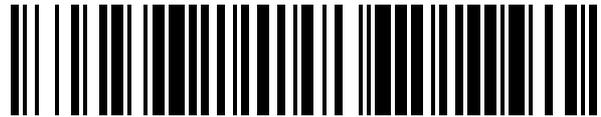


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **1 219 729**

21 Número de solicitud: 201831222

51 Int. Cl.:

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

12

SOLICITUD DE MODELO DE UTILIDAD

U

22 Fecha de presentación:

01.08.2018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

30.10.2018

71 Solicitantes:

**ASOCIACIÓN DE INVESTIGACIÓN DE LA
INDUSTRIA TEXTIL (AITEX) (100.0%)
Plaza Emilio Sala, 1
03801 Alcoy (Alicante) ES**

72 Inventor/es:

**CAMBRA SÁNCHEZ, Vicente;
BLANES COMPANY, María;
MARCO BARRACHINA, Bruno;
PASCUAL MIRÓ, Carlos;
MORALES MARTÍN, Iñigo;
SEPÚLVEDA SANCHIS, Pilar;
CASTELLANO IZQUIERDO, Delia y
PÉREZ DEL CAZ, María Dolores**

74 Agente/Representante:

TOLEDO ALARCÓN, Eva

54 Título: **Biovelo para el tratamiento de heridas y quemaduras**

ES 1 219 729 U

BIOVELO PARA EL TRATAMIENTO DE HERIDAS Y QUEMADURAS

DESCRIPCIÓN

5

OBJETO DE LA INVENCION

10

La presente invención se refiere a un biovelo, más en particular a una lámina cuya estructura imita la matriz extracelular del tejido nativo de un paciente y que al aplicarse sobre heridas o quemaduras ofrece un andamio temporal que posibilita un mejor anclaje celular, la formación de nuevo tejido dérmico así como una mayor angiogénesis.

15

De esta forma, el biovelo de la presente invención está integrado por un enmarañado de nanofibras poliméricas de 50:50 ácido poli-(D,L-láctico-co-glicólico) esterificado dispuestas aleatoriamente con el fin de ofrecer una lámina porosa, hidrofílica y absorbible que, ventajosamente, se degradará totalmente a los 90 días de su colocación sobre la herida o quemadura a tratar.

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

25

Son ampliamente conocidos en el estado del arte biomateriales que se emplean durante la formación de nuevos tejidos o para el tratamiento de heridas con el fin de favorecer el anclaje celular y persiguiendo ofrecer una superficie tratada de aspecto tisular sin contracciones.

30

El poli (L-láctido) (PLLA), el poli (D/L-láctido) (PDLLA) y el poli (láctido-co-glicólido) (PLGA) se conocen desde hace tiempo como materiales degradables para implantes y todos ellos están aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) con este fin. De hecho estos elementos han sido usados como matrices tisulares soporte para hueso, cartílago, hígado, piel, uretra, intestinos, tendones y tejidos cardiovasculares.

35

En muchos casos los biomateriales utilizados no presentan una biodegradabilidad total por lo que se hace necesario que, la lámina de biomaterial colocada sea retirada tras varios días de acción sobre la herida. En estos casos, la retirada del biovelo colocado sobre la herida, implica la eliminación simultánea de aquellos anclajes celulares que se hayan podido generar, por lo que estos biomateriales no ofrecen unas propiedades ventajosas.

Adicionalmente, otra desventaja que presentan los biomateriales conocidos reside en la contracción que generan en la superficie tisular de la herida tratada. Así, en muchos casos, los biomateriales conocidos ofrecen una cicatrización rápida de la herida pero genera una superficie arrugada y antiestética que supone un gran rechazo por parte del paciente, no solo por su mala estética, sino por su carencia de sensibilidad y elasticidad de la zona tratada.

El documento de patente número ES2338820T3 divulga un material polimérico poroso biodegradable que comprende ácido poli láctico co-glicólico destinado a su uso en procesos de curación o regeneración de heridas. Sin embargo, el documento no divulga que se trate de un producto para uso prolongado, que pueda ser absorbido totalmente y que ofrezca una mejor calidad de las cicatrices resultantes.

