

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 629 283**

51) Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)
A61L 15/18 (2006.01)
D01F 1/10 (2006.01)
D01F 6/60 (2006.01)
A61F 13/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61B 18/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2012** **E 12305691 (3)**

97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017** **EP 2676662**

54) Título: **Composición polimérica que contiene cargas minerales, para mejorar la cicatrización de la piel**

45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.08.2017

73) Titular/es:

**RHODIA POLIAMIDA E ESPECIALIDADES LTDA
(100.0%)
Av. Maria Coelho Aguiar 215 Bloco B - 1º andar
Parte 1 - Jardim Sao Luiz
Sao Paulo - SP, BR**

72) Inventor/es:

**CORDEIRO BASTOS, TARCIS;
GORESCU, GABRIEL y
CANOVA, THOMAS GONZAGA**

74) Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 629 283 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

Composición polimérica que contiene cargas minerales, para mejorar la cicatrización de la piel

5 La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Cualquier divulgación que vaya más allá del alcance de dichas reivindicaciones está destinada únicamente a fines de ilustración.

10 La presente invención tiene por objeto una composición polimérica, así como hilos, fibras o filamentos, películas, artículos textiles y dispositivos médicos obtenidos a partir de esta composición, útiles para mejorar la cicatrización de la piel, concretamente a través de la estimulación del funcionamiento de los queratinocitos y de los fibroblastos, entre otros activando la síntesis de colágeno en la superficie de la piel lesionada.

15 La piel humana está constituida por tres tejidos superpuestos: la epidermis, el más externo, la dermis y la hipodermis, el más profundo.

La epidermis humana natural está compuesta principalmente por tres tipos de células, que son los queratinocitos, muy mayoritarios, los melanocitos y las células de Langerhans. Cada uno de estos tipos celulares contribuye mediante sus propias funciones al papel esencial desempeñado por la piel en el organismo.

20 La dermis proporciona un soporte sólido a la epidermis. También es su elemento abastecedor, ya que contiene una vascularización de la que carece la epidermis. Está constituida principalmente por fibroblastos y por una matriz extracelular compuesta, a su vez, por diferentes proteínas extracelulares, entre las cuales figuran concretamente las fibras de colágeno, la elastina y diferentes glucoproteínas.

25 La hipodermis, que se invagina en la dermis y está unida a la dermis subyacente mediante fibras de colágeno y de elastina, está constituida esencialmente por un tipo de células especializadas en la acumulación y el almacenamiento de grasas, los adipocitos. Es la reserva energética del organismo.

30 Los adipocitos son células maduras derivadas de un proceso de diferenciación de los fibroblastos en preadipocitos y adipocitos; este proceso se denomina adipogénesis y/o diferenciación adipocitaria.

35 El colágeno es la principal proteína de la matriz extracelular (ECM) y es la proteína más abundante en los mamíferos, comprendiendo el 25% de las proteínas totales y del 70% al 80% de la piel (peso seco). El colágeno actúa como un armazón («scaffold») estructural en los tejidos. La principal característica de todas las moléculas de colágeno es su rigidez, debida a la estructura de tres hebras helicoidales. Los tipos I, II y III del colágeno son los principales tipos de colágeno presentes en los tejidos conjuntivos y constituyen el 90% de todo el colágeno del cuerpo.

40 La biosíntesis del colágeno comienza en el retículo endoplasmático, en el que se sintetizan cadenas polipeptídicas. Estos polipéptidos pasan a través del retículo endoplasmático de los fibroblastos que sintetizan los residuos de prolina y de lisina, que son hidroxilados y glucosilados. Esto conlleva la conformación de los polipéptidos en forma de triple hélice, llamado el «procolágeno». Las moléculas de procolágeno pasan a continuación por el aparato de Golgi, en el que son encapsuladas en gránulos secretores y secretadas hacia el espacio extracelular en el tejido conjuntivo. A continuación, después de ser excretado, el procolágeno, bajo la acción de enzimas extracelulares, experimenta la escisión de los dominios no helicoidales, lo que da lugar a la molécula de colágeno. Las moléculas de colágeno se organizan a continuación espontáneamente en fibrillas. Finalmente, después de la acción de la enzima lisiloxidasas extracelular, las fibrillas forman espontáneamente el retículo.

50 La piel puede sufrir lesiones o heridas. La lesión puede ser de varios tipos, siendo por ejemplo resultado de un traumatismo mecánico (corte, contusión, laceración, arañazo, mordedura), térmico (quemadura), eléctrico (electrocución) o químico (quemadura).

También puede tratarse de heridas causadas, por ejemplo, por úlceras venosas (en las personas diabéticas, por ejemplo, o postrombóticas o vinculadas a una insuficiencia venosa crónica) o escaras.

55 El colágeno es un componente clave en la curación de las heridas, que es un proceso complejo, que puede dividirse en 5 fases:

60 1. Coagulación sanguínea (Hemostasis)

Los vasos sanguíneos son las estructuras más susceptibles de resultar dañadas en caso de herida. El primer objetivo del proceso de reparación del organismo consiste en detener la hemorragia. La agregación plaquetaria y la activación de la cascada de coagulación causan la coagulación de la sangre. Las plaquetas sanguíneas liberan gránulos aA, que liberan varios factores de crecimiento (FG) y citocinas, que "atraen" a diversas células inflamatorias (neutrófilos, eosinófilos y monocitos) hacia el sitio de la herida y desencadenan la fase inflamatoria.

