamente pigmentadas son más susceptibles a la cicatrización proliferativa que aquellas con una piel clara. La formación de queloides se correlaciona con puntos donde las concentraciones de melanocito son más elevadas. Además, el embarazo y la pubertad, periodos de mayor actividad fisiológica de la pituitaria, se han asociado con un aumento en la formación de queloides. Se ha descrito que la incidencia es del 4,5 y el 16% en la población negra e hispana, respectivamente. Las cifras de incidencia definitivas no se conocen para las cicatrices hipertróficas. Los patrones de la herencia de los queloides son

## ES 2 269 169 T3

autosomal dominante y autosomal recesivo, y se han asociado genéticamente con HLA B14, B21, Bw16, Bw35, DR5 y DQw3.

5 Los queloides se diferencian de las cicatrices hipertróficas clínica e histológicamente. Clínicamente, los queloides tienen un color rojo o violeta intenso con un aumento de tejido endurecido que se extiende más allá de los bordes de la herida original. Las cicatrices hipertróficas tienen un color blanco o rosa menos imponente, con un tejido firme limitado a los bordes de la herida original. Histológicamente, los queloides están compuestos de colágeno grueso hialinizado y desorganizado con una matriz mucoide prominente, mientras que las cicatrices hipertróficas se caracterizan por menos fibras de colágenos y más organizadas con una escasa matriz mucoide. La concentración de fibroblastos es más prominente en cicatrices hipertróficas. La cicatrización hipertrófica y queloidal es más habitual en razas con pigmentación oscura. Existe una mayor cicatrización proliferativa durante una mayor estimulación hormonal. Los queloides se caracterizan por fibras de colágeno engrosadas y más desorganizadas y una matriz mucoide prominente.

15 Además, no se deben desestimar los problemas estéticos debido a la formación de cicatrices, ya que la cicatrización provoca frecuentemente trastornos psicológicos, especialmente cuando afecta a la cara.

20 Los métodos utilizados hasta la fecha para hacer que las cicatrices sean menos visibles son de naturaleza quirúrgica, tales como la técnica que utiliza tiras estiradas de piel. Esta técnica implica la expansión de áreas de piel mediante agentes subcutáneos. Una vez se ha obtenido una cantidad suficiente de piel para cubrir el área cicatrizada, la cicatriz se extrae quirúrgicamente y la piel estirada se injerta en el lugar.

25 Hasta la fecha, no hay terapias farmacológicas eficaces para curar la cicatrización normotrófica, la cicatrización patológica se puede tratar farmacológicamente utilizando derivados de cortisona y, en algunos casos, inmunosupresores potentes, tales como ciclosporina. Con el fin de mejorar la elasticidad del tejido de la cicatriz e inducir su reabsorción, se utilizan composiciones suavizantes, tales como cremas y películas adhesivas de silicio para una aplicación prolongada. Además de dichos tratamientos tópicos, los pacientes experimentan terapias con instrumentos diseñados para masajear el área cicatrizada mediante aspiración, para restablecer su elasticidad y suavidad. Dichos remedios, sin embargo, tienen varias desventajas, tales como la necesidad de realizar una o más operaciones sobre el paciente y, en el caso de la terapia farmacológica, su limitación al tratamiento de cicatrización patológica y su eficacia no comprobada. Finalmente, los productos para el uso tópico y las prácticas terapéuticas ofrecen resultados bastante buenos con respecto a la funcionalidad, pero resultados estéticos pobres.

35 Se sabe que la administración diaria de ácido hialurónico puede conducir a tejido reparado sin cicatrices en un modelo de animal fetal y que este glicosaminoglicano cumple una función importante en la reconstrucción de la piel. Además, la experiencia técnica ha mostrado que cantidades elevadas de ácido hialurónico a largo plazo crean una de las condiciones fundamentales para obtener una piel reparada sin cicatrices (West D.C. y otros, *J. Biochem. Cell Biol.* 1997, 29, 201-210, Iocono J.A., *J. Pediatric Surg.* 1998, 33, 564-567).