La invención propuesta en la presente memoria ofrece un biovelo cuya estructura resuelve la problemática anteriormente descrita, al ofrecer una lámina bioabsorbible que se degrada completamente y favorece la angiogénesis y el prendimiento de cultivos celulares, con una contracción menor de la superficie tratada.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

El biovelo que se preconiza resuelve de forma plenamente satisfactoria la problemática anteriormente expuesta, estando su estructura integrada por una lámina que comprende un enmarañado de nanofibras poliméricas de 50:50 ácido poli-(D,L-láctico-co-glicólico) esterificado, denominado de aquí en adelante por sus siglas DL-PLGA.

Las nanofibras del biovelo presentan un diámetro nanométrico entre 500 nm y 1500 nm y están dispuestas aleatoriamente.

La lámina que integra el biovelo tiene un espesor de gramaje entre 5 g/m² y 10 g/m², siendo de carácter poroso, hidrofílico y absorbible.

El solicitante del presente modelo de utilidad ha comprobado el potencial en una gran variedad de aplicaciones biomédicas, siendo especialmente ventajoso para favorecer el anclaje celular, un mejor prendimiento de autoinjertos de piel, la mejora de la calidad del tejido cicatrizado en pacientes con quemaduras de segundo y tercer grado, y favorecer la generación de vasos

sanguíneos.

5 Concretamente, la lamina que integra el biovelo de la invención es un producto implantable sobre heridas y/o mediante métodos quirúrgicos, de uso prolongado al ser absorbido totalmente en el periodo de uso.

10 El biovelo se obtiene, preferentemente, por la tecnología conocida de electrospinning, de forma que las nanofibras presentan una altísima relación entre la superficie y peso, comparado con lo tejidos convencionales.

15 La estructura del biovelo ofrece un soporte biomimético para el crecimiento celular, mejorando el prendimiento de los cultivos celulares autólogos en lesiones de piel por quemadura, ayudando al anclaje y la proliferación celular, generando menores tasas de rechazo del cultivo, una disminución del tiempo de cicatrización y la mejora de calidad de las cicatrices resultantes en términos de elasticidad y retracción.

20 La superficie del biovelo es activada al someterla a un plasma de Nitrógeno a baja presión durante al menos 5 segundos. La activación de la superficie del biovelo mejora su manejabilidad y la hidrofiliidad de la estructura de las nanofibras, permitiendo así una interacción con el medio de cultivo y/o los tejidos vivos. Ventajosamente, el biovelo activado superficialmente será más receptivo a la humedad, perdiendo la tendencia de acumular la electricidad estática.

25 Por otro lado, debemos indicar que el biovelo de la presente invención se presenta en un envase termosellado y esterilizado en la que se incluye una unidad con forma lámina, preferentemente de un tamaño de 100 x 150 mm.

30 Para su conservación será necesario mantener el biovelo a temperatura inferior a 6 °C hasta el momento de utilización.

A continuación, se detalla a modo de ejemplo la forma de utilizar el biovelo de la presente invención sobre una herida a tratar.

- 35
- Retirar los residuos de cualquier medicamento previo y lavar la herida y la zona de alrededor (con solución de cloruro sódico al 0,9 % [solución salina]).

- A continuación, secar la herida.
- Abrir el envase que contiene el biovelo de forma aséptica, extraer el biovelo y desechar el envase.
- Retirar el soporte de celulosa encerada y depositar el biovelo de nanofibras sobre la herida cubriendo toda la superficie sus bordes.
- Asegurar el contacto íntimo entre el biovelo y la superficie de la herida, evitando arrugas, atrapamientos de aire o dobleces del biovelo de nanofibras.
- Fijar el biovelo con sutura o pegamento quirúrgico.
- Aplicar sobre el velo de nanofibras el autoinjerto o cultivo de queratinocitos cubriendo la zona afectada.
- Aplicar un vendaje de fijación del cultivo.

