

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 227**

51 Int. Cl.:

A61K 35/57 (2015.01)

A61L 15/28 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.10.2015 PCT/EP2015/075041**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2016 WO16066718**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2015 E 15786962 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 3212204**

54 Título: **Partículas de membrana de cáscara de huevo micronizada y el uso de las mismas para favorecer la cicatrización de heridas**

30 Prioridad:

28.10.2014 GB 201419183

16.04.2015 GB 201506504

30.06.2015 GB 201511476

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.01.2020

73 Titular/es:

BIOVOTEC AS (100.0%)

Engbretsvei 3

0275 Oslo , NO

72 Inventor/es:

SCHMIDT, RALF;

SUSO, HENRI-PIERRE y

KENNY, ENDA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

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

ES 2 739 227 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

Partículas de membrana de cáscara de huevo micronizada y el uso de las mismas para favorecer la cicatrización de heridas

5 La presente invención se refiere, en general, al campo del tratamiento de heridas crónicas con el fin de favorecer la cicatrización de las mismas. De manera más específica, la presente invención proporciona micropartículas y nanopartículas de membrana de cáscara de huevo (MCH) que se ha hallado que muestran determinadas propiedades cuando están presentes en o sobre una herida crónica que las hacen particularmente ventajosas para favorecer la cicatrización de heridas, incluyendo la cicatrización de heridas crónicas, incluyendo quemaduras, en riesgo de, o en las que existe, un nivel inadecuado de la actividad de las MPM frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos y/o una respuesta inflamatoria excesiva. La invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas, apósitos para heridas y dispositivos médicos implantables que comprenden partículas de MCH micronizada para su uso en dichos tratamientos. La divulgación proporciona, además, métodos para la preparación de las partículas de MCH micronizada y las composiciones, los apósitos y dispositivos médicos implantables que comprenden las mismas.

20 Las heridas, una brecha en la integridad de, o la denudación de, un tejido, frecuentemente la piel, son una aparición inevitable en las vidas de los seres humanos y otros animales. Las heridas pueden ser causadas quirúrgicamente, por las lesiones físicas (por ejemplo, las lesiones mecánicas; las lesiones térmicas, por ejemplo, aquellas que resultan del calor o el frío en exceso; las lesiones eléctricas, por ejemplo, aquellas causadas por el contacto con fuentes de potencial eléctrico; y los daños por radiación causados, por ejemplo, por una exposición prolongada y considerable a las radiaciones infrarrojas, ultravioletas e ionizantes) o por una lesión de formación espontánea, tal como una úlcera en la piel (por ejemplo, una úlcera venosa, diabética o por presión), una fisura anal, una úlcera bucal y el acné común.

25 En los campos médicos, las heridas se definen típicamente como agudas o crónicas. Las heridas agudas son heridas que avanzan de manera sistemática a través de las tres fases reconocidas del proceso de cicatrización después de la hemostasia (es decir, la fase inflamatoria, la fase proliferativa y la fase de remodelación) sin una evolución temporal prolongada. Las heridas crónicas se definen como aquellas que no cicatrizan o donde existe una pérdida excesiva de piel, tales como a través de las quemaduras. Tales heridas no completan la secuencia sistemática de complicaciones bioquímicas del proceso de cicatrización porque la herida se detiene en una de las fases de cicatrización. Frecuentemente, las heridas crónicas se detienen en la fase inflamatoria. Las heridas crónicas son una fuente importante de morbilidad en los pacientes.

35 El objetivo principal de los tratamientos de cicatrización de heridas es cerrar o reformar las capas externas del tejido herido, por ejemplo, la epidermis en el contexto de una herida en la piel, para prevenir la pérdida de sangre o infección de los tejidos subyacentes. En las heridas agudas, esto puede ser relativamente sencillo con el tratamiento que depende en gran medida de los procesos de cicatrización naturales del sujeto herido. Sin embargo, en el caso de las heridas crónicas, esos procesos de cicatrización no funcionan tal como estos deberían, por lo tanto, un objetivo clave en su tratamiento es potenciar y aumentar la respuesta del cuerpo y ayudar al cuerpo a regenerar los tejidos dañados o rotos.

45 Los tratamientos convencionales de cicatrización de heridas se centran en la fase de hemostasia, absorción del exceso de exudado y mantenimiento de una barrera estéril para prevenir la infección mientras cicatriza la lesión de la piel. Los productos convencionales también pueden ayudar a mantener los productos farmacológicos tópicos *in situ*, tales como las cremas antibióticas y esteroideas, y prevenir que se erosionen por el contacto con la ropa, etc. Los productos avanzados de cicatrización de heridas también pueden compartir estas características, pero su función principal es el mantenimiento de un entorno de cicatrización húmedo. En una cicatrización óptima de las heridas, resulta fundamental que el lecho de la herida esté húmedo, pero no demasiado húmedo, lo que dará como resultado la maceración de la piel circundante, así como el lecho de la herida. Los productos avanzados para el cuidado de heridas también pueden contener productos farmacológicos para ayudar a la cicatrización de heridas, tales como antibióticos o factores de crecimiento.

55 Sin embargo, una razón importante del desarrollo de heridas crónicas es un desequilibrio en el ciclo de reparación de las heridas después de la hemostasia y estos procedimientos de la técnica anterior no se centran en aquellas otras fases de cicatrización de manera específica, es decir, las fases de inflamación, proliferación y remodelación del tejido (por ejemplo, reepitelización).

60 Como tal, un tratamiento de cicatrización de heridas que sea capaz de hacer frente a una respuesta inflamatoria excesiva en la heridas resultaría ventajoso. Además, recientemente se ha mostrado que los desequilibrios en el proceso de cicatrización durante la fase inflamatoria pueden conducir a una producción excesiva y/o una actividad excesiva de las proteasas, por ejemplo, las MPM (por ejemplo, MPM-2, MPM-8 y MPM-9), la colagenasa, la elastasa y la plasmina en el lecho de la herida. Esto conduce a la destrucción de la matriz extracelular (MEC) recién sintetizada y la destrucción de los factores de crecimiento y diferenciación producidos endógenamente dentro del lecho de la herida. Este desequilibrio se puede abordar mediante la adición de factores de crecimiento estimulantes, tales como Regranex™ (PDGF humano recombinante), sin embargo, incluso en este caso, el PDGF exógeno se puede inactivar

rápidamente mediante las proteasas. Otra manera de abordar esto es a través de la adición de proteínas u otros materiales que se enlacen preferentemente a las proteasas y las desvíen de la proteólisis de los constituyentes de la MEC y los factores de crecimiento de proteínas, tales como el PDGF. Tales productos incluyen materiales basados en colágeno, tales como Promogran™, y materiales basados en MEC de complejo, tales como la submucosa de intestino delgado porcino (Oasis™). Sin embargo, estos productos se derivan de una fuente de mamíferos, normalmente bovinos o porcinos, y están en riesgo de la transferencia de determinados virus o EST. Por consiguiente, resultaría preferible una fuente no de mamíferos.

La remodelación de la MEC mediante proteasas, por ejemplo, MPM, también se observa durante los procesos de angiogénesis, por ejemplo, en neoplasias (tumores), y de metástasis de neoplasias malignas. En estos procesos, se cree que las proteasas degradan al menos parcialmente la MEC que rodea las células del vaso sanguíneo o la neoplasia en crecimiento y esto permite que tales células se desplacen libremente para crear las paredes del vaso sanguíneo o una neoplasia maligna secundaria en crecimiento en una nueva localización. La angiogénesis es un proceso fisiológico normal, pero en las neoplasias en crecimiento, el proceso también se utiliza para proporcionar una red capilar sanguínea para la neoplasia, permitiendo de este modo un crecimiento adicional. Los agentes que son capaces de inhibir las proteasas en estos contextos fisiológicos tendrían el potencial de combatir las neoplasias (en particular, después de la escisión quirúrgica) y prevenir la metástasis.

Recientemente, se ha mostrado que la membrana de cáscara de huevo (MCH) de gallina intacta se puede usar para favorecer la cicatrización de heridas cuando se coloca como una película intacta sobre la piel dañada (Yang, J-Y et al. 2003. Chang Gung Med J).

La MCH es una estructura fibrosa rica en proteínas de dos capas compleja que se encuentra en un huevo aviar entre la albúmina y la cáscara de huevo. Los estudios han mostrado que tales membranas contienen aproximadamente el 90 % de proteína en peso (incluyendo factores de crecimiento de péptidos de colágeno, elastina, fibronectina, ovotransferrina, lisil oxidasa y lisozima) y desmosina, isodesmosina y glicosaminoglicanos (por ejemplo, dermatán sulfato, sulfato de condroitina y ácido hialurónico). La MCH se puede separar fácilmente de la cáscara de huevo y los componentes internos del huevo mediante una diversidad de medios mecánicos para producir una preparación esencialmente pura de MCH.

Cuando se coloca como una lámina intacta sobre una herida en la piel, la MCH funciona como una membrana semipermeable y permite la transmisión de vapor de humedad y, por lo tanto, gestiona la humedad dentro del lecho de la herida. Sus características son similares a los materiales sintéticos, tales como Biobrane™. Sin embargo, la MCH intacta en tamaños que son adecuados para su uso en contextos de cicatrización de heridas resulta difícil de preparar en cantidades comercialmente viables. La MCH intacta requiere una preparación manual para mantener un tamaño usable e incluso así debería estar aplicada como un mosaico de membranas individuales. Durante el procesamiento, el material delicado requiere la separación del calcio residual enlazado y los componentes de la clara de huevo asociados y el procesamiento aséptico o la esterilización terminal. El proceso y el control de calidad suficientes para la fabricación de un producto médico en tales contextos no son, como resultado, técnica o económicamente viables.

También se han propuesto polvos de MCH de 100-500 µm para el tratamiento de determinadas heridas a través de una vía de administración tópica (documento WO 2004/080428). La base de esta propuesta no es clara y tampoco se proporcionan pruebas de un tratamiento exitoso.

Los polvos de MCH de 100-500 µm también se han propuesto para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados a la artritis y otras afecciones inflamatorias a través de una vía de administración sistémica, en particular, oral (documento US 8580315).

Las partículas de MCH más pequeñas se han descrito y sugerido para su uso en tratamientos para heridas agudas en la piel y como injertos de piel de reemplazo para heridas nuevas (documentos US 3196075 y US 3194732). No se desvela ningún efecto sobre la fase inflamatoria de una herida crónica y no se sugiere una utilidad en el contexto de las heridas crónicas.

Chen, L, et al, 2014 Bio-Medical Materials and Engineering, Vol. 24(6), 1979-1989, desvela el uso de partículas superfinas formadas a partir de una MCH soluble en la preparación de nanofibras para apósitos para heridas.