2. Exudación/fase inflamatoria

Durante esta fase, la dilatación de los vasos situados cerca de la herida conlleva un flujo seroso, que causa un edema de la herida. Este líquido, llamado exudado, contiene diversas sustancias esenciales, como enzimas, anticuerpos y células inflamatorias, que son todas necesarias para el proceso de curación. Las células inflamatorias secretan las enzimas proteolíticas, concretamente los neutrófilos, los eosinófilos y los macrófagos. La acción de enzimas proteolíticas sobre los constituyentes macromoleculares de la ECM (tales como el colágeno) da lugar a numerosos péptidos (fragmentos de proteínas) durante la cicatrización de las heridas. Estos productos de degradación tienen un efecto quimiotáctico en el reclutamiento de otras células, tales como las células mononucleadas, los neutrófilos suplementarios y los macrófagos. Los macrófagos activados secretan TNF- α , que, entre otras cosas, induce a los macrófagos a producir IL-1 β . Estos compuestos (TNF- α e IL-1 β) son la clave de las citocinas proinflamatorias, que influyen directamente en la formación de colágeno en la herida estimulando la síntesis de colágeno por los fibroblastos. Las células inflamatorias secretan también factores de crecimiento que siguen estimulando la migración de los fibroblastos, de las células epiteliales y de las células endoteliales vasculares en la herida. En consecuencia, la celularidad de la herida aumenta.

3. Fase de granulación

La regeneración de las nuevas células para sustituir al tejido dañado predomina durante la fase de curación siguiente. El nuevo tejido se denomina tejido de granulación. Llena la herida por debajo y tiene un aspecto rojo vivo. La construcción del nuevo tejido es ejecutada por los fibroblastos (las células principales de las dermis) gracias a la síntesis de las fibras de colágeno que forman la matriz del tejido conjuntivo. Durante esta fase hay fibroblastos, células endoteliales vasculares y también queratinocitos. Las células endoteliales vasculares secretan diversos FG que favorecen la angiogénesis. La granulación se consigue mediante la vascularización de la ECM.

4. Fase de reepitelialización

Mientras que los nuevos vasos son responsables del transporte de las sustancias nutritivas hacia la zona regenerada, el tejido de granulación llena la herida y crea la base de la reepitelialización: la construcción de una nueva capa de piel. La reepitelialización de la herida completa el proceso de curación. Las células epiteliales se dividen y migran a partir de los bordes de la herida y la cierran. Una vez que el epitelio bajo la costra se ha renovado, la costra se desprende y el nuevo tejido epitelial rosado situado debajo se vuelve visible.

5. Fase de maduración

La fase de reepitelialización de la herida viene seguida por la fase de maduración, durante la cual las fibras de colágeno se reorganizan para dar más resistencia a la piel. Sin embargo, el nuevo tejido no es idéntico al tejido original, a veces es desigual y menos elástico. Además, son posibles variaciones de color importantes y, en hasta el 15% de las heridas, se puede observar la formación de una cicatriz hipertrófica. El proceso de remodelación del tejido cicatricial puede durar años.

Para proteger las heridas de los elementos exteriores durante la cicatrización, se conoce la utilización de apósitos.

Los tipos de apósitos existentes son numerosos y varían según la naturaleza de las heridas. Una de las formas más comunes de apósito es una compresa fina que se mantiene sobre la herida mediante un adhesivo. La película adhesiva semipermeable deja pasar el aire y el vapor de agua. Es muy flexible y puede utilizarse a la altura de las articulaciones, por ejemplo. Puede asociarse a una capa de gel de hidrocoloides, de alginatos o a un hidrogel, permitiendo una mejor hidratación de la herida y favoreciendo la cicatrización. El gel puede estar impregnado de ciertos productos, tales como antisépticos o corticoides, para limitar las infecciones o la inflamación de la herida.

Los apósitos emplean fibras, por ejemplo en forma de textil.

Pueden utilizarse una gran variedad de fibras para la producción de materias textiles para diversas aplicaciones, como por ejemplo ropa.

Para la producción de materias textiles, las fibras deben presentar ciertas propiedades, como por ejemplo tenacidad, elasticidad, hilabilidad, etc. No obstante, no todas las fibras están adaptadas a la fabricación de productos de uso médico.

En efecto, las fibras de uso médico deben presentar también propiedades tales como la no toxicidad, ser esterilizables, tener una buena biocompatibilidad, biodegradabilidad, una buena absorbabilidad, y tener un tacto suave. Por «textiles de uso médico» se entiende los dispositivos no implantables, implantables, extracorporales, los productos de salud y los productos de higiene. Se considera que los apósitos son dispositivos no implantables.

A pesar de los muchos productos actualmente presentes en el mercado, sigue existiendo una necesidad de proponer nuevas soluciones para favorecer la cicatrización de las heridas.

Uno de los objetivos de la presente invención es, por lo tanto, proponer un nuevo producto muy eficaz que permita mejorar el proceso de cicatrización de las heridas.

