



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 362 587**

②1 Número de solicitud: 200931270

⑤1 Int. Cl.:  
**A61K 31/728** (2006.01)  
**A61L 15/28** (2006.01)

①2

PATENTE DE INVENCION

B1

②2 Fecha de presentación: **24.12.2009**

④3 Fecha de publicación de la solicitud: **08.07.2011**

Fecha de la concesión: **16.02.2012**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:  
**14.02.2012**

④5 Fecha de anuncio de la concesión: **28.02.2012**

④5 Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**28.02.2012**

⑦3 Titular/es: **LABORATORIOS VIÑAS, S.A.**  
**Provença, 386**  
**08025 Barcelona, ES**

⑦2 Inventor/es: **Albreda Plaza, Montserrat;**  
**Cánovas Ubera, Miguel**  
**Buxadé Viñas, Antonio y**  
**Conchillo Teruel, Antonio**

⑦4 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

⑤4 Título: **Toallita impregnada con una composición farmacéutica que comprende ácido hialurónico, composición farmacéutica que comprende ácido hialurónico y usos correspondientes.**

⑤7 Resumen:

Toallita impregnada con una composición farmacéutica que comprende ácido hialurónico, composición farmacéutica que comprende ácido hialurónico y usos correspondientes. Toallita impregnada con una composición farmacéutica que comprende una solución de ácido hialurónico como principio activo, donde el ácido hialurónico y/o sus derivados farmacéuticamente aceptables comprenden dos fracciones de diferentes pesos moleculares. Una de las fracciones tiene un peso molecular elevado, que lo hace adecuado como agente filmógeno, y la otra fracción tiene un peso molecular más reducido, que lo hace adecuado como agente hidratante.

ES 2 362 587 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

## DESCRIPCIÓN

Toallita impregnada con una composición farmacéutica que comprende ácido hialurónico, composición farmacéutica que comprende ácido hialurónico y usos correspondientes.

5

### Campo de la invención

La presente invención se refiere a una toallita impregnada con una composición farmacéutica que comprende ácido hialurónico o sales de éste como principio activo para su uso en la cicatrización y curación de heridas cutáneas cerradas. La invención también se refiere a la citada composición.

10

### Estado de la técnica

Las aplicaciones tópicas han sido utilizadas durante siglos con fines dermatológicos terapéuticos o cosméticos, tanto para tratar alteraciones o daños de la piel como para mejorar su aspecto y estado superficial mediante distintas formas de utilización, composición y aplicación.

15

La piel es el mayor órgano por superficie conocido del cuerpo humano y es considerado una barrera de protección del organismo frente a posibles agresiones externas. No obstante, este órgano se ve dañado en muchas ocasiones por traumatismos que pueden generar heridas, por enfermedades de origen diverso, o por la necesidad quirúrgica de acceso a otros órganos. En cualquiera de los casos anteriores se destruye la barrera protectora que es la piel o disminuyen sus propiedades de defensa.

20

Las heridas abiertas en la piel, dependiendo de su extensión, profundidad, y origen, necesitan de tratamientos reparadores de tejidos que implican aportar principios activos y sustancias auxiliares que permitan la asepsia, el relleno en la pérdida de masa tisular, el aporte de matriz intracelular que facilite la migración a través de ésta de las células específicas en la reconstrucción del tejido, la promoción de la curación y de la cicatrización, etc.

25

De la abundante bibliografía sobre heridas y su tratamiento: académica, profesional, patentes, e incluso del hecho cotidiano, se pueden coleccionar dos enfoques importantes: las composiciones terapéuticas a aplicar en relación el principio activo a usar; y el vehículo utilizado para aplicar el principio activo, que comprende, tanto la fórmula galénica (agentes auxiliares y excipientes) como el soporte que contendrá o permitirá la aplicación de la fórmula galénica.

30

Entre los variados principios activos utilizados en el campo de la dermatología destaca la amplia utilización del ácido hialurónico o de sus derivados.

35

El ácido hialurónico es un polisacárido natural del tipo de glucosaminoglucanos compuesto de residuos alternados de ácido D-Glucurónico y N-Acetil-D-glucosamina, que presenta función estructural. Es un polímero lineal con un peso molecular, dependiendo de la fuente y de los métodos de obtención, comprendido entre 50.000 y 15.000.000 daltons. Está presente en todos los organismos vivos y es un componente universal del espacio extracelular en tejidos, constituyendo una matriz que permite lubricar, absorber, transportar los nutrientes a las células y eliminar los residuos de éstas. El ácido hialurónico tiene un papel decisivo como elemento conjuntivo de tejidos, siendo en la piel un elemento esencial, con aproximadamente el 50% de la concentración de ácido hialurónico existente en el cuerpo. Es abundante en el humor vítreo, en la sinovia, en el tejido del cordón umbilical, así como en los tejidos conectores de la piel, fundamentalmente en la dermis, y en los cartílagos.