De esta forma, el biovelo de la invención para regeneración tisular, imita la matriz extracelular del tejido nativo y permite conseguir un mejor anclaje celular y un andamio temporal de una duración controlada de hasta 90 días, para la curación de heridas, mediante el crecimiento y formación de nuevo tejido dérmico

Igualmente, el biovelo genera un 15% más de angiogénesis frente a una lámina de colágeno bobino. Ventajosamente, el biovelo es totalmente absorbido entre 30 días y 90 días desde su implantación, tiempo en el que genera un excelente prendimiento cuando se aplica en injertos dérmicos, consiguiéndose prendimientos del 80%, frente al 20% - 30%, que ofrecen los productos que se utilizan habitualmente para estos fines.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Para complementar la descripción que seguidamente se va a realizar y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características del invento, de acuerdo con un ejemplo preferente de realización práctica del mismo, se acompaña como parte integrante de dicha descripción juego de figuras en donde con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

La figura 1.- Muestra una imagen de una lámina del biovelo de la presente invención, visto en un microscopio electrónico de barrido (SEM) a x3000.

La figura 2.- Muestra el estado de la cicatrización de una herida a los 15 días de aplicar el

biovelo de la invención y tras aplicar una lámina de colágeno bobino.

La figura 3.- Muestra el estado de la cicatrización de una herida a los 30 días de aplicar el biovelo de la invención y tras aplicar una lámina de colágeno bobino.

5

La figura 4.- Muestra la gráfica que representa la vascularización, expresada en vasos sanguíneos por mm², generada por el biovelo de la invención y por una lámina de colágeno, tras dos semanas de un implante dérmico.

10

La figura 5.- Muestra la colocación del biovelo de la invención como capa intermedia en una quemadura.

EXPOSICION DETALLADA DE LOS ENSAYOS RELATIVOS A LA INVENCION.

15

Tal como se puede observar en la figura 1, la estructura del biovelo de la invención presenta una lámina muy porosa, siendo un ejemplo de realización preferente el de una lámina que presenta un espesor de 49 micrómetros, compuesta por fibras dispuestas aleatoriamente con diámetros nanométricos de 887 nm de media y que para un gramaje preferente de 7,7 g/m² tiene un comportamiento biomimético, con una evidente isotropía y una resistencia máxima a la tensión de 3,40 MPa con una deformación a la rotura del 75,87%.

20

Se realizaron ensayos experimentales de acuerdo con las leyes y reglamentos correspondientes (Convenio Europeo 123, uso y protección de Vertebrados Mamíferos en experimentación y otros fines científicos, RD Español 223/88 europeas y españolas, y OM 13-10-89 del Ministerio de Agricultura, Alimentación y Pesca, Protección y Uso de los Animales en la Investigación Científica y la interna de Bioseguridad y Bioética Directrices) con el fin de verificar las propiedades del biovelo de la presente invención.

25

Concretamente, se realizó un estudio en el que se implanta el biovelo subcutáneamente en 10 ratones durante un periodo de tiempo de 30 días y, tras su histología, se observó que el biovelo de la invención había sido degradado en su totalidad.

30

Para determinar el comportamiento de los biovelos cuando éstos son implantados junto los injertos dérmicos se realizaron ensayos in vivo. El modelo utilizado fue el trasplante xenogénico sobre un lecho de herida abierta, utilizando ratones inmunodeprimidos

35

5 NOD/SCID. El ensayo se realizó con cinco ratones para cada biovelo. Concretamente, en el ensayo se analizó el comportamiento de un biovelo de acuerdo con las características de la presente invención y una lámina de colágeno bobino. Durante el ensayo se realizaron fotografías a los 15 y 30 días para observar el proceso de cicatrización. En la figura 2 se observa la cicatrización al usar la lámina de colágeno bobino (1) y al usar el biovelo de la invención (2) a los 15 días del implante en un ratón.

10 En la figura 3 se observa la cicatrización al usar la lámina de colágeno bobino (1) y al usar el biovelo de la invención (2) a los 30 días del implante en un ratón.

15 Así, la visualización macroscópica de la piel injertada sobre el biovelo de la invención muestra un excelente prendimiento, concretamente al disponerse sobre una herida reduce hasta un 69% la contracción de la herida, lo que genera cicatrices de calidad, recuperando la elasticidad y la sensación táctil. Sin embargo, la lámina de colágeno bobino ofrece una cicatriz más inmadura y con mucha contracción (vistas representadas en (2) de las figuras 2 y 3).