5 En el sector cosmético, la solicitud WO 2009/077834 describe artículos textiles a base de polímeros que contienen aditivos que tienen propiedades de emisión y/o de absorción en la región del infrarrojo, que permiten concretamente favorecer la eliminación de la celulitis. Estos aditivos se incorporan en composiciones poliméricas, concretamente a base de poliamida, que a continuación se hilan para constituir las fibras llamadas «activas» utilizables, por ejemplo, para diseñar artículos textiles que permitan reducir la celulitis.

10 Los documentos WIN-CHUN JAO Y OTROS ("Fabrication and characterization of electrospun silk fibroin/TiO₂ nanofibrous mats for wound dressings", POLYMERS FOR ADVANCED TECHNOLOGIES, vol. 23, no. 7, 27 de agosto de 2011 (2011-08-27), páginas 1066-1076, el textil de turmalina ("Sell tourmaline shoulder brace", ec21, 31 de marzo de 2012 (2012-03-31), Extraído de Internet: URL:http://www.ec21.com/offer_detail/Sell_tourmaline_shoulder_brace--12835405.html, [extraído el 2012-11-21]), US 2010/292624, WO 94/29499, FR 2 908 313, FR 2 756 742, WO 2012/069902 describen materiales que comprenden una carga mineral.

20 Después de largas investigaciones, los inventores han descubierto que una composición polimérica particular, que contiene una dispersión de cargas minerales que presentan una capacidad de emisión y/o absorción de radiaciones infrarrojas en el intervalo de longitud de onda situado entre 2 µm y 20 µm permite mejorar la cicatrización de la piel, concretamente mediante la activación de la síntesis de colágeno.

25 La composición, según la presente invención, permite también aumentar la proliferación de los fibroblastos y de los queratinocitos, así como su migración.

En particular, la composición según la presente invención permite mejorar tanto el proceso (concretamente, la velocidad y la eficacia) de la cicatrización como la calidad de ésta.

30 Más exactamente, la presente invención se refiere a una composición polimérica, tal como se define en la reivindicación 1, que comprende una matriz polimérica y cargas minerales que están dispersadas uniformemente en la matriz polimérica y tienen propiedades de absorción y/o de emisión en la región del infrarrojo lejano que varía entre 2 µm y 20 µm, para su utilización para mejorar la cicatrización de la piel.

35 La composición según la presente invención puede presentarse ventajosamente en forma de hilos, fibras o filamentos, los cuales pueden estar, en particular, contenidos en un artículo textil, tal como por ejemplo un tejido, un tricotado o un no tejido.

La composición según la presente invención también puede presentarse en forme de película.

40 La presente invención emplea una composición que comprende una matriz polimérica, ésteres de celulosa, tales como acetato de celulosa, propionato de celulosa, rayón, viscosa y polímeros de la misma familia, polímeros y copolímeros acrílicos, poliamidas, polihexametileno adipamida (PA66) o policaproamida (PA6), o sus copolímeros en cualquier proporción, o también mezclas entre cualesquiera polímeros mencionados anteriormente.

45 Según una realización preferente, la matriz polimérica es a base de poliamida, seleccionada entre poliamida 6, poliamida 66 y los copolímeros de poliamida 6/poliamida 66 en cualquier proporción.

50 La composición según la presente invención comprende cargas minerales que tienen propiedades de absorción y/o de emisión en la región del infrarrojo lejano que varía entre 2 y 20 µm. Preferentemente, las cargas minerales tienen propiedades de absorción y/o de emisión en la región del infrarrojo lejano que varía entre 3 y 20 µm, y aún más preferentemente entre 3 y 15 µm.

55 Según la presente invención, las cargas minerales están dispersadas uniformemente en la matriz polimérica. Por «uniformemente dispersadas» se entiende que las cargas minerales están incorporadas de manera homogénea dentro del mismo polímero. En particular, las partículas están atrapadas en la composición de polímero. No se trata, por lo tanto, de cargas minerales depositadas sobre el polímero, por ejemplo en forma de revestimiento en la superficie del polímero («coating»).

60 Dicha dispersión uniforme puede obtenerse incorporando la carga o cargas minerales en el polímero durante la síntesis de este último. Una realización consiste en preparar una o varias suspensiones de cargas minerales, estabilizadas mediante tensioactivos. La suspensión o suspensiones se añaden a continuación durante la síntesis del polímero.

65 También se pueden incorporar dichas cargas mediante el mezclado de éstas con el polímero fundido, ya sea directamente o por medio de un concentrado de partículas en forma de mezcla maestra («masterbatch»), pudiendo

diluirse ésta posteriormente en concentraciones predeterminadas en la masa polimérica. Esta incorporación en el polímero fundido puede efectuarse ventajosamente en el momento de la conformación de la composición polimérica, por ejemplo en el momento de la extrusión de la composición polimérica.

5 Gracias a dichos procedimientos, pueden obtenerse composiciones de polímero, según la presente invención, que contienen la carga o cargas minerales de forma uniformemente dispersada en la matriz de polímero.

10 Según la presente invención, la composición comprende cargas minerales que tienen propiedades de absorción y/o de emisión en la región del infrarrojo lejano que varía entre 2 y 20 μm , es decir que, como mínimo, tres tipos de cargas minerales que tienen dichas propiedades están presentes en dicha composición.

