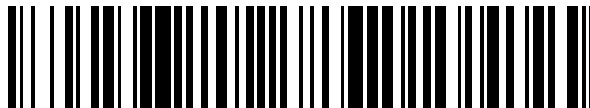


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 039**

51 Int. Cl.:

A61L 31/04	(2006.01)
A61L 27/20	(2006.01)
A61L 27/26	(2006.01)
A61L 27/60	(2006.01)
A61L 15/28	(2006.01)
A61L 15/22	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2009 PCT/EP2009/059535**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2010 WO10012653**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2009 E 09781012 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2318062**

54 Título: **Nuevos biomateriales, su preparación por electrohilado y su uso en el campo biomédico y quirúrgico**

30 Prioridad:

29.07.2008 IT FI20080143

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

17.08.2017

73 Titular/es:

**ANIKA THERAPEUTICS S.R.L. (100.0%)
Corso Stati Uniti 4/U
35127 Padova, IT**

72 Inventor/es:

**BELLINI, DAVIDE;
CALLEGARO, LANFRANCO;
ASTIER, MARIE y
GIUSTI, FABIO**

74 Agente/Representante:

RUO , Alessandro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 630 039 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

Nuevos biomateriales, su preparación por electrohilado y su uso en el campo biomédico y quirúrgico.

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere al campo de biomateriales producidos para uso biomédico, en particular de tela no tejida, en los que se utilizan fibras obtenibles por la técnica de electrohilado.

10 Estado de la técnica

[0002] Como se sabe, el ácido hialurónico (HA) es un heteropolisacárido compuesto por residuos alternos de ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina.

15 **[0003]** Se trata de un polímero de cadena lineal con un peso molecular que puede variar entre 50.000 y 13×10^6 Da, de acuerdo con la fuente que se obtiene a partir de los métodos de preparación utilizados.

[0004] Se encuentra en la naturaleza en los geles pericelulares, en la sustancia fundamental del tejido conectivo de los organismos vertebrados (de los cuales es uno de los componentes principales), en el humor vítreo y en el cordón umbilical.

25 **[0005]** El ácido hialurónico es una de las principales moléculas que constituyen la matriz cartilaginosa, pero también representa el componente no proteico principal del líquido sinovial. Al ser una molécula viscoelástica altamente hidrófila, imparte propiedades lubricantes al líquido sinovial y por estas razones, durante más de 30 años el HA se ha utilizado en la patología de la osteoartritis, especialmente para tratar el dolor asociado con la misma (Ghosh P. et al., Semin Arthritis Rheum, 2002, 32: 10-37).

30 **[0006]** De hecho, a un nivel articular, el ácido hialurónico contenido en el líquido sinovial también sirve como lubricante viscoso durante movimientos lentos mientras que durante movimientos rápidos, con sus propiedades elásticas, absorbe cualquier trauma o microtrauma que pueda afectar a la articulación; en situaciones patológicas, tanto la concentración de HA como su peso molecular medio disminuyen considerablemente, alterando las características fisiológicas del líquido sinovial.

35 **[0007]** También se ha demostrado que el HA desempeña un papel fundamental en el proceso de cicatrización del tejido tanto desde el punto de vista estructural (en la organización de la matriz extracelular y en el control de su hidratación) como una sustancia estimulante para un gran número de procesos en los que interviene directa o indirectamente (coagulación, actividad fagocitaria, proliferación de fibroblastos, neovascularización, reepitelización, etc.) (Weigel P. et al., J Theoretical Biol, 1986:219-234; Abatangelo G. et al., J Surg Res, 1983, 35:410-416; Goa K. et al., Drugs, 1994, 47:536-566).

40 **[0008]** Tales propiedades ampliamente reconocidas se han utilizado durante mucho tiempo para preparar apósitos usados para tratar heridas, úlceras y heridas de piel de diversos orígenes.

45 **[0009]** Por lo tanto, el HA desempeña un papel importante en el organismo biológico tanto como soporte estructural y mecánico de tejidos, como componente activo en la fisiología de células tisulares, tales como piel, tendones, músculos y cartílagos.