El documento US2014/294961 desvela el uso de polvos de MCH como agentes hepatoprotectores.

Una revisión de los usos médicos de la MCH se proporciona en Matej Balaz, 2014, Acta Biomaterialia Vol. 10(9), 3827-3843.

Actualmente, se ha hallado, de manera sorprendente, que las partículas de MCH micronizada con un diámetro de partícula promedio de menos de 100 µm tienen un repertorio particular de propiedades que las hacen especialmente ventajosas en el tratamiento de heridas crónicas, incluyendo quemaduras, en riesgo de, o en las que existe, (i) un nivel inadecuado de la actividad de las metaloproteasas de matriz (MPM) frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos, en particular; y/o (ii) una respuesta inflamatoria excesiva con el fin de

favorecer la cicatrización de las mismas.

Estas propiedades incluyen (i) la capacidad de reducir la degradación de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos en una herida, por ejemplo, mediante la reducción de la actividad de las MPM en una herida frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos; (ii) un efecto antiinflamatorio; (iii) un efecto antimicrobiano; (iv) la capacidad de favorecer la formación *de novo* de tejido mediante el favorecimiento de la migración de las células del tejido de la herida hacia la herida y/o la proliferación y/o diferenciación de aquellas células, por ejemplo, a través de la capacidad de actuar como un andamio para aquellas células; (v) la capacidad de no interferir con el mantenimiento de un entorno de cicatrización húmedo y (vi) la disposición de procesamiento dentro de matrices de vehículo (por ejemplo, matrices de gel, incluyendo geles de hidrogel e hidrocoloides).

Por tanto, en un primer aspecto, la invención proporciona una partícula que consiste esencialmente en una MCH micronizada y que tiene un diámetro de partícula medio de menos de 100 µm para su uso en el favorecimiento de la cicatrización de una herida crónica en riesgo de, o en la que existe,

- (i) un nivel inadecuado de la actividad de las MPM frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos, y/o
- (ii) una respuesta inflamatoria excesiva,

en donde dicha partícula está aplicada directamente a la superficie de la herida.

Como alternativa, este aspecto de la invención proporciona el uso de una partícula que consiste esencialmente en una MCH micronizada y que tiene un diámetro de partícula medio de menos de 100 µm en la fabricación de un medicamento para su uso en el favorecimiento de la cicatrización de una herida crónica en riesgo, o en la que existe,

- (i) un nivel inadecuado de la actividad de las MPM frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos, y/o
- (ii) una respuesta inflamatoria excesiva,

en donde dicha partícula está aplicada directamente a la superficie de la herida.

En determinadas realizaciones, la herida es una herida en riesgo de, o en la que existe, un nivel inadecuado, es decir, excesivo, de la actividad de las MPM-2, MPM-8 y/o MPM-9 frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos. En otras realizaciones, la herida es una herida en riesgo de, o en la que existe, un nivel inadecuado, es decir, excesivo de la actividad global de las MPM. En otras realizaciones, la herida es una herida en riesgo de, o en la que existe, un nivel inadecuado, es decir, excesivo, de degradación de la MEC y/o el factor de crecimiento o diferenciación de péptidos. Las heridas con estas características se pueden identificar con los métodos descritos anteriormente para la medición de la degradación de las proteínas de la MEC y/o el factor de crecimiento o diferenciación de péptidos o para el control de la actividad global o específica de las MPM frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos o los sustratos de heridas en general.

En determinadas realizaciones, la herida diana es, o también es, una herida en riesgo inflamarse, o que está inflamada, por ejemplo, una herida que contiene células inmunitarias (por ejemplo, macrófagos, monocitos, mastocitos y/o neutrófilos) y/o niveles inadecuados, es decir, excesivos, de marcadores proinflamatorios (por ejemplo, aquellos desvelados en el presente documento) y/o niveles inadecuados, es decir, insuficientes, de marcadores antiinflamatorios (por ejemplo, aquellos desvelados en el presente documento).

A continuación, por razones de brevedad y transparencia, una referencia a una "herida" o una "herida diana" es una referencia a las heridas crónicas mencionadas anteriormente, a menos que el contexto dicte, de manera específica, otra cosa.

Por favorecimiento de la cicatrización de heridas se entiende que el tratamiento de una herida con una partícula que contiene una MCH micronizada, tal como se define en el presente documento, acelera el proceso de cicatrización de la herida en cuestión (es decir, el avance de la herida a través de las tres fases reconocidas del proceso de cicatrización). La aceleración del proceso de cicatrización se puede manifestar como un aumento en la velocidad de avance a través de una, dos o todas las fases de cicatrización (es decir, la fase inflamatoria, la etapa de proliferación y/o la fase de remodelación). Si la herida se detiene en una de las fases de cicatrización, la aceleración se podría manifestar como el reinicio del proceso de cicatrización lineal y secuencial después de la detención. En otras palabras, el tratamiento cambia la herida de un estado de no cicatrización a un estado donde la herida comienza a avanzar a través de las fases de cicatrización. Ese avance después del reinicio puede ser a una velocidad normal o incluso a una velocidad más lenta en comparación con la velocidad que cicatrizaría una herida aguda normal. El favorecimiento de la cicatrización de heridas también se puede considerar que equivaldría a la prevención de una desaceleración del proceso de cicatrización de la herida en cuestión. Una desaceleración del proceso de cicatrización se puede manifestar como una disminución en la velocidad de avance a través de una, dos o todas las fases de cicatrización. Si la herida se reinicia en el proceso de cicatrización lineal y secuencial después de una desaceleración de la detención, podría

manifestarse como un retorno al estado de detención en una de las fases de cicatrización. En otras palabras, el tratamiento previene que una herida cambie de un estado de cicatrización a un estado de no cicatrización. El favorecimiento de la cicatrización de heridas se puede considerar, además, que equivaldría al tratamiento de una herida existente o la prevención del crecimiento de una herida existente y/o una herida de cicatrización existente que se convierta en una herida de cicatrización deficiente o crónica.

El tratamiento de una herida diana con una partícula que contiene una MCH micronizada (expresión que se usa en el presente documento de manera intercambiable con "partícula de MCH"), tal como se define en el presente documento, con el fin de favorecer la cicatrización puede reducir o limitar la actividad de las MPM en la herida frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos. Por consiguiente, se puede considerar que el método en el que se pueden usar las partículas de MCH de uso en la invención abarca un método para favorecer la cicatrización de una herida en la que la actividad de las MPM en la herida frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos está reducida o limitada, en donde una o más partículas de MCH, tal como se definen en el presente documento, están aplicadas directamente a la superficie o al interior de la herida en una cantidad suficiente para reducir o limitar la actividad de las MPM en una herida frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos.

La MPM-2 (también conocida como colagenasa de tipo IV de 72 kDa o gelatinasa A), la MPM-8 (también conocida como colagenasa de neutrófilos o colagenasa de PMNL) y/o la MPM-9 (también conocida como colagenasa de tipo IV de 92 kDa, gelatinasa de 92 kDa o gelatinasa B) se encuentran frecuentemente en las heridas, en especial, heridas crónicas, y en realizaciones preferidas es la actividad de estos MPP de manera específica frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos la que se reduce.

En determinadas realizaciones, la actividad de las MPM en una herida frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos está reducida o limitada a un nivel que no es perjudicial para el proceso de cicatrización de la herida sometida a tratamiento. Esta reducción se puede observar como una reducción en el nivel de fragmentos de proteínas de la MEC (por ejemplo, colágeno y elastina) y/o factores de crecimiento o diferenciación de péptidos en la herida (o fluido de herida), que, a su vez, son un signo de la degradación de estas proteínas y que se puede detectar mediante técnicas de rutina, incluyendo técnicas de inmunohistoquímica/inmunocitoquímica y/o tintes y colorantes de biomoléculas (por ejemplo, proteínas) o mediante análisis del fluido de herida con técnicas cromatográficas. La limitación se puede observar como el mantenimiento de tales niveles.

Cada herida requerirá un nivel diferente (por ejemplo, reducido) de la actividad de las MPM frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos e incluso, con el paso del tiempo, los requisitos de la misma herida a este respecto pueden diferir. Si bien esto puede ser determinado por parte de la persona experta sin una carga indebida, si es necesario, una ventaja clave de las partículas que contienen una MCH micronizada desveladas en el presente documento es que es relativamente fácil lograr un nivel eficaz de inhibición de las MPM y, como tal, la optimización difícil de la dosis no es necesaria como rutina. De hecho, en la mayoría de los casos, cualquier reducción en la actividad de las MPM causada por las partículas de MCH definidas en el presente documento será eficaz en el favorecimiento de la cicatrización de heridas.

Expresada numéricamente, después de la aplicación de las partículas que contienen una MCH micronizada de uso en la invención a la herida sometida a tratamiento, la actividad de las MPM frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos en una herida (o la degradación global de las proteínas de la MEC y/o el factor de crecimiento o diferenciación de péptidos) se reducirá preferentemente en al menos el 5 %, por ejemplo, al menos el 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %. En determinadas realizaciones, puede resultar necesario mantener cierto nivel de la actividad de las MPM frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos (o la degradación global de las proteínas de la MEC y/o el factor de crecimiento o diferenciación de péptidos) y, en tales realizaciones, la reducción en la actividad de las MPM frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos (o la degradación global de las proteínas de la MEC y/o el factor de crecimiento o diferenciación de péptidos) no es mayor del 90 %, por ejemplo, no es mayor del 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 %. Se contemplan, de manera específica, todos y cada uno de los criterios de valoración de intervalo derivables de la combinación de cualquiera de estos valores.

Sin pretender quedar ligados a la teoría, la reducción o limitación en la actividad de las MPM frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos (o la degradación global de las proteínas de la MEC y/o el factor de crecimiento o diferenciación de péptidos) puede ser a causa de varios mecanismos. Esto puede incluir, pero sin limitación, la inhibición directa de las MPM de la herida, la absorción y desactivación de las MPM de la herida, la extracción por titulación de las MPM de la herida mediante la provisión de un sustrato alternativo/en exceso, la inhibición de las enzimas implicadas en la activación de las MPM de la herida (por ejemplo, serina proteasas, incluyendo plasmina, elastasa de neutrófilos y quimasas de mastocitos), la regulación por incremento de los inhibidores endógenos de las MPM en la herida (por ejemplo, TIMP; inhibidores tisulares de metaloproteinasas) que inhiben la expresión y/o secreción de las MPM mediante las células de la herida y/o células inflamatorias, por ejemplo, los monocitos, macrófagos, neutrófilos y mastocitos. La persona experta sería capaz de medir tales efectos en una herida sin una carga indebida con técnicas analíticas de rutina, algunas de las que están disponibles en el mercado. Las reducciones en porcentaje citadas anteriormente se aplican en estos contextos.