40

45

Las fuentes principales de ácido hialurónico son fuentes naturales como las articulaciones, el humor vítreo y el líquido sinovial de las vacas, la cresta de gallo, la aleta de tiburón, el cordón umbilical y el intestino y ojos de pescado. También es obtenido por bioingeniería mediante procesos de fermentación del ácido urónico. Sintéticamente son obtenidos derivados: sales, ésteres intramoleculares e intermoleculares, ésteres cruzados, hemiésteres fundamentalmente succínicos, derivados sulfatados, etc.

50

Su función de aporte de elasticidad a la piel, en el desarrollo del colágeno, en la retención de agua, y sus posibilidades de relleno cutáneo, le hacen hoy un producto de gran importancia en las aplicaciones cosméticas tópicas y en la cirugía y microcirugía estética o reparadora. También es aplicado en farmacoterapia en el tratamiento y cicatrización de heridas, particularmente en heridas abiertas, úlceras y quemaduras, así como en tratamientos intraarticulares mediante inyecciones.

55

Se conoce también que mediante la aplicación tópica de fragmentos de ácido hialurónico de intervalo de peso molecular estrecho -cuidadosamente seleccionados-, pueden prepararse composiciones que penetran eficazmente la capa epidérmica de la piel mejorando el aspecto de ésta. Así, se han obtenido fracciones con pesos moleculares de distinto rango, lo que ha permitido su uso en distintas aplicaciones y terapias, especialmente de las fracciones exentas de efectos secundarios o de respuesta inmunológica como la inflamación. Por ejemplo, dependiendo del peso molecular de la fracción es utilizado en inyecciones intraarticulares, como sustituto de matrices intercelulares, como matriz para apósitos de heridas, o en emplastos y parches combinados con otros principios activos. Especialmente son utilizadas diversas fracciones moleculares en el tratamiento cosmético, tanto desde el punto de vista de la mejora o mantenimiento de las propiedades de la piel, como desde la cirugía reparadora para mantener la estética de ésta.

60

65

## ES 2 362 587 B1

Por otra parte, en relación con la eficacia del ácido hialurónico, un aspecto muy importante, extensamente investigado y documentado, es el desarrollo de una amplia gama de formulaciones y composiciones galénicas que forman parte de los vehículos habituales usados en cosmética y en terapéutica. Así por ejemplo, han sido utilizadas preparaciones tópicas líquidas, sólidas o semisólidas en forma de emulsiones aceite/agua (O/W) y de agua en aceite (W/O),  
5 unguentos y pomadas, pastas, geles, disoluciones, suspensiones, dispersiones, polvos, colutorios, aerosoles, etc. También en otros campos terapéuticos o en microcirugía reparativa cosmética han sido utilizadas las formas intradermal, subcutánea, intramuscular e intraarticular.

La bibliografía presentada a continuación es una muestra del conocimiento actual en relación con el ácido hialurónico y sus formas de aplicación cosméticas y farmacéuticas.  
10

El documento GB2099826 describe una composición acuosa mezcla de fracciones de sal sódica de ácido hialurónico y de la proteína de la que se obtiene la sal sódica como cosmético para el cuidado de la piel.

15 En ES2084688 describen la preparación de una matriz sintética de sustitución extracelular, de tipo semigel, para cicatrizar heridas preparada mediante péptidos y un polímero biodegradable enlazado a dicho péptido, como ácido hialurónico, sulfato de condroitina u otros.

20 En ES2155832 describen un material no tejido obtenido a base de fibras de ácido hialurónico impregnado con una sustancia farmacológicamente activa útil para el tratamiento de diversas patologías de la piel, particularmente relacionadas con procedimientos quirúrgicos.

25 En US2004/0096492 y EP1243260 describen la invención de un parche hidrocoloidal cicatrizante que contiene tres capas a base de sal sódica de ácido hialurónico y sulfato de condroitina (principio activo conocido en la curación de la herida y la resistencia de la cicatriz quirúrgica).

30 En US2007/0059377 se describe la aplicación de un agente alcalinizante en combinación con ácido hialurónico de entre 600.000 y 1.100.000 daltons a una concentración de 0,5% a 5%, tamponados a un pH alcalino entre 8 y 10, con el fin de alcalinizar el lugar de aplicación y reducir, a dicho pH alcalino, la formación de cicatriz en heridas. La composición también puede contener otros agentes terapéuticos. La aplicación de la composición puede hacerse por las vías parenteral, intradermal, subcutánea, intramuscular o tópicamente en forma de gel, crema, pomada o loción.

35 En ES2288298 se describen composiciones farmacéuticas para la administración por vía tópica, en el campo médico-quirúrgico, de ácido hialurónico de peso molecular 30.000 a 730.000 daltons y/o sus derivados ésteres, asociado a un fármaco (antifúngico, antibiótico, antiviral, antimicrobiano, antiinflamatorio y una sustancia anestésica) para el tratamiento de úlceras, quemaduras, llagas, heridas, etc., administrado mediante un vehículo gaseoso (*n*-butano o *iso*-butano) que, mediante un atomizador de pulverización, puede proporcionar un aerosol, un líquido, una espuma o un polvo seco.