50 **[0010]** Los ésteres de ácido hialurónico son, entre los derivados de HA, particularmente importantes en el proceso de formación de nuevos tejidos diseñados, ya que pueden ser procesados en diferentes formas para fabricar biomateriales útiles para la reconstrucción de tejidos. De hecho, se conoce el uso de derivados de HA para fabricar fibras (documento EP 0618817 B1), que se procesan como no tejidos, constituyen un biomaterial en forma de matriz tridimensional (libre del componente celular) útiles en el campo dermatológico; además, las estructuras tridimensionales anteriores pueden cargarse con células mesenquimales y mantenerse *in vitro* durante un tiempo requerido para favorecer la proliferación y/o la diferenciación parcial de las mismas (documento EP 0863776 B1), para formar un nuevo tejido artificial a implantar *in vivo*.

60 **[0011]** Los biomateriales anteriores tienen características particulares de biocompatibilidad que se corresponden totalmente con las del ácido hialurónico tal como está, pero que tienen una biodegradabilidad diferente y por lo tanto, cuando se implantan *in vivo*, el tiempo de residencia *in situ* es considerablemente más alto que el del HA no modificado, permitiendo de este modo la reconstrucción del tejido dañado (Campoccia D. et al., Biomaterials, 1998, 19: 2101-2127).

[0012] Se conoce la denominada técnica de electrohilado, que permite fabricar fibras ultrafinas a través del

estiramiento realizado por un campo eléctrico.

[0013] Se obtiene una solución polimérica de acuerdo con esta técnica, usando un disolvente polar que, por lo tanto, puede hacer que la solución sea conductora.

[0014] Se introduce una gota de la solución polimérica, generalmente por una aguja conectada a tierra, en el interior de un campo eléctrico muy fuerte obtenido colocando una pantalla con una gran diferencia de potencial delante de la propia aguja. La gota se atrae en forma de muchas pequeñas gotas hacia la pantalla y se forma una pulverización muy fina, pero bajo ciertas condiciones de tensión superficial y viscosidad de la solución, la gota se estira y se produce una evaporación inmediata del disolvente por el efecto de la gran superficie que ocupa, obteniendo de este modo fibras poliméricas con un diámetro nanométrico (incluso 50 nanómetros).

[0015] Debe observarse que aunque la bibliografía sobre esta técnica es muy amplia, hasta la fecha se ha encontrado una aplicación deficiente en la industria. UM IC ET AL: "Electro-Spinning and Electro-Blowing of Hyaluronic acid", BIOMACROMOLECULES, ACS, WASHINGTON, DC, US, vol. 5, n.º 4, 5 de julio de 2004 (2004-07-05), páginas 1428-1436, desvela materiales de tela no tejida que comprenden fibras electrohiladas de ácido hialurónico que tienen un diámetro menor de 1 micrómetro.

[0016] El documento WO 93/11803 A desvela materiales de tela no tejida que comprenden fibras de éster bencílico de ácido hialurónico con un diámetro de decenas de micrómetros. Las fibras se producen por extrusión en húmedo en DMSO.

Breve descripción de la figura

[0017] La figura 1 muestra los datos de crecimiento de fibroblastos sobre la tela no tejida de acuerdo con la invención en comparación con un biomaterial de control.

Resumen de la invención

[0018] Los objetos de la invención son biomateriales nuevos en forma de fibras, tejidos y materiales de tejidos no tejidos que comprenden fibras de éster bencílico de ácido hialurónico con un % de esterificación comprendido entre el 50 - 100 % con un diámetro menor de un micrómetro.

Descripción detallada de la invención

[0019] Ahora se ha encontrado sorprendentemente que al someter las soluciones compuestas por éster bencílico de HA con un % de esterificación comprendido entre el 50 - 100 % a electrohilado es posible obtener fibras con un diámetro por debajo de un micrómetro que permiten la fabricación de biomateriales en forma de tela no tejida o de tela tejida. Las fibras pueden estar compuestas por éster bencílico de ácido hialurónico con un % de esterificación comprendido entre el 50 - 100 % asociado con ésteres de ácido algínico u otros polímeros naturales, semisintéticos o sintéticos. La tela tejida y la tela no tejida preparada por la técnica de electrohilado pueden contener un único tipo de fibra o pueden consistir en diferentes fibras que consisten en diversos polímeros. Por lo tanto, los biomateriales objeto pueden comprender fibras que consisten en al menos un éster bencílico de HA con un % de esterificación comprendido entre el 50 - 100 % en combinación con otro polímero, o telas tejidas y no tejidas con fibras al menos un 1 % fabricadas de éster bencílico de HA con un % de esterificación comprendido entre el 50 - 100 % y para el resto que consiste en otros polímeros.