La reducción o limitación en la actividad de las MPM frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos se puede reflejar en una reducción en o el mantenimiento de la actividad global de las MPM en la herida sometida a tratamiento. La actividad global de las MPM es una medida de toda la actividad de las MPM frente a todos los sustratos de herida. La actividad global de las MPM se puede medir sin una carga indebida con técnicas analíticas de rutina, algunas de las que están disponibles en el mercado. Expresada numéricamente, después de la aplicación de la partícula de MCH de uso en la invención a la herida sometida a tratamiento, la actividad global de las MPM en la herida se reducirá preferentemente en al menos el 5 %, por ejemplo, al menos el 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %.

En determinadas realizaciones, puede resultar necesario mantener cierto nivel de la actividad global de las MPM y, en particular, de la actividad de las MPM, frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos y, en tales realizaciones, la reducción en la actividad global de las MPM, en particular, la actividad de las MPM, frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos no es mayor del 90 %, por ejemplo, no es mayor del 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 %. Se contemplan, de manera específica, todas y cada una de las combinaciones de criterios de valoración de intervalo derivadas de cualquiera de estos valores.

En otras realizaciones, se considera la actividad global de MPM particulares, por ejemplo, MPM-2, MPM-8 y/o MPM-9. En estas realizaciones, la actividad global de las MPM es la actividad de las MPM específicas en cuestión frente a todos los sustratos de herida.

En una realización, el método en el que se pueden usar las partículas de MCH de uso en la invención puede comprender una etapa en la que se diagnosticará al sujeto que tiene una herida que está en riesgo de niveles inadecuados, es decir, excesivos, de la actividad de las MPM frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos (o niveles globales de la actividad de las MPM) o que se beneficiaría de tener una actividad de las MPM frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos (o niveles globales de la actividad de las MPM) reducida o limitada (por ejemplo, mantenida). En otras realizaciones, el método en el que se pueden usar las partículas de MCH de uso en la invención puede comprender una etapa en la que se diagnosticará al sujeto que tiene una herida que está en riesgo de niveles inadecuados, es decir, excesivos, de degradación de las proteínas de la MEC y/o el factor de crecimiento o diferenciación de péptidos.

En una realización, el método en el que se pueden usar las partículas de MCH de uso en la invención puede comprender, después de la aplicación de las partículas de MCH de uso en la invención a la herida, una etapa en la que se controla la degradación de las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos y/o se controla la actividad de las MPM frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos y/o se controla la actividad global de las MPM. En otras realizaciones, se consideran las MPM 2, 8 y/o 9 en lugar de las MPM en general. Como alternativa o de manera adicional, el método de las partículas de MCH de la invención que se pueden usar puede comprender, después de la aplicación de las partículas de MCH de uso en la invención a la herida, una etapa en la que se controla un indicador clínico de la herida (por ejemplo, el tamaño de la herida (profundidad y/o área), tiempo de cicatrización, malestar general o dolor en la herida o tejido circundante). Estas etapas de control pueden implicar la comparación con la misma métrica inmediatamente antes de la aplicación de las partículas de MCH de uso en la invención a la herida u otro punto incluso antes en el tratamiento del sujeto.

En este aspecto, una "cantidad suficiente (o eficaz)" de las partículas de MCH de uso en la invención es esa cantidad de partículas de MCH, tal como se define en el presente documento, que da como resultado los efectos sobre la actividad de las MPM y la degradación de los efectos de las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos descritos anteriormente y favorece, de este modo, la cicatrización de la herida. El experto en la materia sería capaz de determinar fácilmente cuál sería una cantidad eficaz (suficiente) de partículas de MCH sobre la base de los protocolos de respuesta a la dosis de rutina y, de manera conveniente, las técnicas de rutina para la evaluación de la actividad de las MPM y la degradación de las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos analizados anteriormente y tal como se ejemplifican en el Ejemplo 3.

El tratamiento de una herida diana con una partícula de MCH, tal como se define en el presente documento, con el fin de favorecer la cicatrización puede, o también puede, reducir o limitar la inflamación en la herida. Por consiguiente, se puede considerar que el método en el que se pueden usar las partículas de MCH de uso en la invención abarca un método para favorecer la cicatrización de una herida en la que la inflamación en la herida está, o también está, reducida o limitada, en donde una partícula de MCH, tal como se define en el presente documento, está aplicada directamente a la superficie o al interior de la herida en una cantidad suficiente para reducir o limitar la inflamación en la misma.

La inflamación en una herida se puede considerar un eritema, una hinchazón, una sensación de calor local, un edema y/o una pus. Una reducción en el alcance y/o la intensidad anatómicos de uno o más de estos signos de inflamación equivale a una reducción en la inflamación. El mantenimiento, o la prevención de un aumento en, el alcance y/o la intensidad anatómicos de uno o más de estos signos de inflamación equivale a una limitación en la inflamación.

Como alternativa, o además, los niveles o la actividad de los marcadores proinflamatorios y/o antiinflamatorios, por

ejemplo, las citocinas y quimiocinas, y/o las células inmunitarias en la herida se pueden medir, por ejemplo, en una muestra de tejido de la herida y/o en una muestra del interior de la herida. De manera más específica, los niveles o la actividad de TNF α , IL-1, IL-6, NF- κ B, ROS, histamina, macrófagos, monocitos, mastocitos y/o neutrófilos se pueden medir. Esto puede ser, por ejemplo, mediante inmunoensayo o citometría de flujo de una muestra de herida o ensayos de actividad adecuados.

Una reducción en los niveles o la actividad de uno o más marcadores proinflamatorios y/o células inmunitarias en la muestra de herida se puede considerar que equivale a una reducción en la inflamación en la herida. De manera similar, un aumento en el nivel o la actividad de uno o más marcadores antiinflamatorios en una muestra de herida se puede considerar que equivale a una reducción en la inflamación en una herida. El mantenimiento, o la prevención de un aumento en, el nivel o la actividad de uno o más marcadores proinflamatorios y/o células inmunitarias o el mantenimiento de, o la prevención de una disminución en, el nivel o la actividad de uno o más de los marcadores antiinflamatorios en la muestra de herida se puede considerar que equivale a una limitación de la inflamación en la herida.

En este aspecto, una "cantidad suficiente (o eficaz)" de las partículas de MCH de uso en la invención es esa cantidad de partículas de MCH que da como resultado los efectos sobre la inflamación en una herida descrita anteriormente, en particular, los efectos sobre los niveles o las actividades de los marcadores pro y/o antiinflamatorios y/o los niveles o las actividades de las células inmunitarias y, por lo tanto, favorece, además, la cicatrización de la herida. El experto en la materia sería capaz de determinar fácilmente cuál sería una cantidad eficaz (suficiente) de partículas de MCH sobre la base de los protocolos de respuesta a la dosis de rutina y, de manera conveniente, las técnicas de rutina para la evaluación de la inflamación de herida, tal como se ha analizado anteriormente y tal como se ejemplifica en el Ejemplo 2.

En una realización, el método en el que se pueden usar las partículas de MCH de uso en la invención puede comprender una etapa en la que se diagnosticará al sujeto que tiene una herida que está, o también está, en riesgo de desarrollar inflamación o se beneficiaría de tener una inflamación en la misma sometida a tratamiento (es decir, reducida o limitada).

En una realización adicional, el método en el que se pueden usar las partículas de MCH de uso en la invención puede comprender, después de la aplicación de las partículas de MCH de uso en la invención a la herida, una etapa en la que se controla el alcance de la inflamación en la herida. Estas etapas de control pueden implicar la comparación con la misma métrica inmediatamente antes de la aplicación de las partículas de MCH de uso en la invención a la herida u otro punto incluso antes en el tratamiento del sujeto.

En determinadas realizaciones, la partícula de MCH de uso en la invención tiene un diámetro de partícula medio de menos de 95 μ m, por ejemplo, menos de 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5 o 1 μ m, por ejemplo, menos de 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 50, 10, 5 o 1 nm.

En determinadas realizaciones, la partícula de MCH de uso en la invención también tiene un diámetro de partícula medio igual a o mayor de 1 nm, por ejemplo, igual a o mayor de 5, 10, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900 o 950 nm, o igual a o mayor de 1 μ m, por ejemplo, igual a o mayor de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95 μ m. Se contemplan, de manera específica, todos y cada uno de los criterios de valoración de intervalo derivables de la combinación de cualquiera de estos valores.

La partícula puede ser de cualquier forma tridimensional. Esta puede ser esencialmente simétrica o asimétrica. Esta puede ser esencialmente esférica, prismatoidal o cilíndrica. Esta puede ser esencialmente irregular o regular o tener regiones de ambos tipos. Esta puede ser angular, redondeada o cónica o tener regiones de los mismos. En determinadas realizaciones, la partícula tiene una dimensión de longitud que es significativamente mayor que las otras y, por lo tanto, se puede denominar, por ejemplo, con forma de varilla, con forma de aguja o fibrosa (varillas, agujas o fibras) y se puede calificar de cilíndrica o prismatoidal (por ejemplo, cuboidal), dependiendo de la forma de la sección transversal sustancialmente perpendicular a la dimensión de longitud significativamente mayor.

En determinadas realizaciones, la partícula de uso en la invención tiene una relación de aspecto entre una primera dimensión de longitud y una segunda dimensión de longitud dispuesta perpendicular a la misma de al menos 1,5 (primera dimensión de longitud:segunda dimensión de longitud), por ejemplo, al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 80, 90 o 100. En otras realizaciones, la partícula de uso en la invención tiene una relación de aspecto entre una primera dimensión de longitud y una segunda dimensión de longitud dispuesta sustancialmente perpendicular a la misma de no mayor de 2 (primera dimensión de longitud:segunda dimensión de longitud), por ejemplo, no mayor de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 80, 90 o 100. Se contemplan, de manera específica, todos y cada uno de los criterios de valoración de intervalo derivables de la combinación de cualquiera de estos valores, por ejemplo, la partícula de uso en la invención puede tener una relación de aspecto de cualquiera de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 a cualquiera de 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 o 70.

En estas realizaciones, la primera dimensión de longitud es la dimensión de longitud más larga en la partícula y puede

denominarse como la dimensión longitudinal. La segunda dimensión de longitud, por lo tanto, puede denominarse como una dimensión lateral. La segunda dimensión de longitud es la dimensión lateral más larga o un valor promedio medio de las dimensiones laterales de la partícula, por ejemplo, tal como se mide a lo largo de la longitud de la dimensión longitudinal.