Las cargas minerales se seleccionan entre óxidos, sulfatos, carbonatos, fosfatos y silicatos.

15 Preferentemente, el óxido se selecciona entre el dióxido de titanio, el dióxido de silicio y el óxido de magnesio.

El sulfato puede seleccionarse entre sulfatos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, preferentemente entre el sulfato de bario, el sulfato de calcio y el sulfato de estroncio.

20 El carbonato se selecciona ventajosamente entre el carbonato de calcio o de sodio.

Preferentemente, el silicato se selecciona entre la actinolita, la turmalina, la serpentina y el caolín.

El fosfato puede seleccionarse entre los fosfatos de zirconio, la apatita o sus mezclas.

25 Según una realización ventajosa de la presente invención, las cargas minerales se seleccionan entre óxidos, sulfatos, carbonatos, fosfatos y silicatos.

La composición de la presente invención contiene, como mínimo, tres cargas minerales de tipos diferentes, seleccionados entre los siguientes tipos: óxidos, sulfatos y silicatos.

30 Otras cargas pueden ser carbonatos, fosfatos.

Según una realización de la presente invención, la composición de la presente invención contiene tres cargas minerales diferentes, siendo las tres cargas un óxido, un sulfato y un silicato.

35 Según una realización ventajosa de la presente invención, la composición polimérica contiene, como mínimo, tres cargas minerales seleccionadas entre el dióxido de titanio, un sulfato de metal alcalino o alcalinotérreo y un silicato, y preferentemente entre el dióxido de titanio, el sulfato de bario y la turmalina.

40 De forma particularmente preferente, la composición de la presente invención comprende tres cargas minerales de tipos diferentes. La asociación de las tres cargas minerales es preferentemente la asociación dióxido de titanio/sulfato de metal alcalinotérreo/silicato; preferentemente, la asociación dióxido de titanio/sulfato de bario/turmalina.

45 En este caso, la proporción en peso de las tres cargas minerales está, preferentemente, comprendida entre 80:10:10 y 10:30:60, y más específicamente es una proporción de 50:25:25.

50 Según una realización de la presente invención, la proporción en peso de la asociación de cargas minerales con respecto al peso total de la composición polimérica (matriz + cargas) es superior o igual al 1,0%, preferentemente superior o igual al 1,5% y aún más preferentemente superior o igual al 2,5%.

55 Preferentemente, la proporción en peso de la asociación de cargas minerales con respecto al peso total de la composición polimérica es inferior o igual al 9%, preferentemente inferior o igual al 6%, ventajosamente inferior o igual al 4,5%.

Las cargas minerales, según la presente invención, se presentan en forma de partículas, que presentan ventajosamente un tamaño medio en volumen inferior o igual a 2 μm , medido según el método de análisis granulométrico por difracción láser (utilizando, por ejemplo, granulómetros MALVERN o CILAS).

60 Una manera ventajosa de proceder consiste en suspender las partículas en agua y determinar su granulometría por difracción láser empleando el método descrito en la norma ISO 13320:2009.

65 Es preferente que las cargas minerales utilizadas en la presente invención presenten un tamaño de partículas que no sea ni muy pequeño, para prevenir cualquier riesgo de que las partículas puedan salir de la matriz polimérica, introducirse en las heridas y penetrar en el cuerpo humano o dispersarse en el entorno, ni demasiado grande, lo que haría más difícil la incorporación de las partículas en la matriz polimérica y haría al material más abrasivo en

contacto con la piel, lo que podría mostrarse perjudicial para el proceso de cicatrización.

De este modo, las cargas minerales, según la presente invención, se presentan en forma de partículas que presentan ventajosamente un tamaño medio en volumen, medido según el método de análisis granulométrico por difracción láser, que varía entre 0,1 y 2 μm , y más preferentemente entre 0,2 y 1,5 μm .

Las cargas minerales presentan ventajosamente una distribución granulométrica con un 99% en volumen de las partículas teniendo un tamaño inferior a 1,0 μm , preferentemente un 90% en volumen de las partículas teniendo un tamaño inferior a 0,5 μm . La distribución granulométrica también se mide mediante el método de análisis granulométrico por difracción láser (utilizando, por ejemplo, granulómetros MALVERN o CILAS).

Cuando la composición, según la presente invención, se presenta en forma de hilos, fibras o filamentos, la relación entre el tamaño de partículas de las cargas minerales y el diámetro del filamento se optimiza ventajosamente para evitar los problemas descritos anteriormente.

De este modo, la relación entre el diámetro medio equivalente de los filamentos, según la presente invención, y el tamaño medio en volumen de las cargas minerales, medido según el método de análisis granulométrico por difracción láser, es ventajosamente superior o igual a 10. Esta relación entre el diámetro medio equivalente de los filamentos y el tamaño medio en volumen de las cargas minerales es, preferentemente, inferior o igual a 200.

El diámetro medio equivalente de los filamentos se mide ventajosamente por microscopía óptica.

Los hilos, fibras o filamentos según la presente invención se caracterizan por que los filamentos presentan preferentemente una masa lineal (o título) que varía entre 0,2 y 20 dtex, ventajosamente entre 0,5 y 8 dtex, y aún más preferentemente entre 0,5 y 3,5 dtex.