40 En ES2299182 se documenta sobre un dispositivo bioabsorbible, en forma de gel, o polvo, o material fibroso, o esponja, preparado a partir de derivados de celulosa oxidados en agua que impregnan un paño de material bioabsorbible que puede ser obtenido de distintas sustancias entre las que se encuentra el ácido hialurónico. Es aplicado para la inhibición de adherencias en procedimientos quirúrgicos en heridas abiertas.

45 En US2003/0021834 se da a conocer un método para aplicar en heridas abiertas, que permite decrecer y acortar el tiempo requerido para completar un procedimiento quirúrgico por aplicación de ácido hialurónico o sus sales, para reducir la exposición del tejido expuesto en la fase quirúrgica.

50 En ES2236324 se reivindican composiciones farmacéuticas para el tratamiento de mucositis, estomatitis y síndrome de Behcet que contienen ácido hialurónico, ácido glicirretínico y polivinilpirrolidona, en forma de líquido ligeramente viscoso (gel) presentado en forma de sobres, viales, ampollas y botellas, para el tratamiento de condiciones ulcerosas e inflamatorias de superficies húmedas como la mucosa oral, faringe y esófago.

55 En WO2008/148966 y US2009/0018102 se patentan composiciones cosméticas o farmacéuticas para su uso en cirugía reparadora, particularmente en arrugas gruesas o finas y depleciones originadas en cicatrices, que consiste en una combinación de dos composiciones: una primera a base de ácido hialurónico en forma de solución inyectable y una segunda adaptada para su aplicación por vía tópica a base de oligómeros de ácido hialurónico o de ácido retinoico, un oligosacárido y un inhibidor de la degradación del ácido hialurónico, que pueden ser utilizadas de forma simultánea, separada o escalonada en el tiempo. Se mencionan de forma genérica todas las posibles aplicaciones tópicas incluidas  
60 almohadillas y toallitas.

65 En ES2285910 basándose en que la concentración de ácido hialurónico al 1,5% ha demostrado una efectividad terapéutica que no ocurre a otras concentraciones más bajas y que a concentraciones más altas presenta problemas de sensibilización cutánea, se describe un procedimiento para la elaboración de una pomada de hialuronato sódico para la curación y cicatrización de heridas.

En US 4813942 se da a conocer un método para tratar heridas basado en tres fases de aplicación de tres apósitos sucesivos: con los dos primeros apósitos se trata de conseguir un ambiente biológico a través del control del pH; el

5 acondicionado anterior de la herida permite, de los 7 a los 30 días, entrar en la tercera fase aplicando un apósito que contiene ácido hialurónico del 0,05% a 20%. El tercer apósito, que contiene el ácido hialurónico, es preferiblemente oclusivo, de tipo almohadilla, para proporcionar una protección adicional y aumentar la penetración durante el proceso de engrosamiento de la epidermis.

5 Tanto en los documentos mencionados como en otra abundante bibliografía, relativa al tratamiento de heridas, destaca la aplicación de una gran variedad de apósitos: pomadas, pastas, geles, matrices, suspensiones, y otros ungüentos, gasas secas, tules engrasados, películas o “films” oclusivos, apósitos oclusivos absorbentes, etc. Su finalidad es cubrir y proteger la llaga del entorno exterior, en particular de las agresiones mecánicas, térmicas, químicas y bacterianas. En muchos casos también aportar agentes terapéuticos para favorecer la cicatrización o impedir el crecimiento bacteriano. Sin embargo, dependiendo del apósito, se presentan distintos inconvenientes no deseados en el proceso de tratamiento de las heridas o enfermedades de la piel, como por ejemplo: falta de capacidad absorbente de exudados de las heridas; formación de granulomas de cuerpo extraño como consecuencia de la liberación de microfragmentos de las tramas de los apósitos; secado de la herida con el problema de que la extracción del apósito puede provocar la destrucción de parte del tejido de cicatrización formado, un problema más frecuente en apósitos o gasas secas; en apósitos oclusivos o semioclusivos es frecuente la desventaja de que el exceso de humedad y del aumento de la temperatura local puede llevar a la ausencia de formación de costra, favoreciendo flora bacteriana no deseada y disminuyendo la evaporación de los exudados o la incapacidad para absorberlos con el riesgo de maceración de la herida, llaga o quemadura; o la falta de flexibilidad o excesiva rigidez para acoplarse a determinadas heridas; provocación de respuesta inflamatoria como consecuencia de las soportes utilizados; etc.