20 El estudio comparativo entre biovelos permite concluir que el biovelo de la invención es un mejor sustrato polimérico para la reconstrucción de la piel que la lámina de colágeno, debido a sus propiedades angiogénicas que permiten favorecer la generación de vasos sanguíneos.

Esta conclusión se observa en la figura 4 donde en el eje de ordenadas se representa la vascularización, expresada en vasos sanguíneos por mm², generada por los biovelos de la invención (5) y por la lámina de colágeno bobino (4) tras dos semanas del implante dérmico.

25 Igualmente, en la gráfica de la figura 4 se representa la muestra control (3) utilizada en estos estudios comparativos. Así, para el biovelo de la invención se puede afirmar que la generación de vasos sanguíneos es un 15% mayor que la generación ofrecida por una lámina de colágeno bobino y un 30% mayor que la generación ofrecida por la lámina de control.

30 Para la implantación del biovelo en aquellas quemaduras de gravedad en las que la epidermis de la piel se ve afectada y será necesario aportar un injerto autólogo o un cultivo de queratinocitos para sustituir la capa de piel afectada, el biovelo de la invención actúa como una capa intermedia para facilitar el anclaje y prendimiento de la cobertura.

35 Así, la figura 5 representa la colocación del biovelo de la invención (6) como capa intermedia

en una quemadura (7) para mejorar el prendimiento del injerto de epidermis (8). Complementariamente, en la figura 5 se incluye una vista ampliada del biovelo (6) cuyas nanofibras poliméricas están dispuestas aleatoriamente.

- 5 Por todo lo anterior, podemos afirmar que el biovelo objeto de la presente invención facilita el anclaje y prendimiento de injertos autólogos, favorece la curación de heridas generando cicatrices de calidad, recuperando la elasticidad y sensibilidad de la zona, quedando todas estas propiedades probadas científicamente.

REIVINDICACIONES

5 1.- Biovelo para el tratamiento de heridas y quemaduras caracterizado porque se integra por una lámina que comprende un enmarañado de nanofibras poliméricas de 50:50 ácido poli-
10 (D,L-láctico-co-glicólico) esterificado, donde las nanofibras presentan un diámetro nanométrico entre 500 nm y 1500 nm dispuestas aleatoriamente y la lámina tiene un espesor de gramaje entre 5 g/m² y 10 g/m², siendo de carácter poroso, hidrofílico y absorbible para favorecer el anclaje celular, un mejor prendimiento de autoinjertos de piel, la mejora de la calidad del tejido cicatrizado en pacientes con quemaduras de segundo y tercer grado y la generación de vasos sanguíneos.

15 2^a.- Biovelo para el tratamiento de heridas y quemaduras, según reivindicación 1^a, caracterizado porque presenta un tiempo de degradación entre 30 y 90 días al colocarse sobre una herida.

20 3^a.- Biovelo para el tratamiento de heridas y quemaduras, según reivindicación 1^a, caracterizado porque su superficie está activada al someterlo a un plasma de Nitrógeno a baja presión durante, al menos, 5 segundos.