El título de los filamentos puede variar según la aplicación seleccionada. En efecto, para una aplicación de tipo «apósito», los filamentos presentan ventajosamente un título que varía entre 0,5 y 1,5 dtex, mientras que para aplicaciones para prendas de compresión del tipo «postoperatorias», los filamentos pueden presentar un título que varía entre 2 y 8 dtex.

Los filamentos según la presente invención presentan, preferentemente, un diámetro medio equivalente que varía entre 4 y 50 μm , preferentemente entre 6 y 30 μm .

De este modo, de manera particularmente preferente, cuando el diámetro medio del filamento varía entre 4 y 20 μm , las cargas minerales se presentan en forma de partículas que presentan un tamaño medio en volumen, medido según el método de análisis granulométrico por difracción láser, que varía entre 0,1 μm y 0,4 μm , y más preferentemente entre 0,2 μm y 0,4 μm .

También, cuando el diámetro medio del filamento varía entre 20 y 50 μm , las cargas minerales se presentan ventajosamente en forma de partículas que presentan un tamaño medio en volumen, medido según el método de análisis granulométrico por difracción láser, que varía entre 0,25 μm y 2 μm , y más preferentemente entre 1 y 2 μm .

La composición según la presente invención también puede encontrarse en forma de película. Las películas, según la presente invención, pueden prepararse mediante procesos clásicos, por ejemplo mediante soplado o colado en forma de lámina fina de la composición polimérica. Es posible emplear dispositivos de extrusión clásicos y aplicar cualquier postratamiento apropiado (por ejemplo, humidificación, recocido).

Como se ha explicado anteriormente, las cargas minerales pueden incorporarse en la matriz polimérica durante la fase de síntesis del polímero, o durante su fase de conformación, mediante mezcla bien directa o bien por medio de un concentrado de partículas en forma de mezcla maestra («masterbatch»), que puede diluirse posteriormente en concentraciones predeterminadas en la masa polimérica durante la fase de conformación.

La composición polimérica, según la presente invención, presenta preferentemente un número de picos de absorción de radiaciones infrarrojas superior a 10 en los diez intervalos de frecuencia siguientes: 3,00 +/- 0,30 μm , 6,20 +/- 0,50 μm , 8,00 +/- 0,25 μm , 8,50 +/- 0,25 μm , 9,00 +/- 0,25 μm , 9,50 +/- 0,25 μm , 10,00 +/- 0,25 μm , 10,50 +/- 0,25 μm , 11,00 +/- 0,25 μm , 14,60 +/- 2,10 μm , estando presente, como mínimo, 1 pico en, como mínimo, 7 de estos diez intervalos de frecuencia.

El espectro de absorción de radiaciones infrarrojas puede determinarse mediante cualquier método conocido por el experto en la materia. Un método posible es la utilización de un aparato Bruker Equinox 55, con una resolución de 4 cm^{-1} . En este caso el espectro obtenido está en forma ATR («Attenuated Total Reflectance»), utilizando un cristal ZnSe.

La composición según la presente invención puede presentar ventajosamente funcionalidades suplementarias, diferentes de la funcionalidad de emisión/absorción en el infrarrojo lejano (FIR). Puede tratarse concretamente de

una o más de las siguientes funcionalidades:

- 5 - regulación de la humedad,
- protección contra los microbios,
- hidrofilia/hidrofobia
- capacidad de absorción/capilaridad,
- antiolores,
- antifúngico,
- 10 - insectífugo,
- protección contra los UV,
- antimanchas.

Estas funcionalidades suplementarias pueden ser aportadas por aditivos/activos, añadidos a la composición, según la presente invención.

15 El procedimiento para obtener fibras según la presente invención puede consistir en preparar una o varias suspensiones de cargas minerales, como por ejemplo un silicato, dióxido de titanio y un sulfato de metal alcalino o alcalinotérreo, estabilizadas mediante tensioactivos. La suspensión o suspensiones se añaden a continuación a la síntesis de la poliamida. Una alternativa es introducir una parte de las cargas minerales, conformada previamente como una *masterbatch* en el polímero fundido en el momento del hilado. La poliamida obtenida se enfría, se corta y se refunde antes de pasar a través de una extrusora para formar el hilo.

20 Gracias a este procedimiento, por ejemplo, los hilos, fibras o filamentos de poliamida, según la presente invención, están constituidos por una composición polimérica que contiene las cargas minerales de forma uniformemente dispersada en la matriz de polímero.

25 En el caso de fibras obtenidas mediante hilado en estado fundido, las cargas minerales pueden introducirse en el polímero fundido por medio de un dispositivo de mezcla, por ejemplo, antes de un dispositivo de hilado. Mediante el hilado de la composición de polímero aditivada, se pueden obtener hilos multifilamentosos continuos, monofilamentos, fibras cortas o largas, o sus mezclas. Se denominará «hilos» al conjunto de hilos, fibras y filamentos que pueden obtenerse mediante hilado. Los hilos obtenidos a partir de las composiciones poliméricas cargadas presentadas anteriormente pueden someterse a cualquier tratamiento textil conocido por el experto en la materia, tales como extrusión, estiramiento, texturización, coloración, acabado, etc.

30 Como se ha expuesto anteriormente, los hilos, fibras o filamentos obtenidos a partir de la composición según la presente invención permiten, concretamente, preparar artículos textiles, que son eficaces para mejorar la cicatrización de la piel.