5 En determinadas realizaciones, la dimensión longitudinal es de 0,1 μm a 500 μm , por ejemplo, de 0,1 μm a 400 μm , de 0,1 μm a 300 μm , de 0,1 μm a 200 μm , de 0,1 μm a 100 μm , de 0,1 μm a 80 μm , de 0,1 μm a 60 μm , de 0,1 μm a 40 μm , de 0,1 μm a 20 μm , de 0,1 μm a 10 μm , de 0,1 μm a 1 μm , de 0,1 μm a 0,5 μm , de 0,5 μm a 500 μm , de 0,5 μm a 400 μm , de 0,5 μm a 300 μm , de 0,5 μm a 200 μm , de 0,5 μm a 100 μm , de 0,5 μm a 80 μm , de 0,5 μm a 60 μm , de 0,5 μm a 40 μm , de 0,5 μm a 20 μm , de 0,5 μm a 10 μm , de 0,5 μm a 1 μm , de 1 μm a 500 μm , de 1 μm a 400 μm , de 1 μm a 300 μm , de 1 μm a 200 μm , de 1 μm a 100 μm , de 1 μm a 80 μm , de 1 μm a 60 μm , de 1 μm a 40 μm , de 1 μm a 20 μm , de 1 μm a 10 μm , de 10 μm a 500 μm , de 10 μm a 400 μm , de 10 μm a 300 μm , de 10 μm a 200 μm , de 10 μm a 100 μm , de 10 μm a 80 μm , de 10 μm a 60 μm , de 10 μm a 40 μm , de 10 μm a 20 μm , de 20 μm a 500 μm , de 20 μm a 400 μm , de 20 μm a 300 μm , de 20 μm a 200 μm , de 20 μm a 100 μm , de 20 μm a 80 μm , de 20 μm a 60 μm , de 20 μm a 40 μm , de 40 μm a 500 μm , de 40 μm a 400 μm , de 40 μm a 300 μm , de 40 μm a 200 μm , de 40 μm a 100 μm , de 40 μm a 80 μm , de 40 μm a 60 μm , de 60 μm a 500 μm , de 60 μm a 400 μm , de 60 μm a 300 μm , de 60 μm a 200 μm , de 60 μm a 100 μm , de 60 μm a 80 μm , de 80 μm a 500 μm , de 80 μm a 400 μm , de 80 μm a 300 μm , de 80 μm a 200 μm , de 80 μm a 100 μm , de 100 μm a 500 μm , de 100 μm a 400 μm , de 100 μm a 300 μm , de 100 μm a 200 μm , de 200 μm a 500 μm , de 200 μm a 400 μm , de 200 μm a 300 μm , de 300 μm a 500 μm , de 300 μm a 400 μm o de 400 μm a 500 μm .

25 En determinadas realizaciones, la dimensión lateral, o promedio de la misma, es de 0,01 μm a 20 μm , por ejemplo, de 0,01 μm a 16 μm , de 0,01 μm a 12 μm , de 0,01 μm a 8 μm , de 0,01 μm a 4 μm , de 0,01 μm a 2 μm , de 0,01 μm a 1,6 μm , de 0,01 μm a 1,2 μm , de 0,01 μm a 0,8 μm , de 0,01 μm a 0,4 μm , de 0,01 μm a 0,2 μm , de 0,01 μm a 0,1 μm , de 0,05 μm a 20 μm , de 0,05 μm a 16 μm , de 0,05 μm a 12 μm , de 0,05 μm a 8 μm , de 0,05 μm a 4 μm , de 0,05 μm a 2 μm , de 0,05 μm a 1,6 μm , de 0,05 μm a 1,2 μm , de 0,05 μm a 0,8 μm , de 0,05 μm a 0,4 μm , de 0,05 μm a 0,2 μm , de 0,05 μm a 0,1 μm , de 0,1 μm a 20 μm , de 0,1 μm a 16 μm , de 0,1 μm a 12 μm , de 0,1 μm a 8 μm , de 0,1 μm a 4 μm , de 0,1 μm a 2 μm , de 0,1 μm a 1,6 μm , de 0,1 μm a 1,2 μm , de 0,1 μm a 0,8 μm , de 0,1 μm a 0,4 μm , de 0,1 μm a 0,2 μm , de 0,2 μm a 20 μm , de 0,2 μm a 16 μm , de 0,2 μm a 12 μm , de 0,2 μm a 8 μm , de 0,2 μm a 4 μm , de 0,2 μm a 2 μm , de 0,2 μm a 1,6 μm , de 0,2 μm a 1,2 μm , de 0,2 μm a 0,8 μm , de 0,2 μm a 0,4 μm , de 0,4 μm a 20 μm , de 0,4 μm a 16 μm , de 0,4 μm a 12 μm , de 0,4 μm a 8 μm , de 0,4 μm a 4 μm , de 0,4 μm a 2 μm , de 0,4 μm a 1,6 μm , de 0,4 μm a 1,2 μm , de 0,4 μm a 0,8 μm , de 0,8 μm a 20 μm , de 0,8 μm a 16 μm , de 0,8 μm a 12 μm , de 0,8 μm a 8 μm , de 0,8 μm a 4 μm , de 0,8 μm a 2 μm , de 0,8 μm a 1,6 μm , de 0,8 μm a 1,2 μm , de 1,2 μm a 20 μm , de 1,2 μm a 16 μm , de 1,2 μm a 12 μm , de 1,2 μm a 8 μm , de 1,2 μm a 4 μm , de 1,2 μm a 2 μm , de 1,2 μm a 1,6 μm , de 1,6 μm a 20 μm , de 1,6 μm a 16 μm , de 1,6 μm a 12 μm , de 1,6 μm a 8 μm , de 1,6 μm a 4 μm , de 1,6 μm a 2 μm , de 2 μm a 20 μm , de 2 μm a 16 μm , de 2 μm a 12 μm , de 2 μm a 8 μm , de 2 μm a 4 μm , de 4 μm a 20 μm , de 4 μm a 16 μm , de 4 μm a 12 μm o de 4 μm a 8 μm .

40 Todas y cada una de las combinaciones de dimensiones longitudinales y laterales, y los intervalos de las mismas, desveladas anteriormente se contemplan de manera específica, en particular, en combinación con todas y cada una de las relaciones de aspecto, y los intervalos de las mismas. En vista de lo anterior, se puede considerar que determinadas partículas de uso en la invención son varillas, agujas o fibras.

45 En vista de la generalidad de la invención con respecto a la forma de las partículas, en el contexto de las partículas que no son sustancialmente, por ejemplo, esencialmente, esféricas, las referencias a los diámetros de partículas son, por lo tanto, referencias a diámetros esféricos equivalentes. En estas realizaciones, la partícula tiene una forma definida por dimensiones de tamaño que daría como resultado las mismas lecturas de tamaño que una esfera de la misma composición de sustancia de dicho diámetro en la técnica de medición del tamaño de partícula usada. En determinadas realizaciones, las dimensiones de tamaño usadas son el volumen o el área de superficie, preferentemente el volumen.

55 El diámetro (promedio) medio, o diámetro esférico equivalente, se puede evaluar mediante cualquier medio conveniente, por ejemplo, un método de pulso resistivo/Coulter, sedimentación (gravedad o centrifugación), diagnóstico por imágenes ópticas (por ejemplo, MEB, análisis de imágenes estáticas, análisis de imágenes dinámicas), difracción láser o dispersión de luz, pero para los fines de la invención, el método de Coulter, en la forma de sensor de pulso resistivo sintonizable, o medios ópticos, se debe usar para determinar el tamaño de partícula.

60 La MCH es la bicapa fibrosa que se encuentra en un huevo entre la albúmina y la cáscara de huevo de los huevos aviares, por ejemplo, los huevos de las aves salvajes (aves salvajes de caza/aves salvajes terrestres (Galliformes) y aves salvajes acuáticas (Anseriformes)) y aves de corral, en particular, el pollo, el pato, el ganso, el pavo, la gallina de Guinea, la avestruz, la paloma, el faisán, la perdiz, el urogallo o la gaviota. Los huevos de *Gallus gallus domesticus*, el pollo doméstico, son especialmente preferidos. De acuerdo con la invención, se puede usar una o ambas capas de la bicapa.

65 La partícula de uso en la invención consiste esencialmente en una forma micronizada de tal membrana. Por "consiste esencialmente en" se entiende que las partículas contienen al menos el 80 % en p/p de MCH micronizada, por ejemplo,

al menos el 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % en p/p de MCH micronizada. En determinadas realizaciones, la partícula consiste en una MCH micronizada. En estas realizaciones, la humedad, es decir, el agua, no se incluye en el cálculo de p/p, es decir, el cálculo se basa en componentes que no son agua. Sin embargo, la partícula todavía puede contener algo de humedad, por ejemplo, las moléculas de agua pueden aportar hasta el 20 %, 15 %, 10 %, 5 % o 1 % de la masa total de la partícula. Las partículas individuales de MCH micronizada pueden tener cualquier forma, por ejemplo, aquellas descritas anteriormente. La forma de la MCH micronizada puede ser igual o diferente a la forma de la partícula de uso en la invención. Si hay una pluralidad de partículas de MCH micronizada, su forma puede ser esencialmente igual (es decir, la forma de la MCH micronizada en la partícula de uso en la invención puede ser esencialmente homogénea) o puede diferir (heterogénea). En determinadas realizaciones, las partículas de MCH micronizada en las partículas de uso en la invención son fibras, varillas o agujas.

En la medida permitida por las definiciones anteriores, la partícula de uso en la invención puede contener, además, sustancias no de MCH, por ejemplo, los excipientes o agentes terapéuticos adicionales desvelados en el presente documento. Preferentemente, la partícula está esencialmente libre de otros componentes de huevo (no de MCH) (que se pueden considerar como sustancias "contaminantes" con respecto a la MCH), por ejemplo, la albúmina, la yema y/o la cáscara de huevo (carbonato de calcio). Por "esencialmente libre" se entiende que la partícula contiene no más del 5 % en p/p, por ejemplo, no más del 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,1 %, 0,05 % o 0,01 % en p/p de componentes de huevo no de MCH.

En determinadas realizaciones, el componente de MCH de la partícula es una partícula micronizada individual de MCH, en particular, una fibra, varilla o aguja de MCH micronizada.