[0020] Los polímeros naturales que pueden seleccionarse como componentes del nuevo biomaterial comprenden colágeno, ácido hialurónico, celulosa, quitina, quitosano, pectina, ácido péctico, agar, agarosa, gelano, ácido algínico, almidón, goma natural y poliglucano.

[0021] Los polímeros semisintéticos comprenden colágeno reticulado y ácido hialurónico, y derivados modificados químicamente de los polímeros naturales enumerados anteriormente.

[0022] Los polímeros sintéticos comprenden ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, policaprolactona y poliuretano.

[0023] De acuerdo con la invención, por ésteres de ácido hialurónico se entienden ésteres de ácido hialurónico con éster bencílico (Hyaff 11) con un % de esterificación comprendido entre el 50 y el 100 %, preferiblemente éster bencílico con un % de esterificación comprendido entre el 50 - 75 % y el 80 - 100 %.

[0024] Un objeto adicional de la presente invención es la mejora del proceso de preparación de los nuevos biomateriales por electrohilado de derivados de Hyaff 11 que tienen un % de esterificación comprendido entre el 50-

75 %, de hecho los polvos de dichos derivados son insolubles en los disolventes descritos en lo sucesivo en el presente documento y, por lo tanto, el Hyaff esterificado del 50 - 75 % no será útil para la preparación de biomateriales por electrohilado. Sin embargo, el solicitante encontró sorprendentemente que es posible solubilizar, y por lo tanto, estirar/trabajar en un campo eléctrico, mezclas que comprenden Hyaff esterificado al 50-75 % cuando el Hyaff se mezcla con polivinilpirrolidona (PVP) a una relación p/p de 80:20, y preferiblemente 87/13.

[0025] Además, es posible preparar soluciones que comprenden Hyaff 11 esterificado al 80 - 100 % sin mezclarse con PVP, ya que son perfectamente solubles en los disolventes indicados en lo sucesivo en el presente documento. Las ventajas en el uso de Hyaff 11 parcialmente esterificado son diversas, en particular, proporcionan la posibilidad de trabajar un polisacárido en la forma deseada de biomaterial, escogiendo el tiempo de degradación preferido *in vivo*, y por lo tanto, el tiempo de permanencia *in situ*, de una manera dependiente del tipo de tejido que debe reconstruirse: un tiempo más largo para los tejidos cartilaginosos u óseos y más corto para los tejidos de la piel.

[0026] Los disolventes para preparar las soluciones a someter a electrohilado de acuerdo con la invención se seleccionan normalmente de entre 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-isopropanol y mezclas en todas las proporciones de dimetilsulfóxido y 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-isopropanol y dimetilformamida (DMF) en mezcla con 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-isopropanol.

[0027] Las concentraciones de las soluciones preferiblemente de éster de ácido hialurónico, de acuerdo con la invención, están normalmente comprendidas entre 0,01 y 200 g/L, preferiblemente entre 10 y 50 g/L, más preferiblemente entre 15 y 30 g/L.

[0028] Las fibras se fabrican partiendo de las soluciones anteriores como se ha descrito anteriormente en el comentario al estado de la técnica.

[0029] Preferiblemente, de acuerdo con la invención, las distancias entre la fuente de polímero y el plano de recogida de fibras están comprendidas entre 1 y 50 cm, preferiblemente entre 10 y 15 cm, y los valores de alta tensión están comprendidos entre 1 y 160 kV, preferiblemente entre 40 y 60 kV.

[0030] Las fibras obtenidas de este modo tienen normalmente un diámetro comprendido entre 0,01 μm y 1,0 μm , preferentemente de 0,1 μm .