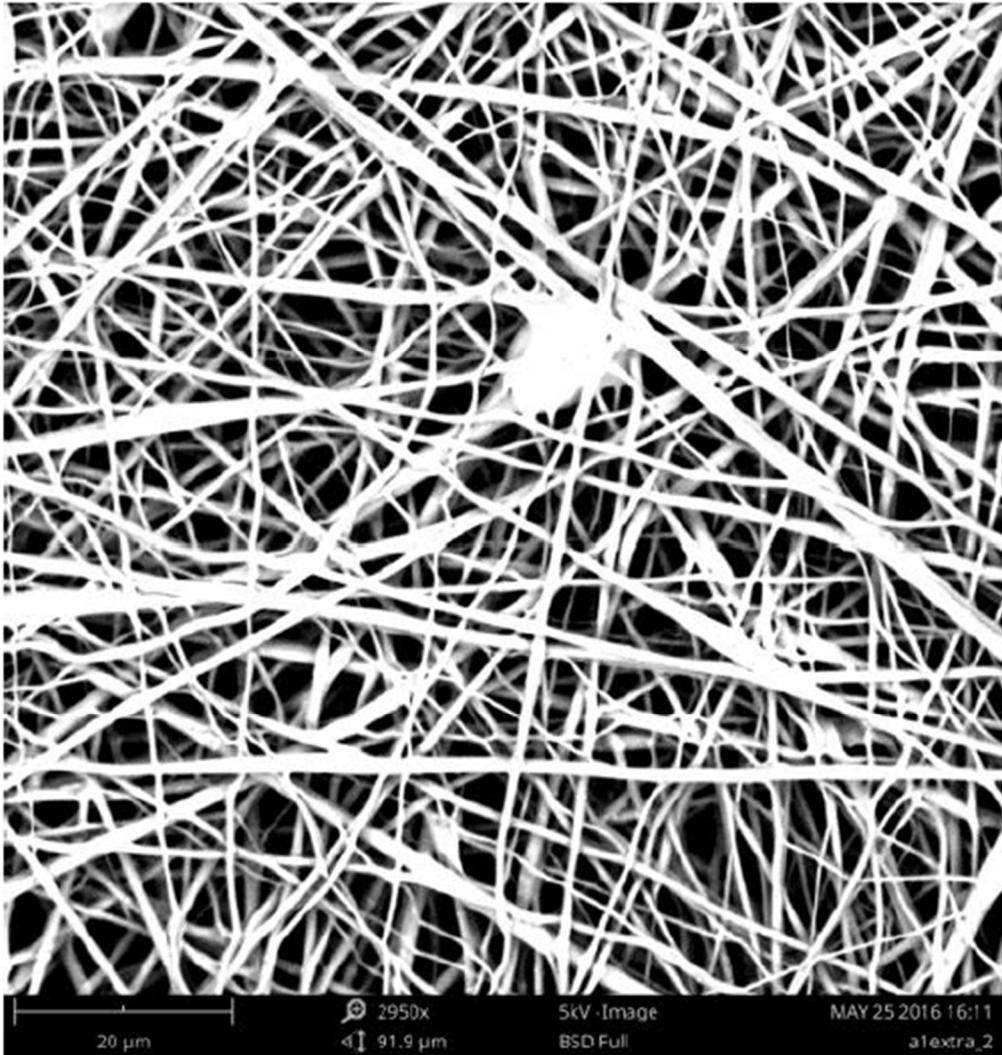


FIG. 1

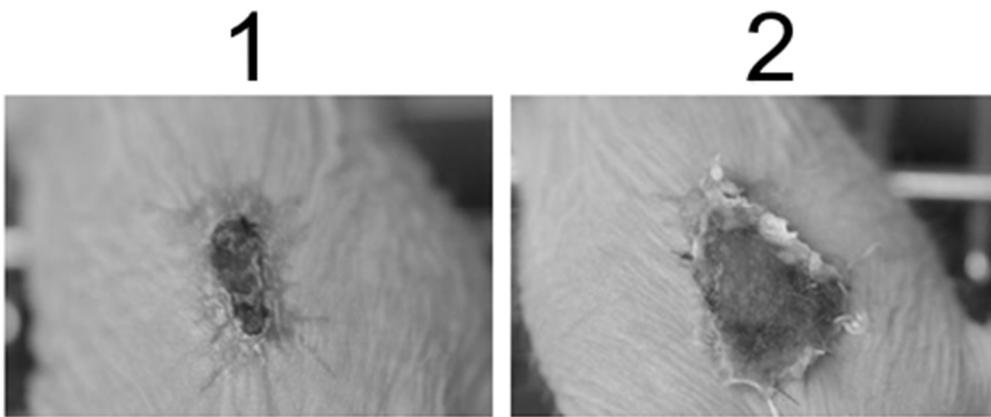


FIG. 2

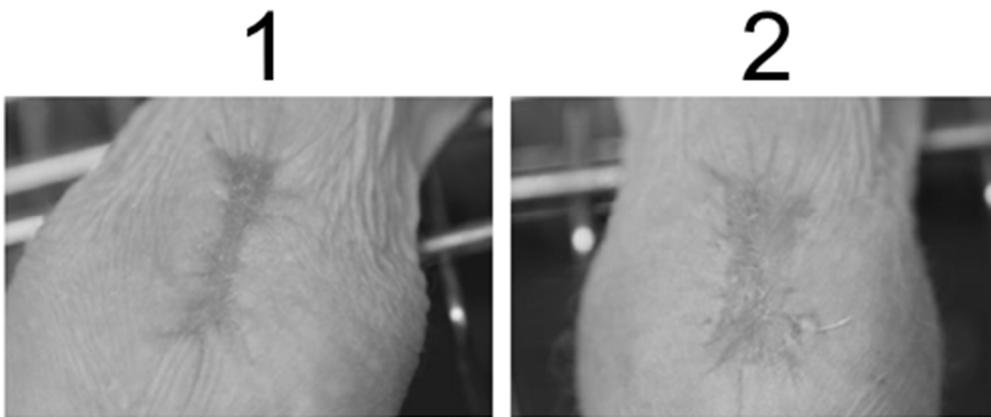