40 El ácido hialurónico es un éter polisacárido compuesto por residuos alternados de ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glicosamina. Es un polímero de cadena lineal, con un peso molecular que puede variar entre 50.000 y 13.000.000 Da, según la fuente de la se obtenga y de los métodos de preparación que se utilicen. Está presente en la naturaleza en los geles pericelulares, en la sustancia fundamental del tejido conectivo de organismos vertebrados del que representa uno de los componentes principales, en el fluido sinovial de las articulaciones, en el humor vítreo, en los tejidos de cordón umbilical humano y en crestas de gallo.

50 En los últimos años, se han sintetizado varios tipos de derivados de ácido hialurónico para obtener compuestos con propiedades farmacológicas o que se pueden procesar en varias formas de biomateriales biodegradables y biocompatibles para su uso en los diversos campos de la medicina, la cirugía y la ingeniería de tejidos.

Por ejemplo, son conocidos los ésteres totales o parciales de ácido hialurónico y los derivados autorreticulados de ácido hialurónico, así como su uso en el campo farmacéutico, cosmético y en el de los materiales biodegradables (Patentes de Estados Unidos Nos. 4.851.521; 4.965.353; 5.676.964).

55 Además, los derivados de ácido hialurónico tienen nuevas propiedades que el ácido hialurónico de partida no tiene, debido a la inserción de moléculas específicas en su estructura. Por ejemplo, los derivados sulfatados de ácido hialurónico presentan propiedades anticoagulantes y son resistentes a la hialuronidasa (V110 95/25751, WO 98/45335).

60 Finalmente, se conoce la utilización de derivados N-sulfatados en la prevención de la cicatrización patológica, tal como la cicatrización hipertrófica y queloides. Sin embargo, dichos derivados nunca se han descrito como capaces de prevenir la formación de cicatrización normotrófica.

65 Se ha observado, sorprendentemente, que los derivados de ácido hialurónico son eficaces en la reducción del grado de cicatrización normotrófica y que dicha actividad es superior que la del propio ácido hialurónico.

El objetivo de la presente invención es dar a conocer la utilización de un derivado de ácido hialurónico para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la cicatrización normotrófica en la piel, opcionalmente asociada con, como mínimo, un compuesto adicional farmacológica o biológicamente activo, en el que el

## ES 2 269 169 T3

derivado de ácido hialurónico es un éster de ácido hialurónico en el que del 50 al 80% de las funciones carboxilo se esterifican con alcohol bencílico.

5 Para la preparación de los diversos derivados de ácido hialurónico utilizados en la presente invención, es posible utilizar ácidos hialurónicos de cualquier origen, tales como, por ejemplo, los ácidos extraídos de los materiales de partida naturales mencionados anteriormente, por ejemplo, crestas de gallos. La preparación de dichos ácidos se describe en la literatura: preferentemente, se utilizan ácidos hialurónicos purificados. Según la presente invención, se utilizan especialmente ácidos hialurónicos que comprenden fracciones moleculares de los ácidos íntegros obtenidos directamente mediante la extracción de los materiales orgánicos con pesos moleculares que varían dentro de un intervalo amplio, por ejemplo, de aproximadamente 90%-80% (PM = 11,7 - 10,4 millones) a 0,2% (PM = 30.000) del peso molecular del ácido íntegro que tiene un peso molecular de 13 millones, preferentemente entre un 5% y un 0,2%. Dichas fracciones se pueden obtener con varios procedimientos descritos en la literatura, tales como mediante hidrolizado, oxidación, procedimientos enzimáticos o físicos, tales como procedimientos mecánicos o radiacionales. Por lo tanto, los extractos primitivos se forman frecuentemente durante estos procedimientos de purificación (por ejemplo, véase el artículo de Balazs y otros, citado anteriormente en "Cosmetics & Toiletries"). La separación y purificación de las fracciones moleculares obtenidas se llevan a cabo mediante técnicas conocidas, por ejemplo, mediante filtración molecular.