[0031] Las hojas de tela tejidas y no tejidas se preparan con las fibras fabricadas de este modo esencialmente de acuerdo con la técnica anterior. Además, es posible recubrir los dispositivos sintéticos con el fin de aumentar su biocompatibilidad *in vivo*.

[0032] En particular, las fibras se colocan uniforme y aleatoriamente en el plano de recogida gracias a la resistencia del campo eléctrico recibido, y la fabricación de las mismas tiene lugar en el mismo campo eléctrico. Las fibras hacen una tela no tejida gracias a la adherencia de las fibras entre sí y a la posible presencia de trazas de disolvente residual que después se eliminan. Las fibras depositadas de acuerdo con un dibujo predefinido permiten obtener un bio-material en forma de tela tejida.

[0033] La recogida se realiza en un plano, conectado a tierra, que puede ser estacionario o giratorio, y con formas diferentes.

[0034] Los nuevos biomateriales objeto de la presente invención difieren sustancialmente de las telas tejidas y no tejidas de acuerdo con la técnica anterior por las razones que se enumeran a continuación:

1. aumento triple del área superficial de contacto con el tejido *in vivo* tratado, siendo el peso del biomaterial sujeto igual al de referencia/control de acuerdo con la técnica anterior;
2. mayor compacidad y, por lo tanto, menor volumen, siendo la unidad de superficie igual en comparación al biomaterial de referencia/control;
3. aumento considerable de la humectabilidad (hasta 5 veces) en comparación con el biomaterial de referencia/control;
4. crecimiento celular bidimensional;
5. aumento considerable de la proliferación celular en comparación con un crecimiento de control realizado sobre el material de referencia, que consiste en el mismo derivado procesado en forma de una membrana para asegurar una proliferación bidimensional como los nuevos biomateriales sujetos.

[0035] Para demostrar lo expuesto, el solicitante ha realizado ensayos comparativos (descritos más adelante) utilizando una tela no tejida basada en un éster bencílico de HA que tiene esterificación al 100 % producida con una técnica de electrohilado, en comparación con el biomaterial denominado Hyalomatrix®, compuesto por éster bencílico de HA con esterificación al 100 %, también procesada como una tela no tejida, y Laserskin®, membrana

honey de éster bencílico de HA con esterificación al 100 %. Hyalomatrix® es una matriz tridimensional utilizada por el experto en la técnica especialmente para la absorción del exudado presente en quemaduras y/o en heridas cutáneas, mientras que Laserskin® es un soporte bidimensional conocido utilizado para el crecimiento de fibroblastos en la regeneración biodiseñada de la dermis/piel.

[0036] Comparación de las propiedades de absorción y humectabilidad de la nueva tela no tejida producida con la técnica de electrohilado con Hyalomatrix®

[0037] El ensayo se realiza en un número de 5 piezas para cada producto y para cada ensayo requerido.

[0038] El ensayo se realiza con la misma superficie de los dos productos (2 x 2 cm) y para la unidad de superficie con el mismo peso del producto.

[0039] El disolvente para realizar el ensayo es una solución salina estéril (cloruro sódico al 0,9 %).

[0040] Los resultados se muestran en la tabla.

	Absorción con la misma superficie	Absorción con el mismo peso	Humectación
Hyalomatrix®	1 ^{er} ensayo: 9 veces el peso en seco	1 ^{er} ensayo: 10 veces el peso en seco	1 ^{er} ensayo: 2 veces el peso en seco
	2 ^o ensayo: 8 veces el peso en seco	2 ^o ensayo: 10 veces el peso en seco	2 ^o ensayo: 2 veces el peso en seco
	3 ^{er} ensayo: 10 veces el peso en seco	3 ^{er} ensayo: 9 veces el peso en seco	3 ^{er} ensayo: 2,5 veces el peso en seco
	4 ^o ensayo: 10 veces el peso en seco	4 ^o ensayo: 11 veces el peso en seco	4 ^o ensayo: 2 veces el peso en seco
	5 ^o ensayo: 9 veces el peso en seco	5 ^o ensayo: 9 veces el peso en seco	5 ^o ensayo: 2,5 veces el peso en seco
Tela no tejida (producida con la técnica de electrohilado)	1 ^{er} ensayo: 8 veces el peso en seco	1 ^{er} ensayo: 9 veces el peso en seco	1 ^{er} ensayo: 8 veces el peso en seco
	2 ^o ensayo: 8 veces el peso en seco	2 ^o ensayo: 9 veces el peso en seco	2 ^o ensayo: 8 veces el peso en seco
	3 ^{er} ensayo: 9 veces el peso en seco	3 ^{er} ensayo: 8 veces el peso en seco	3 ^{er} ensayo: 9 veces el peso en seco
	4 ^o ensayo: 8 veces el peso en seco	4 ^o ensayo: 9 veces el peso en seco	4 ^o ensayo: 10 veces el peso en seco
	5 ^o ensayo: 9 veces el peso en seco	5 ^o ensayo: 8 veces el peso en seco	5 ^o ensayo: 9 veces el peso en seco