25 Son abundantes los apósitos con cuerpo graso para disminuir la adherencia, pero tienden a disminuir el retraso de la cicatrización, así como los basados en hidrocoloides o geles hidrocoloides, si bien los resultados en la cicatrización son variables probablemente debido al exceso de agua que mantienen localmente sobre la herida. Como alternativas se utilizan formulaciones en polvo que facilitan la absorción de exudados, aunque con el inconveniente de fijarlos sobre la zona deseada si se quiere evitar la exposición externa o el efecto del roce sobre la zona afectada. Igualmente, se hace uso de lociones o emulsiones con predominio de distintas fases, pero la ausencia de un soporte impide su permanencia sobre las heridas. El uso de aerosoles, tanto de líquidos, como de polvo, suspendidos en gases también está descrito, pero su desventaja se manifiesta en la dificultad de ceñirse a la zona a tratar. También, fundamentalmente en el campo cosmético, se utilizan toallitas de diversos materiales impregnadas principalmente con soluciones limpiadoras, anti-sépticas o hidratantes de la piel, desodorantes, protección solar y “after sun”, antimanchas, etc. Este tipo de aplicación está muy extendida en cosmética, sin embargo, en aplicaciones farmacéuticas es muy escasa, especialmente en cuanto a la aplicación de componentes activos farmacéuticos. Igualmente, se encuentra en la literatura profesional y de patentes, como ha sido expuesto en los documentos citados anteriormente, la invención de apósitos en los que el propio soporte es una matriz compuesta de polímeros activos capaces de mejorar la cicatrización o incluso formulaciones a base de polímeros, fundamentalmente de polisacáridos que se incorporan como matriz pericelular en las heridas para favorecer la curación y heridas, o impedir la formación de adherencias, fundamentalmente en intervenciones quirúrgicas.

40 Por consiguiente, es obvio que la investigación y desarrollo relativo a formulaciones cosméticas y farmacéuticas relacionadas con las heridas o las aplicaciones en general en piel es actual e intensa. El tratamiento de heridas es un campo importante, vivo y abierto a nuevas formulaciones, apósitos o aplicaciones que aporten ventajas sobre los ya conocidas, aceleren el proceso de cura o cicatrización, o mejoren la cicatrización, tanto desde el punto de vista de la calidad de la cicatriz, como de su estética.

#### 45 **Compendio de la invención**

En relación con las cuestiones y complejidades anteriormente expuestas, tras los trabajos de investigación desarrollados, fundamentalmente en lo relativo a la mejora de la cicatrización mediante composiciones farmacéuticas sencillas y de fácil aplicación, los inventores han descubierto, sorprendentemente, un producto farmacéutico que comprende una composición farmacéutica basada en la combinación de dos fracciones de distinto peso molecular de ácido hialurónico y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables, como principio activo farmacéutico, formulada en un vehículo fundamentalmente acuoso, en condiciones concretas, que impregna una toallita de un solo uso. Todo lo cual, permite disponer, en su conjunto, de un producto farmacéutico extraordinariamente sencillo, de reducido tamaño, capacidad absorbente y de muy fácil aplicación, para su uso en heridas cerradas, que favorece su curación y cicatrización en calidad y estética y permite salvar muchas de las desventajas de otro tipo de productos utilizados en este campo.

60 Se propone así, una nueva solución técnica sencilla, de acuerdo con la cual el producto farmacéutico inventado, a diferencia de otro tipo de formulaciones y aplicaciones oclusivas como geles, pomadas, cremas, etc. aplicadas como tales o en parches, compresas, vendas u otros apósitos, permite ser fácilmente aplicado, mediante masaje, a cualquier zona herida al estar compuesto de toallita flexible de un solo uso y de una composición farmacéutica líquida de las características y composición descrita en la invención. El producto, aplicado en heridas cerradas, proporciona una barrera prácticamente limitada a la extensión de la herida, que protege a ésta del ambiente exterior y facilita la curación y cicatrización al estar dicha barrera formada por una fina capa de la fracción de ácido hialurónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables con capacidad filmógena. Complementariamente, también permite mantener una cierta humedad limitada a la fina capa depositada y, por consiguiente, proporciona un medio suficientemente húmedo, pero no excesivo, debido a su alto poder hidratante como consecuencia de la capacidad hidratante de la segunda fracción

## ES 2 362 587 B1

de ácido hialurónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, que actúa como un reservorio de aporte de humedad a la herida, limitado, pero suficiente, para favorecer la curación y la cicatrización y reducir la cicatriz al favorecer el crecimiento celular, sin adherencias extrañas derivadas de soportes de apósitos, ni de interacciones a la retirada de apósitos, puesto que éstos no son utilizados ya que el ácido hialurónico, finalmente, es fácilmente absorbible al estar en una capa de pequeño grosor y ser un componente propio de los tejidos de la dermis. Origina, además, una cicatriz más plástica o menos seca y minimiza la formación de queloides o costra.