20 Una fracción de HY purificado adecuado para usar según la presente invención es, por ejemplo, la conocida como hialuronato sódico no inflamatorio NIF-NaHA, descrito por Balazs en el folleto "Healon" - Una guía para su utilización en Cirugía Oftálmica, D. Miller y R. Stegmann, eds. John Wiley and Sons, NY 81983, página 5.

25 Son particularmente importantes como materiales de partida para los derivados utilizados en la presente invención dos fracciones purificadas obtenibles del ácido hialurónico, por ejemplo, las extraídas de crestas de gallos, conocidas como "Hialastina" y "Hialectina". La fracción Hialastina tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 50.000 a 100.000 mientras que la fracción Hialectina tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 500.000 a 730.000. También se ha aislado y caracterizado una fracción combinada de estas dos fracciones, que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 250.000 a aproximadamente 350.000. Esta fracción combinada se puede obtener con un rendimiento del 80% del total de ácido hialurónico disponible en el material de partida específico, mientras que la fracción Hialectina se puede obtener con un rendimiento del 30% y la fracción Hialastina con un rendimiento del 50% del HY de partida. La preparación de estas fracciones y utilizaciones en la fabricación de los derivados se describen en EP 0216453 B1.

35 La salificación de HY con los metales anteriores, para la preparación de sales de partida para el procedimiento de esterificación particular de la presente invención descrito anteriormente, se realiza de una manera de por sí conocida, por ejemplo, mediante la reacción de HY con la cantidad de base calculada, por ejemplo, hidratos alcalinos o con sales básicas de dichos metales tales como carbonatos o bicarbonatos.

40 Los derivados de ácido hialurónico que se pueden utilizar en la preparación de los biomateriales, según la presente invención, son los ésteres de ácido hialurónico en los que parte de las funciones carboxilo se esterifican con alcohol bencílico (EP 0216453 B1).

Los derivados de ácido hialurónico son ésteres parciales con alcohol bencílico.

45 El grado de esterificación del ácido hialurónico con los alcoholes mencionados anteriormente varía entre un 50 y un 80%. Normalmente, un grado elevado de esterificación hasta la esterificación total de ácido hialurónico aumenta su carácter lipofílico y, por lo tanto, disminuye su solubilidad en agua.

50 En los ésteres parciales, los grupos carboxílicos no esterificados se pueden mantener libres o se pueden salificar. Es posible formar sales inorgánicas que derivan de metales alcalinos, tales como potasio y especialmente sodio y amonio, o que derivan de metales alcalinotérreos, tales como calcio, o sales de magnesio o aluminio. Son particularmente interesantes las sales con bases orgánicas, especialmente bases nitrogenadas y, por lo tanto, aminas alifáticas, arilalifáticas, cicloalifáticas o heterocíclicas.

55 Estas sales amónicas pueden derivar de aminas terapéuticamente aceptables, pero inactivas, o de aminas con acción terapéutica. De las primeras, se deberían considerar todas las aminas alifáticas anteriores, tales como mono-, di- y trialquilaminas con grupos alquilo que tienen un máximo de 18 átomos de carbono o arilalquilaminas con el mismo número de átomos de carbono en la parte alifática y en las que arilo significa un grupo benceno posiblemente sustituido por 1 y 3 grupos metilo o halógeno o átomos de grupos hidroxilo. Las bases biológicamente inactivas para la formación de sales también pueden ser cíclicas, tales como alquilenaminas monocíclicas con ciclos de entre 4 y 6 átomos de carbono, posiblemente interrumpido en el ciclo de heteroátomos seleccionados del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, tales como piperidina o morfolina, y puede estar sustituido, por ejemplo, por funciones amínicas o hidroxílicas, tales como aminoetanol, etilendiamina, efedrina o colina.

65 También es posible formar sales de amonio cuaternarias de los ésteres parciales, por ejemplo, las sales de tetraalquilamonio con el número anterior mencionado de átomos de carbono y preferentemente sales de dicho tipo en las que el cuarto grupo alquilo tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo.