[0041] Los ensayos realizados sobre la humectabilidad de los materiales siguen un procedimiento que requiere la colocación del material dentro de un recipiente (placa de Petri) y la adición de una cantidad conocida de solución salina. Los productos no deben moverse por ninguna razón.

[0042] Para el ensayo de absorción, la aplicación del mismo procedimiento de tratamiento de muestra que se describe para humectabilidad, la muestra puede moverse para favorecer la imbibición de la misma.

[0043] Resultados: mientras que para la nueva tela no tejida objeto de la presente invención los valores de absorción coinciden con los de humectabilidad, para la tela no tejida Hyalomatrix®, que representa el estado de la técnica, es evidente que los ensayos de humectabilidad son aproximadamente 4 veces inferiores a los valores de absorción de Hyalomatrix® y el ensayo de humectabilidad del nuevo biomaterial. Además, es importante señalar que siendo el peso del producto igual, la nueva tela no tejida tiene un área superficial de contacto 3 veces mayor que la del producto conocido.

5 **[0044]** Este dato es muy importante ya que, siendo el peso en seco del producto igual, se obtiene una superficie absorbente que es 3 veces mayor que permite, por ejemplo, una mayor absorción del exudado de una quemadura y/o herida de la piel que los productos conocidos en la técnica, sin la necesidad de comprimir la herida con el vendaje seleccionado.

[0045] Ejemplo: tela no tejida de electrohilado: peso en seco: 30 mg, superficie: 6 cm², absorción para humectabilidad (sin compresión): 8 a 10 veces el peso en seco, por lo tanto: 240-300 mg.

10 **[0046]** Tela no tejida Hyalomatrix®: peso en seco: 30 mg, superficie: 3 veces menor que la anterior, por lo tanto: 2 cm², absorción para humectabilidad (sin compresión): 2 a 2,5 veces el peso en seco, por lo tanto: 60-75 g. Resultado final: siendo el peso seco igual, el nuevo apósito absorbe una cantidad de exudado 4 veces mayor con una superficie 3 veces mayor sin compresión de la herida o de la quemadura tratada.

15 **[0047]** Evaluación de la viabilidad celular de fibroblastos humanos sembrados en el nuevo producto no tejido fabricado con la técnica de electrohilado en comparación con Laserskin®, membrana holey de éster bencílico de HA
Fundamento experimental: Los fibroblastos humanos se sembraron a una densidad de 500.000 células/cm² en trozos de 1 cm x 1 cm de materiales ensayados.

20 **[0048]** A los 7 días, las muestras se sometieron a ensayo MTT para evaluar la viabilidad celular.

Materiales y métodos

Preparación de fibroblastos

25 **[0049]** Los fibroblastos dérmicos se recogieron, tras el consentimiento informado, de sujetos sometidos a una cirugía que no tenía alteraciones del tejido conectivo. Los fibroblastos aislados de biopsias se cultivaron en DMEM que contenía FCS al 10 %. Se sembraron fibroblastos entre la tercera y la sexta etapa a una densidad de 500.000 por cm² de los biomateriales descritos anteriormente. Los biomateriales anteriores se mantuvieron durante 7 días a 37 °C en una atmósfera de aire al 95 % y CO₂ al 5 %.