Se cree que las partículas de MCH micronizada con una alta relación de aspecto, por ejemplo, las fibras, varillas o agujas, y de los tamaños descritos anteriormente (que se pueden denominar de manera intercambiable en el presente documento como microfibras, microvarillas y microagujas o nanofibras, nanovarillas y nanoagujas, en función del tamaño) tendrán determinadas ventajas físicas sobre otras formas de MCH (por ejemplo, aquellas del documento WO 2004/080428) al menos en el contexto de los tratamientos médicos descritos en el presente documento. En particular, se cree que tales disposiciones son capaces de proporcionar niveles ideales de área de superficie, velocidades de renovación, capacidad de humectación, retención de humedad, capacidad de propagación y, en particular, inhibición de las MPM, en especial, en el contexto de la cicatrización de heridas y los apósitos/andamios de ingeniería de tejidos.

En determinadas realizaciones, la partícula de uso en la invención no es sustancialmente, por ejemplo, esencialmente, esférica, es decir, no es una partícula con una relación de aspecto, tal como se ha definido anteriormente, de menos de 1,5, por ejemplo, 1,4, 1,3, 1,2 o 1,1. En otras realizaciones, la partícula de uso en la invención no es una esfera, es decir, no es una partícula con una relación de aspecto, tal como se ha definido anteriormente, de 1.

En el presente documento, también se describe una partícula que consiste esencialmente en una membrana de cáscara de huevo (MCH) micronizada, en donde dicha partícula tiene un diámetro de partícula medio de menos de 100 μm .

La MCH de las partículas de uso en la invención se puede separar de otros componentes de huevo mediante cualquier medio conveniente. Los huevos a partir de los que se puede separar la MCH pueden ser fertilizados o no fertilizados. Los huevos pueden estar intactos, es decir, antes de la eclosión, o pueden estar vacío, es decir, los restos del huevo después de la eclosión o después de la extracción del contenido del huevo (albúmina y yema). Los medios adecuados se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2004/080428 y US 8580315. Preferentemente, la MCH se prepara mediante el método para la recogida de la membrana de cáscara de huevo en línea en las plantas de procesamiento de huevos comerciales desveladas en el documento WO 2015/058790 (PCT/EP2013/072049). El documento WO 2015/058790 proporciona un método de procesamiento de residuos de cáscara de huevo, que emanan de una unidad de cascado de huevos y comprenden porciones de cáscara de huevo, así como porciones de membrana, que comprende alimentar residuos de cáscara de huevo (por ejemplo, que tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 40 mm y un contenido de humedad de base húmeda de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 40 %) desde la unidad de cascado de huevos hasta un ciclón impulsado por un gas de proceso que tiene una temperatura de menos de aproximadamente 85 °C (preferentemente de menos de aproximadamente 60 °C) y que tiene una velocidad superior a aproximadamente 60 m/s (preferentemente entre aproximadamente 70 m/s y aproximadamente 340 m/s). Dentro de dicho ciclón, el procesamiento en vórtice de los residuos de cáscara de huevo reduce el tamaño de partícula y retira por pelado dichas porciones de membrana de dichas porciones de cáscara de huevo, de tal manera que dichas porciones de cáscara de huevo se separan de dichas porciones de membrana. A través de una salida superior de dicho ciclón, se libera principalmente una mezcla de gas de proceso, vapor y gotitas, y a través de una salida inferior de dicho ciclón, se libera principalmente una mezcla de porciones de cáscara de huevo y porciones de membrana separadas. A continuación, dicha mezcla liberada se separa en una parte de porción de cáscara de huevo y una parte de porción de membrana en un dispositivo de clasificación. A continuación, la porción de MCH resultante se puede procesar, además, en las partículas de MCH, tal como se describe en el presente documento, preferentemente sin ninguna etapa intermedia.

En determinadas realizaciones, el método de preparación de MCH comprende la etapa adicional de controlar el tiempo entre la alimentación de los residuos de cáscara de huevo y la liberación de dicha mezcla fuera de dicho ciclón mediante el ajuste de la velocidad de alimentación de los residuos de cáscara de huevo en relación con la velocidad de alimentación total del gas de proceso, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 0,5 s a aproximadamente 20 s y preferentemente de aproximadamente 1 s a aproximadamente 5 s. En determinadas realizaciones, el método comprende, además, una etapa de centrifugar los residuos de cáscara de huevo antes de alimentarlos a dicho ciclón. En determinadas realizaciones, la etapa de alimentación es continua. En otras realizaciones, la etapa de clasificación comprende expulsar neumáticamente la parte de porción de membrana fuera de las pantallas de clasificación y fuera del dispositivo de clasificación. El método también puede comprender una etapa final de secado de la parte de porción de membrana.

El material de la MCH en forma de copos dentro del intervalo de tamaño de aproximadamente 1 mm² a aproximadamente 10 mm² no se puede volver a formar ni procesar en una lámina con las mismas características que la MCH intacta. Sin embargo, la presente invención proporciona un medio para presentar tal material a la superficie de la herida y favorecer la cicatrización de la herida crónica.

En determinadas realizaciones, la MCH de la partícula de uso en la invención (o al menos los componentes proteicos de la misma) será sustancialmente la obtenida a partir de un proceso de separación de cáscara-membrana. En otras palabras, la MCH de la partícula de uso en la invención estará sustancialmente no modificada químicamente en comparación con la MCH de origen natural de una fuente aviar correspondiente.

De manera más específica, la MCH de la partícula de uso en la invención estará química y sustancialmente no degradada, no digerida (por ejemplo, química o enzimáticamente) y/o no desnaturalizada en comparación con la MCH de origen natural de una fuente aviar correspondiente. Por "sustancialmente no degradada" se entiende que menos del 20 %, por ejemplo, menos del 15 %, 10 %, 5 % o 1 % de los componentes de MCH mostrarán pruebas de degradación en comparación con la MCH de origen natural de una fuente aviar correspondiente. Por consiguiente, se deben interpretar las expresiones de no digerida y no desnaturalizada. El grado de degradación/digestión/desnaturalización de la MCH se puede evaluar mediante la medición de la solubilidad relativa de la MCH y/o el tamaño o la estructura relativos de las fibras de colágeno en la MCH. Esto se puede lograr a través de técnicas de rutina, incluyendo técnicas de inmunohistoquímica/inmunocitoquímica y/o tintes y colorantes de biomoléculas (por ejemplo, proteínas).

En particular, la MCH de la partícula de uso en la invención no se habrá expuesto a una reacción de hidrólisis o una reacción de reducción de enlace de disulfuro, por ejemplo, química o enzimática, en particular, una reacción de hidrólisis alcalina. En otras palabras, la MCH de la partícula de uso en la invención estará sustancialmente no hidrolizada, por lo que se entiende que menos del 20 %, por ejemplo, menos del 15 %, 10 %, 5 % o 1 % de los componentes de MCH mostrarán pruebas de hidrólisis en comparación con la MCH de origen natural de una fuente aviar correspondiente. El grado de hidrólisis de la MCH se puede evaluar mediante la medición de la solubilidad relativa de la MCH y/o el tamaño relativo de las fibras de colágeno y/o el grado de reticulación del colágeno en la MCH. Esto se puede lograr a través de técnicas de rutina, incluyendo técnicas de inmunohistoquímica/inmunocitoquímica y/o tintes y colorantes de proteínas.

En otras realizaciones, la MCH de la partícula de uso en la invención será sustancialmente, por ejemplo, esencialmente, insoluble en agua a un pH neutro, por ejemplo, un pH 6,8-7,2. Para los fines de la invención, un material insoluble requiere más de 10 l de disolvente para disolver 1 g de soluto.

La MCH de la partícula de uso en la invención se puede micronizar mediante cualquier medio de tecnología conveniente de reducción de tamaño de partícula, micronización, trituración, pulverización o molienda, por ejemplo, molienda de bolas, molienda de perlas, molienda de chorros, molienda de vórtice, seguido de la selección de tamaño, por ejemplo, el tamizado y cribado. El método de reducción de tamaño de partícula elegido se puede realizar en seco o con un medio líquido. También se puede emplear la criopulverización. En determinadas realizaciones, el proceso de reducción de tamaño de partícula y, en determinadas realizaciones, el proceso de preparación de MCH anterior, se selecciona sobre la base de que se producen fibras de MCH del tamaño requerido (es decir, microfibras y nanofibras). Entre otros, se ha mostrado que la pulverización de MCH en seco en un mezclador rotatorio de cuchillas es eficaz a este respecto (Figura 5).

En el presente documento, también se desvela un método para la preparación de una partícula que contiene una MCH micronizada, tal como se define en el presente documento, comprendiendo dicho método proporcionar una MCH, por ejemplo, tal como se define en el presente documento, y someter la MCH a un proceso de micronización y un proceso de selección de tamaño de partícula. Preferentemente, la MCH se proporciona esencialmente libre de componentes de huevo no de MCH. Más preferentemente, la provisión de la MCH esencialmente libre de componentes de huevo no de MCH comprende la separación de los componentes de huevo de MCH de los no de MCH, por ejemplo, tal como se describe en el documento WO 2015/058790 (PCT/EP2013/072049) y anteriores, y el lavado de la MCH así obtenida con una solución de ácido débil (término que incluye una solución débilmente ácida), por ejemplo, una solución acuosa de aproximadamente el 0,1 % de ácido clorhídrico o ácido acético, retirando de este modo cualquier carbonato de calcio residual en la MCH. En otros casos, la MCH micronizada se lava con dicha solución de ácido débil. Este lavado

con ácido débil, en especial, el tratamiento con una solución de HCl a aproximadamente el 0,1 %, no solo desmineraliza la MCH, minimizando de este modo la cantidad de sales inorgánicas en la MCH, sino que también retira y/o inactiva los agentes infecciosos, por ejemplo, los microorganismos (por ejemplo, tal como se describe en el presente documento), los priones y los virus.

Tal como se muestra en la Figura 5, la micronización de la MCH preparada de esta manera produce fibras de MCH de 10-100 μm de longitud y un espesor de 1-5 μm (es decir, microfibras y nanofibras).

Se pueden incluir componentes adicionales de la MCH micronizada que contiene partículas de uso en la invención antes del proceso de micronización, durante dicho proceso o después de dicho proceso.

La partícula de uso en la invención se proporcionará, típicamente, como parte de una pluralidad de dichas partículas, teniendo dicha pluralidad de partículas un diámetro de partícula medio de menos de 100 μm , por ejemplo, menos de 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5 o 1 μm , por ejemplo, menos de 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 50, 10, 5 o 1 nm.

En determinadas realizaciones, la pluralidad de partículas también tiene un diámetro de partícula medio igual a o mayor de 1 nm, por ejemplo, igual a o mayor de 5, 10, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900 o 950 nm, o igual a o mayor de 1 μm , por ejemplo, igual a o mayor de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95 μm . Se contemplan, de manera específica, todos y cada uno de los criterios de valoración de intervalo derivables de la combinación de cualquiera de estos valores.