35 Pueden obtenerse dichos artículos textiles a partir de un solo tipo de hilos, fibras o filamentos constituidos por la composición según la presente invención, o a partir de una mezcla de hilos, fibras o filamentos constituidos por la composición según la presente invención con hilos, fibras o filamentos diferentes de los de la presente invención. Los hilos, fibras o filamentos diferentes de los de la presente invención pueden presentar ventajosamente funcionalidades diferentes y/o complementarias a la funcionalidad de emisión/absorción en el infrarrojo lejano (FIR). Puede tratarse, concretamente, de hilos, fibras o filamentos con una o más de las siguientes funcionalidades:

- 40 - regulación de la humedad,
- protección antimicrobiana,
- hidrofobia o hidrofilia,
- capacidad de absorción de agua/capilaridad,
- 45 - antiolores,
- antifúngico,
- insectífugo,
- protección contra los UV,
- antiadherente.

50 Estas funcionalidades pueden ser aportadas por aditivos/activos, añadidos a los hilos, fibras o filamentos diferentes de los de la presente invención durante su preparación.

55 Por «artículo textil», se entiende concretamente un tejido, un tricotado o un no tejido.

60 El artículo textil se fabrica mediante técnicas conocidas utilizando los hilos, fibras o filamentos constituidos por la composición de la presente invención como materia prima, y opcionalmente otros hilos, fibras o filamentos naturales (por ejemplo, el algodón) o sintéticos (por ejemplo, la viscosa). Estos hilos, fibras o filamentos adicionales pueden tener concretamente una buena higroscopia, lo que puede ser ventajoso en la aplicación.

65 Según una realización particularmente ventajosa, el artículo textil se presenta en forma de vendaje o de prenda,

como por ejemplo unas bermudas, una camiseta, unas medias, un pantalón, una media de contención o una prenda de compresión postoperatoria (del tipo de las utilizadas en cirugía clásica o estética).

5 Sea cual sea su forma, la composición según la presente invención puede estar contenida en un dispositivo médico no implantable.

Concretamente, los hilos, fibras o filamentos (opcionalmente incorporados en un artículo textil), las películas preparadas a partir de la composición según la presente invención permiten preparar dispositivos médicos no implantables, que son útiles para mejorar la cicatrización de la piel.

10 El dispositivo médico no implantable es concretamente un apósito o un hilo de sutura. El apósito puede ser una gasa, un apósito adhesivo, un emplaste, un vendaje, tal como un vendaje de compresión o un vendaje absorbente, una cinta adhesiva o un soporte tisular «scaffold».

15 El dispositivo médico no implantable, según la presente invención, puede comprender, por ejemplo, los hilos, fibras o filamentos obtenidos a partir de la composición según la presente invención, por ejemplo en forma de artículos textiles, tales como gasas. También puede tratarse de una combinación de los hilos, fibras, filamentos o artículos textiles de la presente invención con otras bases textiles (por ejemplo, fieltros no tejidos o mallas) o con plásticos.

20 El dispositivo médico no implantable también puede comprender una combinación de hilos, fibras, filamentos, artículos textiles y combinaciones de estos con otras bases textiles o plásticos:

- con otras fibras, tales como fibras de alginato, de quitosano, de quitina, o de colágeno... y/o
- con medicamentos para mejorar o acelerar el proceso de curación de las heridas.

25 La interacción entre la composición polimérica, según la presente invención, y la piel mejora la cicatrización de la piel lesionada, concretamente estimulando la síntesis de colágeno.

30 La lesión puede ser de varios tipos, tratándose, por ejemplo, del resultado de un traumatismo mecánico (corte, contusión, laceración, arañazo, mordedura), térmico (quemadura), eléctrico (electrocución) o químico (quemadura).

La composición, según la presente invención, es útil para mejorar la cicatrización de la piel. Preferentemente, se aplica contra la parte lesionada de la piel, que opcionalmente se desinfecta previamente.

35 La aplicación recomendada podrá variar entre varias horas y varios días según la gravedad, el tipo y la profundidad de la lesión.

40 Según la presente invención, y de forma particularmente ventajosa, la composición según la presente invención (concretamente los hilos, fibras, filamentos, la película, el artículo textil o el dispositivo médico no implantable) puede esterilizarse antes de su utilización.

De forma sorprendente, la presente invención permite obtener una gran eficacia en la cicatrización.

45 Los hilos, fibras o filamentos, y las películas obtenidas a partir de la composición, según la presente invención, presentan además la ventaja de presentar una alta resistencia a los lavados/limpiezas (es decir, una buena remanencia de su eficacia sobre la cicatrización) gracias a la incorporación de cargas minerales en la matriz polimérica.

50 A continuación se proporcionan ejemplos de realización de la presente invención. Estos ejemplos se proporcionan a título ilustrativo y sin carácter limitante.

EJEMPLOS

55 1. Realización de la composición polimérica

Se prepara una mezcla maestra (*masterbatch*) de poliamida 66 incorporando un 20% en peso de cargas minerales emisoras de infrarrojo en forma de polvo en poliamida 66 de viscosidad relativa (VR) 43, medida en una solución de ácido fórmico al 90% en agua.