La composición, de acuerdo con la invención, es también ventajosa debido a que su sistema y técnica de aplicación en heridas cerradas mediante masaje con toallitas impregnadas proporciona, a su vez, otros efectos ventajosos complementarios, como la limpieza de las heridas, permitiendo la eliminación de detritus, secreciones, microorganismos, etc., y con ello una mejora estética de la cicatriz.

Conseguir todos los efectos mencionados en un solo paso, o aplicación, mediante toallitas de un solo uso, proporciona ventajosas propiedades terapéuticas y de uso.

Se dispone así de un producto farmacéutico para tratar heridas cerradas en piel, que presenta una sinergia en el uso combinado de dos fracciones de ácido hialurónico a partir de sus capacidades filmógena e hidratante independientes y, a su vez, otra sinergia por la forma en que dichas fracciones son formuladas y aplicadas mediante una toallita impregnada que permite disponer sobre la herida de una fina capa, pero suficiente, para desarrollar las propiedades cicatrizantes del ácido hialurónico y complementar éstas con otras ventajas como las comentadas.

Una aplicación particularmente ventajosa es su aplicación en ginecología como favorecedor de la cicatrización de heridas cerradas en cesáreas, cirugía ano-rectal, hemorroides y en la higiene umbilical del neonato.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proporcionar una toallita de un solo uso impregnada de una solución que contiene un principio activo farmacéutico, donde dicho principio activo farmacéutico es ácido hialurónico y/o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Otro objetivo de la presente invención es una toallita de un solo uso impregnada de una solución de ácido hialurónico y/o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, para producir un producto farmacéutico útil en el tratamiento de heridas cerradas.

Otro objetivo de la presente invención es dar a conocer un procedimiento terapéutico que comprende la aplicación, por vía tópica, de una composición farmacéutica a base de ácido hialurónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, mediante una toallita de un solo uso impregnada de ésta.

### **Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a una toallita de un solo uso impregnada con una composición farmacéutica que contiene ácido hialurónico o sales de éste como principio activo para su uso en la cicatrización y curación de heridas cutáneas cerradas.

De acuerdo con la invención, la toallita comprende un sustrato o soporte de tipo no tejido de materiales sintéticos o no sintéticos o una mezcla de éstos.

El material de tipo no tejido base o soporte de la toallita puede ser escogido entre los comercializados y conocidos en el arte, preferiblemente materiales suaves, no abrasivos, flexibles y exentos de fibras sueltas. Preferiblemente es seleccionado un material sintético con las propiedades mencionadas y a base de viscosa y poliéster en las distintas proporciones disponibles en el mercado por su compatibilidad con la solución final de ácido hialurónico o derivados de éste a utilizar. Más preferiblemente se usará un material no tejido a base de viscosa/poliéster 65%/35% y de un grosor de 0,5 a 0,7 mm. La superficie del material puede ser lisa o rugosa y contener perforaciones o no. Se prefiere la superficie lisa sin perforaciones por disponer de una mayor capacidad de absorción.

Preferiblemente la toallita se impregna de la solución farmacéutica con una cantidad de entre 3 y 5 ml, y más preferiblemente con aproximadamente 4 ml de composición farmacéutica.

De acuerdo con la invención, la composición farmacéutica cicatrizante para aplicación tópica sobre heridas cerradas en piel, con la que será impregnada la toallita, está formulada como solución estable que comprende ácido hialurónico y/o sus derivados farmacéuticamente aceptables como ingrediente activo y mantiene una composición cuantitativa comprendida entre un 80% y un 95% por peso de agua, un 0,05% a un 0,5% por peso de ácido hialurónico y/o de sus derivados y el resto hasta el 100% de uno o más de otros agentes y/o excipientes seleccionados del grupo consistente en antimicrobianos, humectantes, solubilizantes, conservantes, quelantes y reguladores isotónicos. Es posible también la incorporación en la solución de agentes antisépticos.

El ácido hialurónico es incorporado a la solución impregnante objeto de la invención preferiblemente en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y más preferiblemente como sal sódica.

## ES 2 362 587 B1

La sal sódica de ácido hialurónico que se incorpora a la solución, según la invención, puede ser de fracciones de distinto peso molecular:

- Ácido hialurónico de peso molecular >1,0 millones de daltons como agente y función filmógena. Preferiblemente entre 1,3 y 2,0 millones de daltons.
- Ácido hialurónico de peso molecular comprendido entre 0,10 y 1,5 millones de daltons como agente y función hidratante. Preferiblemente entre 0,15 y 1,3 millones de daltons.

La solución objeto de la invención puede contener un ácido hialurónico de las fracciones de peso molecular indicadas o puede contener una combinación de ambas. Preferiblemente la solución farmacéutica se formula conteniendo una combinación de la sal sódica de ambas fracciones.