En determinadas realizaciones, menos del 25 %, por ejemplo, menos del 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 % o 0,1 % del índice de partículas dentro de dicha pluralidad de partículas tienen un diámetro de partícula medio igual a o mayor de 100 μm .

En determinadas realizaciones, puede resultar ventajoso proporcionar una pluralidad de partículas con baja dispersidad. Por esta razón, las partículas tienen preferentemente un coeficiente de variación (CV) sobre el diámetro de partícula medio elegido (tal como se ha definido anteriormente) de menos del 10 %, más preferentemente menos del 5 %, todavía más preferentemente menos del 2 %. El CV se determina en porcentaje como

$$CV = 100 \times \text{desviación típica}/\text{media}$$

donde media es el diámetro de partícula medio y desviación típica es la desviación típica en el diámetro de partícula. El CV se calcula preferentemente en el modo principal, es decir, mediante el ajuste de una curva de distribución monomodal a la distribución de tamaño de partícula detectada. Por tanto, algunas partículas por debajo o por encima del tamaño de modo se pueden descontar en el cálculo, que se puede basar, por ejemplo, en aproximadamente el 90 % del índice total de partículas (es decir, de las partículas detectables). Tal determinación de CV se puede realizar en un analizador de tamaño de partícula Coulter LS 130.

En otras realizaciones, la pluralidad de partículas están esencialmente monodispersas.

Por otro lado, en determinadas realizaciones diferentes, se puede seleccionar un amplio intervalo de tamaños de partícula o una pluralidad de intervalos de tamaños de partículas más estrechos para lograr uno o más de los diversos efectos fisiológicos descritos en el presente documento. Sin pretender quedar ligados a la teoría, las partículas de MCH de uso en la invención que tienen un diámetro de partícula medio en el extremo superior del intervalo de tamaño pueden facilitar la migración celular de la herida mediante la provisión de un mayor efecto de andamiaje, mientras que las partículas de MCH de uso en la invención que tienen un diámetro de partícula medio en el extremo inferior del intervalo de tamaño pueden tener un mayor efecto inhibitor sobre las MPM y la inflamación. Puede resultar ventajoso seleccionar diferentes intervalos de tamaño con el fin de adaptar los efectos fisiológicos de las partículas de MCH de uso en la invención.

Tal como se ha analizado anteriormente, las heridas son un entorno ideal para la infección, en particular, la infección crónica, debido a su falta de una barrera epitelial y la disponibilidad de sustrato y superficie para la unión y colonización microbiana. De manera problemática, la infección de una herida a menudo retrasa la cicatrización, mediante el aumento de la inflamación y la necrosis en la herida y en los tejidos circundantes de la herida, y, por tanto, hace que la herida sea más susceptible a una infección establecida (crónica). Muchas heridas que luchan por cicatrizar comprenden una infección y, como tal, un tratamiento de cicatrización de heridas que también pueda hacer frente a una infección en la herida (la denominada carga biológica de la herida) resultaría especialmente ventajoso.

En determinadas realizaciones, el tratamiento de una herida con una partícula de MCH, tal como se define en el presente documento, con el fin de favorecer la cicatrización también puede inhibir la viabilidad y/o el crecimiento de un microorganismo presente en la herida y combatir, de este modo, una infección microbiana presente en la herida. Por consiguiente, se puede considerar que el método en el que se pueden usar las partículas de MCH de uso en la invención abarca un método para favorecer la cicatrización de una herida en la que también se inhibe la viabilidad y/o el crecimiento de un microorganismo presente en la herida o en la que también se combate una infección microbiana

en la herida, en donde una o más partículas de MCH, tal como se definen en el presente documento, están aplicadas a dicha herida en una cantidad suficiente para inhibir la viabilidad y/o el crecimiento del microorganismo o para combatir la infección microbiana.

5 El término "microorganismo", tal como se usa en el presente documento, incluye cualquier organismo microbiano celular, es decir: cualquier organismo celular que sea microscópico, es decir, demasiado pequeño para observarse a simple vista. En particular, tal como se usa en el presente documento, el término incluye los organismos típicamente considerados como microorganismos, en particular, las bacterias, los hongos, las arqueas, las algas y los protistas. El microorganismo puede ser procariota o eucariota y puede ser de cualquier clase, género o especie de microorganismo.

10 El microorganismo puede ser aeróbico o anaeróbico. El microorganismo puede ser patógeno o no patógeno o puede ser un microorganismo de descomposición o uno indicador. El microorganismo puede ser resistente a un fármaco (es decir, un fármaco antimicrobiano, por ejemplo, un fármaco antibiótico o antifúngico) o resistente a múltiples fármacos. En realizaciones preferidas particulares, el microorganismo es capaz de colonizar una herida y retrasar la cicatrización de la herida.

15 Las bacterias o los hongos representan clases preferidas de microorganismos y, por consiguiente, las partículas de MCH de uso en la invención se pueden considerar preferentemente como que tienen actividad antibacteriana o antifúngica (por ejemplo, bactericida o bacteriostática o fungicida o fungistática).

20 Preferentemente, las bacterias se seleccionan de los siguientes géneros: *Achromobacter*, *Acinetobacter*, *Actinobacillus*, *Aeromonas*, *Agrobacterium*, *Alcaligenes*, *Alteromonas*, *Bacteroides*, *Bartonella*, *Borrelia*, *Bordetella*, *Brucella*, *Burkholderia*, *Campylobacter*, *Cardiobacterium*, *Chlamydia*, *Chlamydophila*, *Chromobacterium*, *Chyseeobacterium*, *Chryseomonas*, *Citrobacter*, *Clostridium*, *Comamonas*, *Corynebacterium*, *Coxiella*, *Cryptobacterium*, *Edwardsiella*, *Eikenella*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Erwinia*, *Kingella*, *Klebsiella*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Legionella*, *Leptospira*, *Leptotrichia*, *Leuconostoc*, *Listeria*, *Listonella*, *Mobiluncus*, *Moraxella*, *Morganella*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Neisseria*, *Nocardia*, *Nocardiosis*, *Pantoea*, *Parachlamydia*, *Pasteurella*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Propionibacterium*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Ralstonia*, *Rickettsia*, *Salmonella*, *Shewenella*, *Shigella*, *Sphingobacterium*, *Sphingomonas*, *Staphylococcus*, *Stenotrophomonas*, *Streptobacillus*, *Streptococcus*, *Streptomyces*, *Treponem* y *Yersinia*.

30 Por tanto, las bacterias pueden ser bacterias gram-positivas o gram-negativas o incluso bacterias gram-indeterminadas. Las bacterias gram-negativas son de importancia. Dentro de las bacterias gram-negativas, las Enterobacteriaceae y las bacterias no fermentadoras de bacterias gram-negativas son de particular interés.

35 Las Enterobacteriaceae incluyen, pero sin limitación, bacterias de los géneros *Alishewanella*, *Alterococcus*, *Aquamonas*, *Aranicola*, *Azotivirga*, *Brenneria*, *Budvicia*, *Buttiauxella*, *Cedecea*, *Citrobacter*, *Cronobacter*, *Dickeya*, *Edwardsiella*, *Enterobacter*, *Erwinia*, *Escherichia*, *Ewingella*, *Grimontella*, *Hafnia*, *Klebsiella*, *Kluyvera*, *Leclercia*, *Leminorella*, *Moellerella*, *Morganella*, *Obesumbacterium*, *Pantoea*, *Pectobacterium*, *Phlomobacter*, *Photorhabdus*, *Plesiomonas*, *Pragia*, *Proteus*, *Providencia*, *Rahnella*, *Raoultella*, *Salmonella*, *Samsonia*, *Serratia*, *Shigella*, *Sodalis*, *Tatumella*, *Trabulsiella*, *Wigglesworthia*, *Xenorhabdus*, *Yersinia*, *Yokenella*. Los géneros preferidos de Enterobacteriaceae incluyen *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella* y *Providencia*.

45 Las bacterias gram-negativas no fermentadoras incluyen, pero sin limitación, bacterias de los géneros *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas* y *Burkholderia*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Bordetella*, *Brevundimonas*, *Comamonas*, *Elizabethkingia* (anteriormente *Chryseeobacterium*), *Methylobacterium*, *Moraxella*, *Ochrobactrum*, *Oligella*, *Psychrobacter*, *Ralstonia*, *Roseomonas*, *Shewanella*, *Sphingobacterium*, por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia* spp..

50 Preferentemente, las bacterias se pueden seleccionar de los géneros *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Providencia*, *Moraxella*, *Staphylococcus*, por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia* spp., *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia multivorans*, *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei*, *Acinetobacter lwoffii*, *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia alcalifaciens*, *Klebsiella oxitoca*, *Pseudomonas anguilliseptica*, *Pseudomonas oryzihabitans*, *Pseudomonas plecoglossicida*, *Pseudomonas luteola*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus oralis*, *Staphylococcus aureus* (por ejemplo, MRSA).

60 Por tanto, a modo de ejemplo representativo, el microorganismo puede ser una bacteria del género *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Mycobacterium*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Fusobacterium* u otras bacterias entéricas o coliformes.

65 El microorganismo también puede ser un, o de un, hongo, incluyendo, por ejemplo, hongos que pueden ser, o pueden haber sido, clasificados como protistas, por ejemplo, hongos de los géneros *Candida*, *Aspergillus*, *Pneumocystis*, *Penicillium* y *Fusarium*. Las especies fúngicas representativas incluyen, pero sin limitación, *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatidis*, *Pneumocystis carinii*, *Penicillium marneffi*, *Alternaria alternate*.

5 El microorganismo también puede ser un protozoo, por ejemplo, un miembro de los grupos de Amoeboae, Sporozoa, Ciliados y Flagelados. Los protozoos representativos incluyen especies de *Toxoplasma*, por ejemplo, *Toxoplasma gondii*, especies de *Plasmodium*, tales como *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, especies de *Trypanosoma*, por ejemplo, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, especies de *Leishmania*, tales como *Leishmania major*, y especies de *Entamoeba*, tales como *Entamoeba histolytica*.

10 Preferentemente, el microorganismo se selecciona de los siguientes géneros: *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Hafnia*, *Serratia*, *Yersinia*, *Peptostreptococcus*, *Bacteriodes*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Candida*, *Proteus*, *Burkholderia*, *Fusobacterium* y *Mycobacterium*, por ejemplo, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Legionella pneumophila*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* y *Streptococcus pyogenes*. Las infecciones causadas por y *Pseudomonas*, por ejemplo, las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, son de particular interés.