60 La mezcla maestra obtenida de este modo se extruye, se enfría y se granula.

Los gránulos obtenidos de este modo se refunden y a continuación se introducen durante el hilado en poliamida 66 fundida de viscosidad relativa (VR) 43, medida en una solución de ácido fórmico al 90% en agua, en una proporción que permite obtener la cantidad deseada de cargas minerales en la matriz de polímero.

65

2. Hilado del polímero y realización del tejido

5 La composición polimérica fundida obtenida se hila a una temperatura de entre 280°C y 300°C (medida en la boquilla), se enfría al aire (20°C, humedad relativa del 65%) y se enrolla a una velocidad de 4.200 m/min para obtener un hilo continuo multifilamentoso. El hilo multifilamentoso formado por 68 filamentos de sección circular se texturizó posteriormente. El título del filamento en el producto acabado es de 1,2 dtex.

10 En el ejemplo de la presente invención, se realizó un hilo de poliamida 66 que contenía el 1,5% en peso de TiO₂ de tamaño medio en volumen de partícula de 0,3 µm, el 0,5% en peso de BaSO₄ de tamaño medio en volumen de partícula de 0,25 µm y el 0,2% en peso de turmalina de tamaño medio en volumen de partícula de 0,3 µm.

El hilo obtenido de este modo se transforma a continuación en tricotados mediante la utilización de una tricotosa circular.

15 A título comparativo, también se realizó un hilo multifilamentoso a partir de una poliamida 66 virgen (que contiene únicamente el 1,5% en peso de TiO₂ de tamaño medio en volumen de partícula de 0,3 µm) de viscosidad relativa (VR) 43, medida en una solución de ácido fórmico al 90% en agua. El hilo comparativo está también formado por 68 filamentos de sección circular y se texturizó posteriormente. El título del filamento en el producto acabado es de 1,2 dtex.

20 El hilo obtenido de este modo también se transforma en tricotados mediante la utilización de la misma tricotosa circular.

25 A continuación se confeccionaron bermudas a partir de dichos tricotados. Las bermudas tienen una densidad de superficie de 305 g/m² y contienen un 12% de elastano. Estos artículos se utilizaron a continuación para evaluar el rendimiento en la aplicación prevista (véase las pruebas in vivo a continuación).

3. Pruebas in vitro:

30 Para evaluar el efecto debido a la presencia del tejido, según la presente invención, sobre la síntesis de colágeno, se utilizó una metodología in vitro que se ha descrito en la bibliografía (Carlson, MA, Longaker, MT. Wound Repair and Regeneration,. 12(2): 134-47, marzo-abril de 2004) y validada por los especialistas en el sector. Esta metodología consiste en utilizar la matriz de colágeno poblada de fibroblastos (MCFP) como modelo experimental de curación in vitro, ya que esto da una estimación razonable de la cicatrización de la herida durante las fases establecidas del tejido de granulación.

40 Según el modelo MCFP, se añade una solución de colágeno de tipo I y de fibroblastos primarios a un cultivo celular. Esta solución polimeriza a pH fisiológico y a una temperatura de 37°C, dando lugar a un gel, y a continuación se añade el medio suplementado con factores de crecimiento o suero.

Los fibroblastos se obtuvieron a partir de la piel normal de 5 voluntarios. La evaluación de las muestras de fibroblastos de cada voluntario se efectuó 8 veces. Los resultados proporcionados a continuación son una media de estas evaluaciones.

45 Los fibroblastos se mantuvieron en condiciones definidas de temperatura y de saturación de oxígeno (37°C y el 5% de CO₂) durante 7 días.

50 Se construyó el mismo modelo en presencia de la luz exterior. Después de siete días de cultivo, las placas de Petri se fotografiaron con ayuda del software UTSCSA Image Tool for Windows, versión 3, y se midió la superficie de cada gel, lo que permitió calcular el nivel de contracción del gel.

55 El método descrito anteriormente permite observar el nivel de contracción del gel, lo que permite evaluar la actividad de síntesis del colágeno por los fibroblastos. En efecto, cuanto mayor es la contracción del gel, mayor es la síntesis de colágeno.

Los resultados de contracción del gel después de 7 días se describen en la siguiente tabla 1.

Tabla 1: Aumento de la contracción del gel después de 7 días.

Tejido utilizado	Aumento de la contracción (con respecto a una contracción sin tejido)
Tejido del ejemplo 1	+ 21%
Tejido comparativo	+ 1%

60 Conclusión: se constata que la tasa de contracción del gel, cuando está en contacto con el tejido de la presente invención, es claramente superior a la observada con el tejido comparativo. De este modo, la síntesis de colágeno

ha aumentado significativamente en presencia del tejido de la presente invención.

4. Pruebas in vivo:

5 Para evaluar la síntesis de colágeno in vivo, se llevó a cabo un estudio con un grupo de 15 mujeres voluntarias que llevaron bermudas compuestas con el hilo de la presente invención en una pernera y un hilo de poliamida comparativo en la otra pernera.

Las bermudas están en contacto directo con la piel.

10 Después de 60 días consecutivos de utilización de las bermudas a razón de 6 horas al día, se llevó a cabo una evaluación de la cantidad de colágeno de tipo I (el más presente en la piel) en la piel. Los resultados proporcionados a continuación son una media de estas evaluaciones.