30 **[0050]** El medio de cultivo se añade con ácido ascórbico 50 µg/ml. Ensayo MTT: sal de tetrazolio sometida a reacción redox sólo por las enzimas mitocondriales de fibroblastos vitales (Dezinot F. et al., J Immunol Methods, 1986, 22(89): 271-277).

35 **[0051]** En resumen, las células se incuban con una solución de MTT de 0,5 mg/ml durante 3 horas. Al final de la incubación, el colorante se extrae de las células mediante una solución de extracción (isopropanol al 90 %, DMSO al 10 %) para la lectura a 540 nm/660 nm.

40 **[0052]** Resultados: La figura 1 muestra el aumento considerable (más del 30 %) del crecimiento de fibroblastos sobre la nueva tela no tejida en comparación con el biomaterial de control. La proliferación, debido a la compacidad del nuevo sustrato, tiene lugar en dos dimensiones, mientras que el tejido no tejido Hyalomatrix®, conocido en la técnica, sólo muestra una proliferación tridimensional y por este motivo una membrana, Laserskin®, en la que la proliferación celular tiene lugar en dos dimensiones, se utilizó como matriz de control/comparación. Gracias a la compacidad del nuevo biomaterial, relacionada con el espesor de sus fibras, fue posible preparar telas no tejidas que parecen superficies porosas sobre las cuales los fibroblastos se pueden "anclar" mejor que una superficie lisa como la de una membrana Laserskin®, el sustrato normalmente utilizado por el experto en la técnica para la proliferación de células de la piel. Por lo tanto, el material producido de acuerdo con la técnica de electrohilado favorecerá mejor la regeneración de la piel en el caso de que se use como tratamiento para heridas de la piel.

50 **[0053]** Los nuevos biomateriales en forma de fibra, tela tejida o tela no tejida de la presente invención pueden utilizarse de manera ventajosa en diversos tipos de microcirugías en dermatología, odontología, estomatología, otorrinolaringología, ortopedia, neurocirugía y en la cirugía de los órganos internos, en los que es necesario utilizar una sustancia que pueda ser metabolizada por el organismo y que sea capaz de facilitar la retirada de colgajos, la reepitelización de la mucosa de la membrana, la estabilización de los injertos y el relleno de cavidades. Además, pueden usarse de manera ventajosa como medios tamponantes en cirugía de la nariz y del oído interno, para formar/regenerar nuevos tejidos biodiseñados, ya sea en asociación o no con células diferenciadas o indiferenciadas, y finalmente para hacer nuevos apósitos avanzados para el uso en el *manejo* de quemaduras y heridas cutáneas (que comprenden úlceras de diversas etiologías, heridas quirúrgicas y abrasiones) ya que, como se ha demostrado anteriormente, favorecen la absorción del exudado y la regeneración de la piel.

60 **[0054]** La invención se entenderá más y mejor a la luz de los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

5 [0055] Se hace girar una solución de éster de ácido hialurónico HYAFF 11 preparada a 15 g/L en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-isopropanol en un campo eléctrico a una tensión de 54 kV. Las fibras se forman en el espacio entre la fuente y el cilindro colector giratorio, conectadas a la tierra, donde después se ponen para hacer la tela no tejida. En este caso, la distancia es de 15 cm.

EJEMPLO 2

10 [0056] Se preparó una solución de éster de ácido hialurónico HYAFF 11/p75 a 30 g/L en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-isopropanol bajo ligera agitación. La solución obtenida se añade con polivinilpirrolidona (PVD) para aumentar la solubilidad en el disolvente. La relación preferida HYAFF/PVD es de 87:13.

15 [0057] La solución así obtenida se gira en el campo eléctrico a un valor de tensión de 42 kV y a una distancia de 12 cm.

EJEMPLO 3

20 [0058] Se preparó una solución de éster de ácido hialurónico HYAFF 11/p80 a 40 g/L en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-isopropanol bajo ligera agitación.

[0059] La solución así obtenida se gira en el campo eléctrico a un valor de tensión de 40 kV y a una distancia de 12 cm.

25 EJEMPLO 4

[0060] Se preparó una solución de éster de ácido hialurónico HYAFF 11 a 50 g/L en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-isopropanol bajo ligera agitación.