La concentración de cada una de las fracciones de sal sódica de ácido hialurónico en la composición, de acuerdo con la invención, estará comprendida en el intervalo 0,05% a 0,5% por peso de la solución. El contenido total de sal sódica de ácido hialurónico estará, preferentemente, en el intervalo 0,1% a 0,4% por peso de la solución y preferiblemente a una concentración total de sal sódica de ácido hialurónico del 0,25% por peso de la solución.

La composición, de acuerdo con la invención, estará tamponada a pH ligeramente ácido que permite el compromiso entre maximizar la eficacia de cicatrización, la compatibilidad con el soporte de la toallita y la estabilidad de la composición farmacéutica. El pH preferido es entre 5 y 6, y más preferiblemente entre 5,3 y 5,7. Como agentes tamponantes se pueden utilizar ácidos orgánicos o inorgánicos y/o sus sales correspondientes disueltas en agua y ajustadas a pH con agentes alcalinizantes orgánicos o inorgánicos. De preferencia se utilizan ácido acético, ácido fosfórico o ácido cítrico y/o las sales sódicas o potásicas correspondientes y el ajuste de pH se realiza preferentemente con hidróxidos alcalinos como el hidróxido sódico o potásico.

Preferiblemente la composición farmacéutica de la invención se formula como solución, y esta solución como solución acuosa con un contenido en agua del 80% al 95% en peso de la solución y con una viscosidad entre 30 y 100 centipoises, preferiblemente entre 50 y 70 centipoises para obtener una consistencia con el triple objeto de permitir una fácil, total y homogénea distribución en la impregnación de la toallita; de conseguir una agradable suavidad en su aplicación: húmeda, untuosa pero no grasa similar a gel fluido; y de ser fácilmente retenida sobre la herida en que es aplicada.

La composición, de acuerdo con la invención, puede incluir también entre un 5% y un 15% de uno o más de otros agentes y/o excipientes conocidos por los expertos en el arte de las formulaciones farmacéuticas, preferiblemente seleccionados del grupo consistente en antimicrobianos, humectantes, solubilizantes, conservantes, quelantes y reguladores isotónicos que en conjunto proporcionen una solución final estable y transparente pero con cierta consistencia definida y tipificada por su intervalo de viscosidad.

Es posible incorporar también agentes colorantes o perfumantes, pero son preferidas las soluciones finales incoloras e inodoras.

También es posible la incorporación en la solución de agentes antisépticos conocidos en el arte de las composiciones farmacéuticas.

Los agentes antimicrobianos a utilizar en la composición pueden ser el triclosán, triclocarbán, ácido benzoico, ácido dehidroacético o derivados de éstos, como sus sales. Preferiblemente se utiliza el triclosán o el ácido dehidroacético a concentraciones inferiores al 0,1% p/p.

Como agentes humectantes son preferidos los etilenglicoles con más de dos átomos de carbono como el propilenglicol, el dipropilenglicol o polietilenglicoles en cantidades inferiores al 10% p/p.

Como solubilizantes son preferidos los polisorbatos y los ácidos carboxílicos etoxilados. Entre los polisorbatos son preferidos el polisorbato 20 y el polisorbato 40 a una concentración inferior entre el 0,5% y 2,0% p/p; y entre los ácidos carboxílicos etoxilados se prefieren los derivados del aceite de ricino, preferiblemente el PEG-36 y el PEG-40 a una concentración entre el 0,5% y el 4,0% p/p.

Como conservantes son preferidos los ésteres de parabenos o las imidazolilureas. Más preferiblemente el fenoxietanol y la etilhexilglicerina a una concentración inferior al 1,0% p/p.

El disolvente de la composición farmacéutica es el agua, preferiblemente el agua purificada a una concentración entre el 80% y el 90% p/p.

Como reguladores isotónicos se utiliza el cloruro sódico a una concentración inferior al 1,0% p/p.

## ES 2 362 587 B1

Como agentes quelantes son preferidos los derivados del EDTA y más concretamente las sales sódicas de éste a concentraciones inferiores al 0,10% p/p.

Las toallitas de un solo uso objeto de la invención se encierran, individualmente, dentro de un saquito o bolsa de envoltura que es formada mediante sellado previa intercalación de la toallita plegada. Preferiblemente con dos o más pliegues. El saquito o bolsa está formado por un complejo de capas comercializadas y conocidas en el arte, preferiblemente con las capas internas compuestas de hojas de aluminio revestidas de resina inerte.

### Ejemplos

A continuación se muestran distintas fórmulas a modo de ejemplos de la solución objeto de la invención, sin que se consideren limitantes de ésta.