15 La piel humana presenta un nivel máximo de excitación de la fluorescencia a la longitud de onda de 295 nm y de emisión de fluorescencia a 360 nm. Esta fluorescencia es atribuida a la cadena lateral aromática del aminoácido triptófano, presente en las estructuras proteicas de la piel. Otro máximo de excitación se observa a la longitud de onda de 340 nm y a una emisión de fluorescencia a 400 nm. Este otro máximo se atribuye a los enlaces cruzados del colágeno de tipo I.

20 El método seleccionado es la medida por espectroscopía de fluorescencia que permite cuantificar la presencia de colágeno de tipo I en la piel, comparando la cantidad de triptófano (referencia medida a 360 nm) con la cantidad de los enlaces cruzados de colágeno (medida a 400 nm).

25 La intensidad de la señal del triptófano en el espectro de excitación a 295 nm está estrechamente relacionada con la proliferación celular. Una reducción de la intensidad de la señal a 295 nm indica una reducción de la proliferación epidérmica asociada al envejecimiento de la piel.

30 El envejecimiento interno (intrínseco) de la piel presenta una reducción de entre el 10 y el 20% de la señal de triptófano y de colágeno de tipo I cada 10 años.

Teniendo en cuenta la corta duración de la prueba, la señal de triptófano se consideró como una referencia interna prácticamente constante durante el estudio.

35 La relación entre las intensidades de las señales a 340 nm y 295 nm (I_{340}/I_{295}) indica el aumento del número de enlaces cruzados de colágeno de tipo I, que resultan del aumento de la síntesis de esta molécula.

Los resultados de la cuantificación de la síntesis de colágeno se encuentran en la siguiente tabla 2.

40

Tabla 2: Aumento del colágeno (%).

Muestra	Aumento después de 60 días
Tejido del ejemplo 1	5,9%
Tejido comparativo	0,9%

La prueba estadística muestra que existe una diferencia estadísticamente significativa entre el tejido, según la presente invención, y el tejido comparativo desde el punto de vista del aumento de la síntesis de colágeno in vivo. ($p < 0,0001$).

45

Las dos pruebas in vitro e in vivo anteriores confirman que el contacto del hilo aditivado, según la presente invención, con la piel permite observar un aumento significativo de la síntesis de colágeno.

50 Como ya ha sido admitido comúnmente por la comunidad científica, la síntesis de colágeno desempeña un papel importante en el procedimiento de cicatrización de la piel y el aumento de su síntesis contribuye de forma significativa a la calidad y a la velocidad de la cicatrización.

REIVINDICACIONES

1. Composición polimérica que comprende:

- 5 - una matriz polimérica seleccionada entre el grupo que comprende poliésteres, poliolefinas, polímeros a base de éster de celulosa, polímeros y copolímeros acrílicos, poliamidas, sus copolímeros o mezclas, y
 - como mínimo, tres cargas minerales de tipos diferentes seleccionados entre los siguientes tipos: óxidos, sulfatos y silicatos, dispersadas uniformemente en la matriz polimérica, que tienen propiedades de absorción y/o de emisión en la región del infrarrojo lejano que varía entre 2 μm y 20 μm ,
 10 para su utilización para mejorar la cicatrización de la piel.

2. Composición, según la reivindicación 1, **caracterizada por que** la matriz polimérica es a base de poliamida, seleccionada entre poliamida 6, poliamida 66 y los copolímeros de poliamida 6/poliamida 66 en cualquier proporción.

3. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** contiene tres cargas minerales de tipos diferentes, siendo las tres cargas un óxido, un sulfato y un silicato, y preferentemente la asociación dióxido de titanio/sulfato de metal alcalinotérreo/silicato.

4. Composición, según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** las cargas minerales se encuentran en forma de partículas que presentan un tamaño medio en volumen, medido según el método de análisis granulométrico por difracción láser, inferior o igual a 2 μm , preferentemente comprendido entre 0,1 y 2 μm , y más preferentemente entre 0,2 y 1,5 μm .

5. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** la proporción en peso de cargas minerales con respecto al peso total de la composición polimérica es superior o igual al 1,0%, preferentemente superior o igual al 1,5% y aún más preferentemente superior o igual al 2,5%.

6. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** la proporción en peso de cargas minerales con respecto al peso total de la composición polimérica es inferior o igual al 9%, preferentemente inferior o igual al 6%, y aún más preferentemente inferior o igual al 4,5%.

7. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** se presenta en forma de hilos, fibras o filamentos.

8. Composición, según la reivindicación 7, **caracterizada por que** los filamentos presentan una masa lineal comprendida entre 0,2 y 20 dtex, preferentemente entre 0,5 y 8 dtex, y aún más preferentemente entre 0,5 y 3,5 dtex.

9. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, **caracterizada por que** los hilos, fibras o filamentos están contenidos en un artículo textil, tal como por ejemplo un tejido, un tricotado o un no tejido.

10. Composición, según la reivindicación anterior, **caracterizada por que** el artículo textil es un vendaje o una prenda.

11. Composición, según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada por que** se presenta en forma de película.

12. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** está contenida en un dispositivo médico no implantable, tal como un apósito o un hilo de sutura.