30 [0061] La solución así obtenida se gira en el campo eléctrico a un valor de tensión de 50 kV y a una distancia de 12 cm.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Biomateriales en forma de tela tejida o no tejida que comprenden fibras que tienen un diámetro menor de un micrómetro de derivados de ácido hialurónico fabricados de éster bencílico de ácido hialurónico con un % de esterificación comprendido entre el 50 - 100 % obtenido por técnica de electrohilado.
- 2.** Biomateriales de acuerdo con la reivindicación 1, en los que dichas fibras tienen un diámetro comprendido entre 0,01 µm y 1,0 µm.
- 10 **3.** Biomateriales de acuerdo con la reivindicación 2, en los que dichas fibras tienen un diámetro de 0,1 µm.
- 4.** Biomateriales de acuerdo con la reivindicación 1, en los que dichos derivados se usan en combinación o asociados con ésteres de ácido algínico u otros polímeros naturales, semisintéticos o sintéticos.
- 15 **5.** Biomateriales de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 4, que consisten en un tipo único de fibras o fibras que consisten en diversos polímeros.
- 6.** Biomateriales de acuerdo con la reivindicación 5, que comprenden fibras que consisten en al menos fibras de éster bencílico de HA con un % de esterificación comprendido entre el 50 - 100 % en combinación con otro polímero o fibras que consisten en al menos un 1 % de ésteres de HA y para el resto de polímeros naturales, semi-sintéticos o sintéticos.
- 20 **7.** Biomateriales de acuerdo con las reivindicaciones 4 y 6, en los que dichos polímeros naturales se eligen entre: colágeno, ácido hialurónico, celulosa, quitina, quitosano, pectina, ácido péctico, agar, agarosa, gelano, ácido algínico, almidones, gomas naturales, poliglicanos.
- 25 **8.** Biomateriales de acuerdo con las reivindicaciones 4 y 6, en los que dichos polímeros semisintéticos se eligen entre: colágeno reticulado y ácido hialurónico y derivados modificados químicamente de los polímeros de acuerdo con la reivindicación 6.
- 30 **9.** Biomateriales de acuerdo con las reivindicaciones 4 y 6, en los que dichos polímeros sintéticos se eligen entre: ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, policaprolactona y poliuretano.
- 10.** Fibras que tienen un diámetro menor de un micrómetro de derivados de ácido hialurónico fabricados de éster bencílico de HA con un % de esterificación comprendido entre el 50 - 100 % obtenido por técnica de electrohilado.
- 35 **11.** Biomateriales y fibras de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 10 para la preparación de revestimientos, herramientas de medicación y/o biomateriales de bioingeniería.
- 40 **12.** Biomateriales y fibras de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 10 para su uso en un método de absorción del exudado presente en quemaduras y/o en heridas de piel o para el crecimiento de fibroblastos en la regeneración de la dermis/piel.
- 45 **13.** Biomateriales y fibras de acuerdo con las reivindicaciones 11-12 para su uso en dermatología, odontología, estomatología, otorrinolaringología, ortopedia, neurocirugía y cirugía de órganos internos.
- 14.** Biomateriales y fibras de acuerdo con las reivindicaciones 11-12 para su uso como tampones en el tratamiento quirúrgico de nariz y orejas.
- 50 **15.** Biomateriales de acuerdo con la reivindicación 1, en los que dicho % de esterificación está comprendido entre el 50 - 75 %.
- 16.** Biomateriales de acuerdo con la reivindicación 1, en los que dicho % de esterificación está comprendido entre el 80 - 100 %.
- 55 **17.** Proceso para la preparación por electrohilado de biomateriales y fibras, en el que:
- 60 - un éster bencílico de ácido hialurónico con un % de esterificación comprendido entre el 50 - 75 % se mezcla con polivinilpirrolidona (PVP) en una proporción p/p de 80:20, preferiblemente 87:13;
- la mezcla se solubiliza en el disolvente apropiado;
- la solución se somete a electrohilado.

Crecimiento de fibroblastos en nueva tela no tejida en comparación con membrana Laserskin