15 El microorganismo puede estar en una biopelícula, o puesto de manera diferente, el microorganismo puede estar en un modo de crecimiento de biopelícula. Por "biopelícula" se entiende una comunidad de microorganismos caracterizados por un predominio de células sésiles que están unidas a un sustrato o interfaz o entre sí (algunas células móviles también pueden estar presentes) y que están embebidas en una matriz de polímeros extracelulares (de manera más específica, polímeros extracelulares que han producido) caracterizada por que los microorganismos de esta colonia presentan un fenotipo alterado con respecto a la velocidad de crecimiento y la transcripción de genes (por ejemplo, en comparación con sus homólogos "sin biopelícula" o de flotación libre o planctónicos). Por "en una biopelícula" se entiende que el microorganismo está dentro (completamente o en parte), sobre o asociado a la matriz polimérica de una biopelícula. Observado de manera diferente, los microorganismos que "no están en una biopelícula" son microorganismos que están aislados, por ejemplo, planctónicos, o si están en una agregación de una pluralidad de microorganismos, esa agregación no está organizada y/o carece de la matriz característica de una biopelícula. En cada caso, los microorganismos individuales no presentan un fenotipo alterado que se observe en sus homólogos que habitan en la biopelícula.

30 La expresión "viabilidad de un microorganismo" significa la capacidad de un microbio para sobrevivir en condiciones dadas, por ejemplo, en una herida. La supervivencia se puede considerar equivalente a permanecer con vida. Las partículas de MCH de uso en la invención pueden reducir la viabilidad de los microorganismos a través de un efecto microbicida. La determinación de la viabilidad de un microorganismo se puede realizar usando las técnicas detalladas a continuación para la medición de la muerte celular (y la viabilidad) de los microorganismos.

35 Por tanto, la "inhibición de la viabilidad" de un microorganismo puede incluir cualquier efecto que reduzca la viabilidad de un microorganismo o que lo haga menos propenso a sobrevivir o no viable. En particular, esta expresión abarca la eliminación o destrucción de un microorganismo.

40 La expresión "eliminación de un microorganismo" se refiere al acto de hacer que un microorganismo deje de estar vivo, es decir, que muera. Se considera que un microorganismo está vivo si este se puede inducir para replicarse y/o crecer o al menos presentar cambios morfológicos, cuando se coloca en un medio que normalmente soportaría el crecimiento de ese microorganismo y/o el microorganismo metaboliza los nutrientes para liberar energía para soportar las funciones celulares. Típicamente, un microorganismo se puede considerar que está muerto si se pierde la integridad de la membrana celular.

45 Se dispone de muchos ensayos de rutina para determinar si un microorganismo está vivo (es viable) o está muerto. Una opción es colocar el microorganismo en condiciones que normalmente soportarían el crecimiento de ese microorganismo y controlar el crecimiento del microorganismo mediante medios convencionales adecuados, por ejemplo, mediante el control del tamaño del microorganismo, la morfología del microorganismo, el índice de microorganismos en la colonia a lo largo del tiempo, el consumo de nutrientes en los medios de cultivo, etc. Otra opción es evaluar el microorganismo para determinar las morfologías características de la muerte celular, por ejemplo, los cuerpos necróticos o apoptóticos, las ampollas de membrana, la condensación nuclear y escisión del ADN en fragmentos de tamaño regular, la rotura de las paredes celulares o membranas y la fuga de contenido celular en el entorno extracelular. Otros métodos explotan la pérdida característica de la integridad de la membrana celular en microorganismos muertos. Los colorantes impermeables a la membrana (por ejemplo, azul de tripano y yoduro de propidio) se usan de manera rutinaria para evaluar la integridad de la membrana. Otra opción adicional es medir el metabolismo del microorganismo. Esto se puede realizar de manera rutinaria de varias maneras. Por ejemplo, se pueden medir los niveles de ATP.

60 Por "crecimiento de un microorganismo" se entiende tanto un aumento en el tamaño del microorganismo o en la cantidad y/o el volumen de los constituyentes de un microorganismo (por ejemplo, la cantidad de ácido nucleico, la cantidad de proteína, el índice de núcleos, el índice o tamaño de los orgánulos, el volumen de citoplasma) como un aumento en los índices de un microorganismo, es decir, un aumento en la replicación de un microorganismo.

65 Por "inhibición del crecimiento de un microorganismo" se entiende que el crecimiento medible (por ejemplo, la replicación) de un microorganismo, o la velocidad del mismo, se reduce. Preferentemente, el crecimiento medible (por

ejemplo, la replicación) de un microorganismo, o la velocidad del mismo, se reduce en al menos el 50 %, más preferentemente al menos el 60 %, 70 %, 80 % o 90 %, por ejemplo, al menos el 95 %. Preferentemente, se detiene el crecimiento medible (por ejemplo, la replicación). El crecimiento en términos de aumento o expansión del tamaño microbiano, etc. se puede inhibir independientemente de la replicación y viceversa. Las partículas de MCH de uso en la invención pueden inhibir la viabilidad de microorganismos a través de un efecto microbistático y/o un efecto microbicida.

Por tanto, también se describe una partícula de MCH, tal como se define en el presente documento, para su uso en el combate y, en particular, en el tratamiento de, la infección microbiana en una herida o el uso de una partícula de MCH, tal como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en el combate y, en particular, en el tratamiento de, la infección microbiana en una herida. Se observará en estos contextos que la infección se puede combatir mediante la inhibición del crecimiento y/o la viabilidad de un microorganismo en un sujeto. La infección puede ser una infección por biopelículas.

El "combate de una infección" se puede considerar como el tratamiento o la prevención de la infección, por ejemplo, incluyendo la prevención o inhibición de la formación de una infección, la reducción o eliminación de una infección, una reducción en el índice de microbios en la colonia que compone la infección, una reducción o cese en la velocidad de crecimiento de la infección y/o los microorganismos en la misma, una reducción o cese de la velocidad de expansión en el índice de microbios en una infección. El "combate de la biopelícula" incluye medidas o tratamientos tanto preventivos como reaccionarios. El combate de la biopelícula, por lo tanto, abarca la prevención o inhibición de la formación de una biopelícula, la eliminación o reducción de una biopelícula, una reducción en el tamaño de la biopelícula, una reducción en el índice de microbios en una colonia de biopelícula, una reducción o cese en la velocidad de crecimiento de una biopelícula, una reducción o cese de la velocidad de expansión en el índice de microbios en una colonia de biopelícula, una reducción en la integridad física de una biopelícula, un aumento en la sensibilidad de los microbios en una colonia de biopelícula a un agente antimicrobiano o un mecanismo de defensa inmunitaria del huésped y un aumento en la permeabilidad de una biopelícula a un agente antimicrobiano o un mecanismo de defensa inmunitaria del huésped.

En estas realizaciones, el microorganismo se pondrá en contacto con la partícula de MCH de uso en la invención después de la aplicación de la partícula a la herida. El término "contacto" abarca la aplicación de la partícula directamente al microorganismo o la aplicación de la partícula a una herida en la que el microorganismo entra en contacto posteriormente.

Más particularmente, el microorganismo se pondrá en contacto con una cantidad eficaz de las partículas de MCH de uso en la invención, más particularmente una cantidad de partículas de MCH de uso en la invención eficaz directamente para inhibir la viabilidad de (por ejemplo, eliminar) el microorganismo o para inhibir directamente el crecimiento del microorganismo.

Por "directamente" se entiende que las partículas de MCH de uso en la invención no reclutan sistemas o mecanismos fisiológicos (por ejemplo, el sistema inmunitario) para conferir sus efectos microbicidas o microbistáticos (por ejemplo, sus efectos citotóxicos o citostáticos). Más bien, las partículas de MCH de uso en la invención actúan directamente sobre el microorganismo.

En estas realizaciones, una "cantidad suficiente (o eficaz)" de las partículas de MCH de uso en la invención es esa cantidad de partículas de MCH que da como resultado los efectos microbicidas o microbistáticos descritos anteriormente o que combate de manera eficaz la infección y favorece, de este modo, la cicatrización de la herida. El experto en la materia sería capaz de determinar fácilmente cuál sería una cantidad eficaz (suficiente) de partículas de MCH sobre la base de los protocolos de respuesta a la dosis de rutina y, de manera conveniente, las técnicas de rutina para la evaluación de la muerte microbiana o la inhibición del crecimiento, etc., tal como se ha analizado anteriormente. Los efectos directos de las partículas de MCH de uso en la invención se pueden evaluar mediante el uso de sistemas *in vitro* de rutina familiares para el experto en la materia que carezcan de sistemas o mecanismos fisiológicos completos que puedan interferir con la evaluación de los efectos microbicidas o microbistáticos (por ejemplo, sistemas de cultivos de células simples, sistemas de células/virus aislados, por ejemplo, tal como se desvela en el Ejemplo 1).

En una realización, el método en el que se pueden usar las partículas de MCH de uso en la invención puede comprender una etapa en la que se diagnosticará al sujeto que tiene una herida que también está en riesgo de desarrollar una infección o se beneficiaría de tener una infección en la misma sometida a tratamiento.

En una realización adicional, el método en el que se pueden usar las partículas de MCH de uso en la invención puede comprender, después de la aplicación de las partículas de MCH de uso en la invención a la herida, una etapa en la que se controla el crecimiento y/o la viabilidad de un microorganismo en la herida o el alcance de la infección. Estas etapas de control pueden implicar la comparación con la misma métrica inmediatamente antes de la aplicación de las partículas de MCH de uso en la invención a la herida u otro punto incluso antes en el tratamiento del sujeto.

Tal como se ha analizado anteriormente, el proceso normal de cicatrización de la herida implica una fase de proliferación en la que las células del tejido de la herida migran hacia la herida y/o proliferan para formar tejido de

novo, pero, en algunos casos, el proceso de cicatrización se bloquea en una fase anterior.

Por lo tanto, resultaría especialmente ventajoso un tratamiento de cicatrización de la herida que pueda favorecer la viabilidad y/o el crecimiento de las células del tejido de la herida.

5 Por tanto, en determinadas realizaciones, el tratamiento de una herida con una partícula de MCH, tal como se define en el presente documento, con el fin de favorecer la cicatrización también puede favorecer la viabilidad y/o el crecimiento de las células del tejido de la herida. Por consiguiente, el método en el que se pueden usar las partículas de MCH de uso en la invención se puede considerar que abarca un método para favorecer la cicatrización de una
10 herida en la que también se favorece la viabilidad y/o el crecimiento de las células del tejido de la herida, en donde una partícula de MCH, tal como se define en el presente documento, está aplicada a dicha herida en una cantidad suficiente para favorecer la viabilidad y/o el crecimiento de las células del tejido de la herida.