## ES 2 269 169 T3

Entre las aminos biológicamente activas cuyas acciones terapéuticas se pueden introducir para su uso, se incluyen todos los fármacos nitrogenados y básicos, tales como los incluidos en los siguientes grupos: alcaloides, péptidos, fenotiacinas, benzodiacepinas, tioxantanos, hormonas, vitaminas anticonvulsante, antipsicóticos, antieméticos, anes-  
tésicos, hipnóticos, anoréxicos, tranquilizantes, relajantes musculares, vasodilatadores coronarios, antineoplásticos,  
5 antibióticos, antibacterianos, antivirales, agentes antimalaria, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agentes anti-in-  
flamatorios no esteroides, vasoconstrictores, agonistas colinérgicos, antagonistas colinérgicos, agonistas adrenérgicos,  
antagonistas adrenérgicos, antagonistas narcóticos.

### Método de preparación de ésteres de HY

#### Método A

Los ésteres de ácido hialurónico según la presente invención se pueden preparar mediante métodos conocidos en sí  
mismos, para la esterificación de ácidos carboxílicos, por ejemplo, mediante el tratamiento de ácido hialurónico libre  
15 con el alcohol deseado en presencia de sustancias catalizadoras, tales como ácidos inorgánicos fuertes o intercambia-  
dores iónicos de tipo ácido, o con un agente eterificante capaz de introducir el residuo alcohólico deseado en presencia  
de bases inorgánicas u orgánicas. Como agentes eterificantes es posible utilizar los conocidos en la literatura, tales  
como especialmente los ésteres de varios ácidos inorgánicos o de ácidos sulfónicos orgánicos, tales como hidrácidos,  
20 es decir, halogenuros de hidrocarbilo, tales como yoduro de metilo o etilo, o sulfatos neutros o ácidos de hidrocarbilo,  
alfitos, carbonatos, silicatos, fosfitos o sulfonatos de hidrocarbilo, tales como metilbenceno o p-toluensulfonato o metil  
o etil clorosulfonato. La reacción puede tener lugar en un disolvente adecuado, por ejemplo, un alcohol, preferible-  
mente el correspondiente al grupo alquilo a introducir en el grupo carboxilo. Sin embargo, la reacción puede tener  
lugar en disolventes no polares, tales como cetonas, éteres, tales como dioxano o disolventes apróticos, tales como di-  
metilsulfóxido. Como base es posible utilizar, por ejemplo, un hidrato de un metal alcalino o alcalinotérreo u óxido de  
25 magnesio o plata o una sal básica de uno de estos metales, tales como un carbonato, y, de las bases orgánicas, una base  
nitrogenada terciaria, tal como piridina o colidina. En lugar de la base, también es posible utilizar un intercambiador  
iónico de tipo básico.

Otro método de esterificación utiliza las sales metálicas o sales con bases nitrogenadas orgánicas, por ejemplo,  
30 sales de amonio o sustituidas de amonio. Preferentemente, se utilizan sales de metales alcalino o alcalinotérreos,  
pero también se puede utilizar cualquier otra sal metálica. Los agentes esterificantes también son, en este caso, los  
mencionados anteriormente y lo mismo se aplica a los disolventes. Preferentemente, se utilizan disolventes apróticos,  
por ejemplo, dimetilsulfóxido y dimetilformamida.

En los ésteres obtenidos según este procedimiento o según otro procedimiento descrito a continuación, los grupos  
35 carboxílicos libres de los ésteres parciales se pueden salificar, si se desea, de una manera conocida en sí misma.

#### Método B

Los ésteres hialurónicos de la presente invención se pueden preparar, sin embargo, de forma ventajosa mediante  
40 el método descrito en EP 0216453 B1. Este método consiste en el tratamiento de una sal de amonio cuaternaria de un  
polisacárido ácido que contiene grupos carboxilo con un agente eterificante, preferentemente en un disolvente orgánico  
aprótico.

De los ésteres de ácido hialurónico, se prefieren especialmente los que tienen una esterificación entre el 65% y el  
45 80%.