FIG. 3

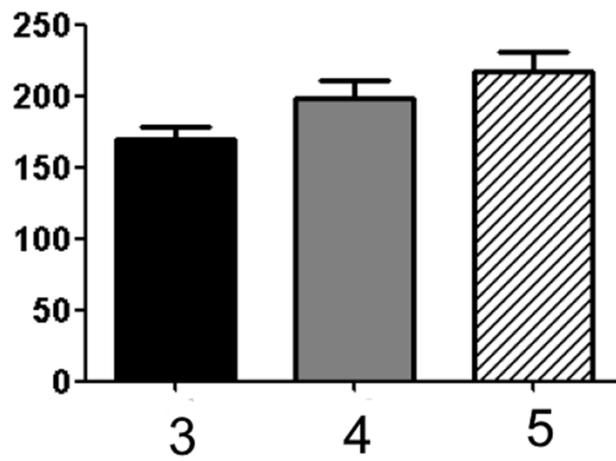


FIG. 4

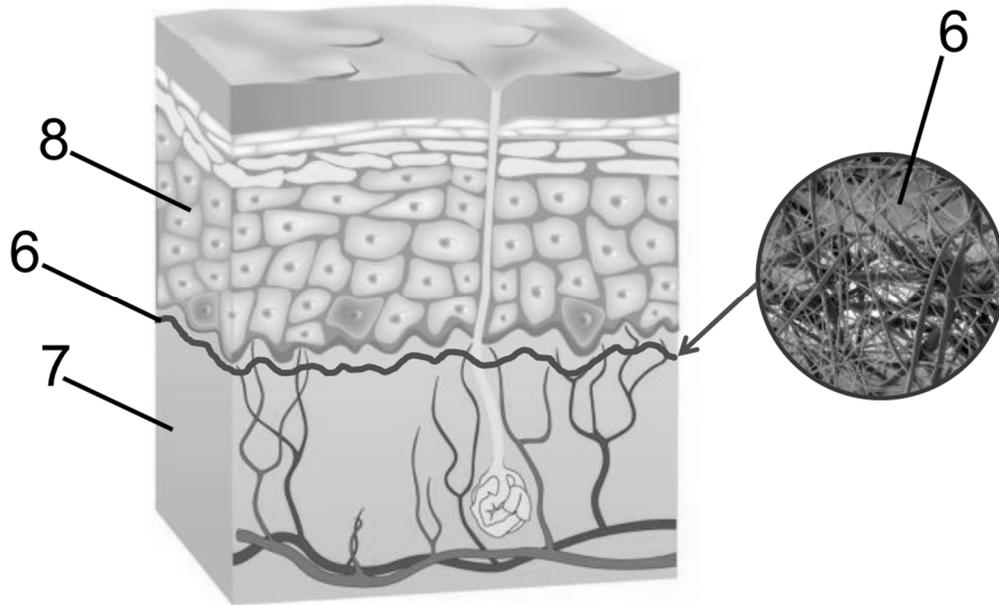


FIG. 5