<b>Fórmula 1</b>	<b>% p/p</b>
Triclosán	0,01-0,10
Propilenglicol	2,00-7,00
PEG-40	0,50-4,00
Fenoxietanol	0,05-0,90
Ácido hialurónico sal sódica de 1,3-2,0 millones de daltons	0,15
Ácido hialurónico sal sódica de 0,15-1,3 millones de daltons	0,10
Cloruro sódico	0,01-0,90
EDTA disódico	0,05-0,20
Tampón pH 5	3,00-10,00
Agua	c.s.p. 100

<b>Fórmula 2</b>	<b>% p/p</b>
Triclosán	0,01-0,10
Dipropilenglicol	3,00-10,00
Polisorbato 20	0,50-2,00
Fenoxietanol	0,05-0,90
Ácido hialurónico sal sódica de 1,3-2,0 millones de daltons	0,25
Ácido hialurónico sal sódica de 0,15-1,3 millones de daltons	0,20
EDTA disódico	0,05-0,20
Tampón pH 5	3,00-10,00
Agua	c.s.p. 100

<b>Fórmula 3</b>	<b>% p/p</b>
Acido dehidroacético	0,01-0,10
Dipropilenglicol	3,00-10,00
Ésteres de parabenos	0,10-0,30
Cloruro sódico	0,01-0,90
Ácido hialurónico sal sódica de 1,3-2,0 millones de daltons	0,10
Ácido hialurónico sal sódica de 0,15-1,3 millones de daltons	0,10
EDTA disódico	0,05-0,20
Tampón pH 5	3,00-10,00
Agua	c.s.p. 100

## ES 2 362 587 B1

Los estudios de estabilidad llevados a cabo sobre las propiedades organolépticas, propiedades físico-químicas (pH y viscosidad) y contenido en ácido hialurónico muestran estabilidad a largo plazo de la composición farmacéutica a granel, de la toallita impregnada con la composición farmacéutica en distintas condiciones de conservación: nevera, temperatura ambiente, 25°C y 40°C.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

# ES 2 362 587 B1

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Toallita impregnada con una composición farmacéutica, donde dicha composición comprende ácido hialurónico y/o por lo menos uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables como principio activo en forma de solución que impregna la toallita, donde el ácido hialurónico y/o por lo menos unos de sus derivados farmacéuticamente aceptables comprenden dos fracciones de diferentes pesos moleculares, **caracterizada** porque dicha composición comprende una combinación de dos fracciones de ácido hialurónico y/o derivados farmacéuticamente aceptables con las características siguientes:
- 10 - Ácido hialurónico de peso molecular >1,3 millones de daltons como agente filmógeno,
- Ácido hialurónico de peso molecular comprendido entre 0,15 y 1,3 millones de daltons como agente hidratante.
- 15 2. Toallita según la reivindicación 1, **caracterizada** porque por lo menos uno de dichos derivados farmacéuticamente aceptables es una sal sódica del ácido hialurónico.
3. Toallita según una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizada** porque la concentración en la composición de ácido hialurónico y/o de sus derivados farmacéuticamente aceptables, de cada una de las fracciones, está en el intervalo 0,05% a 0,5% por peso de la solución.
- 20 4. Toallita según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque el contenido total de ácido hialurónico y/o de sus derivados farmacéuticamente aceptables está en el intervalo 0,1% a 0,4% por peso de la solución, y preferiblemente entre el 0,2% y el 0,3%.
- 25 5. Toallita según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque el contenido acuoso estará comprendido entre el 80% y 95% por peso de la solución.
- 30 6. Toallita según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque la solución estará tamponada a un pH comprendido entre 5 y 6.
7. Toallita según la reivindicación 6, **caracterizada** porque como agentes tamponantes se utilizan sales orgánicas o inorgánicas disueltas en agua y ajustadas a pH con agentes alcalinizantes orgánicos o inorgánicos.
- 35 8. Toallita según una de las reivindicaciones 6 ó 7, **caracterizada** porque la composición comprende ácido acético, ácido fosfórico o ácido cítrico o sus sales como agente tamponante.
9. Toallita según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, **caracterizada** porque la composición comprende hidróxido sódico o hidróxido potásico como agente ajustador del pH.
- 40 10. Toallita según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** porque la viscosidad de la composición está comprendida entre 30 y 100 centipoises, preferiblemente entre 50 y 70 centipoises.
- 45 11. Toallita según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** porque la solución comprende uno o más agentes o excipientes seleccionados del grupo consistente en antimicrobianos, humectantes, solubilizantes, conservantes, quelantes y reguladores isotónicos.
- 50 12. Toallita según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada** porque está hecha a base de material soporte no tejido.
13. Toallita según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizada** porque el material no tejido está compuesto de viscosa 65%-poliéster 35%.
- 55 14. Toallita según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizada** porque está impregnada con la composición en una cantidad aproximada de 3 a 5 ml de solución, preferiblemente con aproximadamente 4 ml de solución.
15. Toallita según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizada** porque es de un solo uso.
- 60 16. Composición farmacéutica que comprende ácido hialurónico y/o por lo menos uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables como principio activo en forma de solución que impregna una toallita, donde el ácido hialurónico y/o por lo menos unos de sus derivados farmacéuticamente aceptables comprenden dos fracciones de diferentes pesos moleculares, **caracterizada** porque comprende una combinación de dos fracciones de ácido hialurónico y/o derivados farmacéuticamente aceptables con las características siguientes:
- 65 - Ácido hialurónico de peso molecular >1,3 millones de daltons como agente filmógeno,
- Ácido hialurónico de peso molecular comprendido entre 0,15 y 1,3 millones de daltons como agente hidratante.