Los derivados de ácido hialurónico se pueden preparar de diversas formas, tales como geles, canales guía, esponjas,  
50 telas no tejidas, hilos, membranas perforadas y no perforadas, microesferas, nanoesferas, almohadillas de gasa y sus  
asociaciones, opcionalmente juntos con uno o más portadores o excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones de la presente invención pueden también contener sustancias farmacológica o biológicamente  
activas, tales como antibióticos, factores de crecimiento, antimicóticos, antimicrobianos, agentes antivirales, desin-  
fectantes, anestésicos y fosfolípidos. Dichas sustancias activas también se pueden dirigir y liberar utilizando ácido  
55 hialurónico o sus derivados en forma de microesferas y nanoesferas, y también en forma de los biomateriales previa-  
mente descritos.

#### Ejemplo 1

60 *Disminución en el área de cicatrización cutánea en un modelo de rata que sigue el tratamiento de la herida con  
el éster bencilico de ácido hialurónico (HYAFF® 11) con un 75% de esterificación y fracción Hialastina® de ácido  
hialurónico*

Los animales se sedaron mediante inyección intramuscular de quetamina/xilacina (0,1 mg/g o 2,5 ml de solución).  
65 También se llevó a cabo anestesia mediante la inhalación de metofano y la velocidad de respiración se monitorizó  
para asegurar la ventilación suficiente. Se afeitaron las espaldas de los animales, se lavaron y se desinfectaron con una  
solución de clorhexidina y yodato.

## ES 2 269 169 T3

Se realizó un máximo de cuatro heridas de grosor total en cada animal, utilizando un punzón de 6 mm de diámetro.

Las heridas se trataron tal como se describe en la Tabla 1:

5	Grupos	Números de sitios tratados	Tratamiento
	1	18	Éster benzílico parcial de ácido hialurónico HYAFF® 11p 75% en forma de una tela no tejida.
10	2	18	Ácido hialurónico (60 mg/ml)

- Fracción Hialastina® de ácido hialurónico (EP 0138572 B1)

- HYAFF® 11p 75% en forma de una tela no tejida (US 4.851.521; 4.965.353)

15 Se trataron dos de las heridas en cada animal, y dos se utilizaron como control, para tener un control interno del sitio. Las áreas tratadas (3 por grupo de tratamiento) se extrajeron en los tiempos establecidos (1, 3, 7, 14, 28, 42 días). Las muestras se cortaron en secciones y se tiñeron con tinción triple de Mallory. Las secciones se analizaron mediante un microscopio óptico y se midió el área cicatrizada. El gráfico 1 muestra los valores expresados como los porcentajes del área de cicatrización de los sitios tratados, en comparación con los de los sitios no tratados, y cada valor corresponde a la media de tres determinaciones en tres animales diferentes.

20 Es evidente que una única aplicación del éster benzílico parcial de ácido hialurónico (HYAFF®p 75%) es más capaz de evitar la formación de la cicatrización que una única aplicación de ácido hialurónico (60 mg/ml). De hecho, tan pronto como en el día 14, es posible observar que las áreas cicatrizadas del grupo tratado con HYAFF®p 75% son un 40% menos extensas que las áreas de control, mientras que en el caso de los sitios tratados con ácido hialurónico, las áreas cicatrizadas son más extensas que las áreas de control.

30

35

40

45

50

55

60

65

# ES 2 269 169 T3

## REIVINDICACIONES

5 1. Utilización de un derivado de ácido hialurónico para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la cicatrización normotrófica en la piel, opcionalmente, asociada con, como mínimo, un compuesto adicional farmacológico o biológicamente activo, en la que el derivado de ácido hialurónico es un éster de ácido hialurónico en el que del 50 al 80% de las funciones carboxilo se esterifican con alcohol bencílico.

10 2. Utilización, según la reivindicación 1, en la que el derivado de ácido hialurónico está en forma de gel, canal guía, esponja, tela no tejidas, hilo, membrana perforada o no perforada, microesfera, nanoesfera, almohadilla de gasa o una combinación de los mismos.

15 3. Utilización, según la reivindicación 1 ó 2, en la que la sustancia farmacológica o biológicamente activa es un antibiótico, factor de crecimiento, antimicótico, antimicrobiano, agente antiviral, desinfectante, fosfolípido o anestésico.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