## ES 2 362 587 B1

17. Composición según la reivindicación 16, **caracterizada** porque por lo menos uno de dichos derivados farmacéuticamente aceptables es una sal sódica del ácido hialurónico.

5 18. Composición según una de las reivindicaciones 16 ó 17, **caracterizada** porque la concentración de ácido hialurónico y/o de sus derivados farmacéuticamente aceptables, de cada una de las fracciones, está en el intervalo 0,05% a 0,5% por peso de la solución.

10 19. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, **caracterizada** porque el contenido total de ácido hialurónico y/o de sus derivados farmacéuticamente aceptables está en el intervalo 0,1% a 0,4% por peso de la solución, y preferiblemente entre el 0,2% y el 0,3%.

20. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, **caracterizada** porque el contenido acuoso estará comprendido entre el 80% y 95% por peso de la solución.

15 21. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, **caracterizada** porque la solución estará tamponada a un pH comprendido entre 5 y 6.

22. Composición según la reivindicación 21, **caracterizada** porque como agentes tamponantes se utilizan sales orgánicas o inorgánicas disueltas en agua y ajustadas a pH con agentes alcalinizantes orgánicos o inorgánicos.

20 23. Composición según una de las reivindicaciones 21 ó 22, **caracterizada** porque comprende ácido acético, ácido fosfórico o ácido cítrico o sus sales como agente tamponante.

25 24. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, **caracterizada** porque comprende hidróxido sódico o hidróxido potásico como agente ajustador del pH.

25. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 24, **caracterizada** porque la viscosidad está comprendida entre 30 y 100 centipoises, preferiblemente entre 50 y 70 centipoises.

30 26. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 25, **caracterizada** porque la solución comprende uno o más agentes o excipientes seleccionados del grupo consistente en antimicrobianos, humectantes, solubilizantes, conservantes, quelantes y reguladores isotónicos.

35 27. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 26, para la impregnación de una toallita para la curación de heridas cutáneas cerradas.

28. Uso según la reivindicación 27, **caracterizado** porque dicha toallita es de un solo uso.

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 200931270

②② Fecha de presentación de la solicitud: 24.12.2009

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/728** (01.01.2006)  
**A61L15/28** (01.01.2006)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2008003321 A2 (NOVOZYMES BIOPOLYMER) 10.01.2008, resumen; página 3; reivindicaciones 1,3,18,32.	1-30
X	WO 2004092222 A2 (CORNEAL INDUSTRIE) 28.10.2004, resumen; página 6; reivindicaciones 2,4,5.	1-30

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
25.01.2011

Examinador  
M. Ojanguren Fernández

Página  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61L

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 25.01.2011

#### Declaración

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 2,6-11,13-16,22-27 y 30	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1,3-5, 12, 17-21,28 y 29	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 2,6-11,13-16,22-27 y 30	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1,3-5,12,17-21,28 y 29	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

#### Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2008003321 A2 (NOVOZYMES BIOPOLYMER)	10.01.2008
D02	WO 2004092222 A2 (CORNEAL INDUSTRIE)	28.10.2004

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

El objeto de la presente invención es una toallita impregnada con una composición de ácido hialurónico dónde dicho ácido está en forma de dos fracciones con diferentes pesos moleculares. También se reivindica una composición que comprende dos fracciones de diferente peso molecular de ácido hialurónico. (Reivindicación 17).

El documento D1 divulga una composición que comprende distintas fracciones de ácido hialurónico con diferente peso molecular. Dicha composición puede usarse para impregnar cualquier tipo de artículo para el tratamiento de heridas como vendas, tiritas, apósitos, etc.

El documento D2 divulga una composición inyectable de fracciones de ácido hialurónico con diferente peso molecular. En concreto, una fracción tiene un peso molecular entre 10000 y 990000 daltons y la otra fracción tiene un peso molecular de entre 1100000 y 5000000 daltons (ver página 6, líneas 25-35).

Por lo tanto, a la vista del estado de la técnica, las reivindicaciones 1,3-5, 12, 17-21, 28 y 29 no son nuevas ni tienen actividad inventiva. (art. 6.1 y 8.1 LP).

En cuanto al resto de las reivindicaciones dependientes 2, 6-11, 13-16, 22-27 y 30 se considera que tienen novedad y actividad inventiva ya que en los documentos citados no hay sugerencias que dirijan al experto en la materia hacia la invención tal y como se define en dichas reivindicaciones. (art. 6.1 y 8.1 LP).