15 La expresión "viabilidad y/o crecimiento" se debe interpretar de manera consistente con el análisis anterior en el contexto de los microorganismos, aunque, en este caso, el crecimiento también puede incluir la diferenciación de las células del tejido de la herida.

20 Por "favorecer el crecimiento de las células del tejido de la herida" se entiende que el crecimiento medible (por ejemplo, la replicación y/o la diferenciación) de las células del tejido de la herida, o la velocidad del mismo, se aumenta o al menos se mantiene o se evita que disminuya. Preferentemente, el crecimiento medible (por ejemplo, la replicación y/o la diferenciación) de las células del tejido de la herida, o la velocidad del mismo, se aumenta en al menos el 5 %, más preferentemente al menos el 10 %, 20 %, 30 % o 40 %, por ejemplo, al menos el 50 %.

25 En una realización, el método en el que se pueden usar las partículas de MCH de uso en la invención puede comprender una etapa en la que se diagnosticará al sujeto que tiene una herida que también se beneficiaría de tener la viabilidad y/o el crecimiento de las células del tejido de la herida favorecidos.

30 En una realización adicional, el método en el que se pueden usar las partículas de MCH de uso en la invención puede comprender, después de la aplicación de las partículas de MCH de uso en la invención a la herida, una etapa en la que se controla la viabilidad y/o el crecimiento de las células del tejido de la herida y/o la formación del tejido *de novo*. Estas etapas de control pueden implicar la comparación con la misma métrica inmediatamente antes de la aplicación de las partículas de MCH de uso en la invención a la herida u otro punto incluso antes en el tratamiento del sujeto.

35 Por lo tanto, también resultaría especialmente ventajoso un tratamiento de cicatrización de la herida que también pueda favorecer la migración de las células del tejido de la herida hacia la herida.

40 Por tanto, en determinadas realizaciones, el tratamiento de una herida con una partícula de MCH, tal como se define en el presente documento, con el fin de favorecer la cicatrización también puede favorecer la migración de las células del tejido de la herida hacia la herida. Por consiguiente, el método en el que se pueden usar las partículas de MCH de la invención se puede considerar que abarca un método para favorecer la cicatrización de una herida en la que también se favorece la migración de las células del tejido de la herida hacia a la herida, en donde una partícula de MCH, tal como se define en el presente documento, está aplicada a dicha herida en una cantidad suficiente para favorecer la migración de las células del tejido de la herida hacia la herida.

45 Por "favorecer la migración" se entiende que la migración medible de las células del tejido de la herida hacia la herida, o la velocidad de la misma, se aumenta o al menos se mantiene o se evita que disminuya. Preferentemente, la migración medible de las células del tejido de la herida, o la velocidad de la misma, se aumenta en al menos el 5 %, más preferentemente al menos el 10 %, 20 %, 30 % o 40 %, por ejemplo, al menos el 50 %.

50 En una realización, el método en el que se pueden usar las partículas de MCH de uso en la invención puede comprender una etapa en la que se diagnosticará al sujeto que tiene una herida que también se beneficiaría de tener la migración de las células del tejido de la herida hacia la herida favorecida.

55 En una realización adicional, el método en el que se pueden usar las partículas de MCH de uso en la invención puede comprender, después de la aplicación de las partículas de MCH de uso en la invención a la herida, una etapa en la que se controla el alcance de la migración de las células del tejido de la herida hacia la herida y/o la formación del tejido *de novo*. Estas etapas de control pueden implicar la comparación con la misma métrica inmediatamente antes de la aplicación de las partículas de MCH de uso en la invención a la herida u otro punto incluso antes en el tratamiento del sujeto.

60 El favorecimiento de la migración y/o la proliferación de las células de la herida se puede deber a que las partículas de MCH de uso en la invención actúan como un andamio para las células del tejido de la herida. El favorecimiento de la migración y/o la proliferación pueden favorecer la formación del tejido *de novo*. La migración de las células del tejido de la herida hacia la herida, la función de las partículas de MCH en la provisión de un andamio y la formación del tejido
65 *de novo* en la herida se pueden controlar y cuantificar mediante un análisis microscópico de la herida o una muestra de la misma. Tales análisis pueden implicar la tinción química y/o inmunoquímica para detectar marcadores

moleculares sobre las células del tejido de la herida y/o el tejido *de novo* en la herida.

En estas realizaciones, una "cantidad suficiente (o eficaz)" de las partículas de MCH, tal como se define en el presente documento, es esa cantidad de partículas de MCH que da como resultado los efectos de pro-proliferación o pro-migración descritos anteriormente o que favorece la formación del tejido *de novo* y favorece, además, de este modo, la cicatrización de la herida. El experto en la materia sería capaz de determinar fácilmente cuál sería una cantidad eficaz (suficiente) de partículas de MCH sobre la base de los protocolos de respuesta a la dosis de rutina y, de manera conveniente, las técnicas de rutina para la evaluación de la viabilidad, el crecimiento y la migración de las células de la herida analizadas anteriormente.

En estas realizaciones, las células de la herida se pondrán en contacto con la partícula de MCH de uso en la invención después de la aplicación de la partícula a la herida. Más particularmente, las células de la herida se pondrán en contacto con una cantidad eficaz de partículas de MCH de uso en la invención eficaz para favorecer la viabilidad y/o el crecimiento de las células del tejido de la herida, favorecer la migración de las células del tejido de la herida hacia la herida o favorecer la formación del tejido *de novo*.

Las partículas que contienen una MCH micronizada de uso en la invención tienen el beneficio adicional de ser susceptibles de formulación en preparaciones que no interfieran con el mantenimiento de un entorno de cicatrización húmedo. Por tanto, las partículas de MCH de uso en la invención están aplicadas a la herida para no interferir con el mantenimiento de un entorno de cicatrización húmedo, por ejemplo, en una formulación o apósito adaptado para no interferir con el mantenimiento de un entorno de cicatrización húmedo, por ejemplo, aquellas descritas en el presente documento.

En determinadas realizaciones, los métodos en los que se pueden usar las partículas de MCH de uso en la invención logran el favorecimiento de la cicatrización de heridas con uno o más, o todos, de los efectos de herida adicionales descritos anteriormente, es decir, (i) la inhibición de la degradación de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos (en particular, la inhibición de la actividad de las MPM frente a la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos) y uno o más, o todos, de los efectos de herida adicionales descritos anteriormente, en particular el efecto antimicrobiano y/o los efectos antiinflamatorios; y/o (ii) la reducción en la inflamación en la herida y uno o más, o todos, de los efectos de herida adicionales descritos anteriormente, en particular, el efecto antimicrobiano y/o los efectos de inhibición de las MPM.

La herida se puede encontrar en o sobre un sujeto. La expresión "en un sujeto" se usa ampliamente en el presente documento para incluir sitios o localizaciones dentro de un sujeto o sobre un sujeto, por ejemplo, una superficie externa del cuerpo, y puede incluir, en particular, una herida que contiene un dispositivo médico implantable.

Por tanto, la herida se puede encontrar, por lo tanto, en o sobre la piel o en o sobre cualquier superficie susceptible en la cavidad bucal (por ejemplo, encía, grieta gingival, bolsa periodontal), el aparato reproductor (por ejemplo, cuello uterino, útero, trompas de Falopio), el peritoneo, el tubo gastrointestinal, la oreja, el ojo, la próstata, las vías urinarias, el sistema vascular, el aparato respiratorio, el corazón, el riñón, el hígado, el páncreas, el sistema nervioso o el cerebro. Por consiguiente, se debe interpretar la expresión "células del tejido de la herida". Preferentemente, la herida es una herida en la piel (cutánea), en otras palabras, una herida dérmica o dermatológica, que incluye heridas en cualquier profundidad de la epidermis y/o dermis y el tejido subyacente.

Los dispositivos médicos implantables incluyen, pero sin limitación, cualquier tipo de dispositivo percutáneo y/o línea que dé como resultado una herida (por ejemplo, catéteres venosos centrales, en particular, catéteres con manguitos, por ejemplo, manguitos de Dracon o colágeno), dispositivos protésicos, por ejemplo, válvulas cardíacas, articulaciones artificiales, implantes dentales e implantes de tejidos blandos (por ejemplo, implantes de senos, glúteos y labios), endoprótesis vasculares, marcapasos y tubos de traqueotomía. Un dispositivo médico "implantable" puede incluir un dispositivo en el que cualquier parte del mismo esté contenida dentro del cuerpo, es decir, el dispositivo puede estar total o parcialmente implantado.

Las heridas pueden ser causadas quirúrgicamente, por las lesiones físicas (por ejemplo, las lesiones mecánicas; las lesiones térmicas, por ejemplo, aquellas que resultan del calor o el frío en exceso; las lesiones eléctricas, por ejemplo, aquellas causadas por el contacto con fuentes de potencial eléctrico; y los daños por radiación causados, por ejemplo, por una exposición prolongada y considerable a las radiaciones infrarrojas, ultravioletas e ionizantes) o por una lesión de formación espontánea, tal como una úlcera en la piel (por ejemplo, una úlcera venosa, diabética o por presión), una fisura anal, una úlcera bucal y el acné común. El tejido injertado quirúrgicamente se considera que es una herida.

En el campo de la medicina, las heridas se definen típicamente como agudas o crónicas. Las heridas agudas son heridas que avanzan de manera sistemática a través de las tres fases reconocidas del proceso de cicatrización después de la hemostasia (es decir, la fase inflamatoria, la fase proliferativa y la fase de remodelación) sin una evolución temporal prolongada. Las heridas crónicas se definen como aquellas que no cicatrizan o donde existe una pérdida excesiva de piel, tales como a través de las quemaduras. Tales heridas no completan la secuencia sistemática de complicaciones bioquímicas del proceso de cicatrización porque la herida se detiene en una de las fases de cicatrización. Frecuentemente, las heridas crónicas se detienen en la fase inflamatoria. Las heridas crónicas son una

fueron importantes de morbilidad en los pacientes.

De acuerdo con la presente invención, una herida crónica puede considerarse que es una herida que no se ha curado en el período de tiempo esperado, por ejemplo, al menos 5, 10, 15, 20 o 30 días más de lo esperado. Esta puede considerarse como una herida que no ha cicatrizado al menos 30, al menos 40 días, particularmente al menos 50 días, más particularmente al menos 60 días, más particularmente al menos 70 días después de la formación.

También son de particular interés las heridas de quemaduras que se han vuelto crónicas. Cualquier quemadura, en particular, una quemadura grave, tiene un impacto significativo en la integridad de la barrera epitelial y/o endotelial del sujeto y la cicatrización de tales traumatismos suele ser un proceso prolongado. Como tales, los métodos en los que se pueden usar las partículas de MCH de uso en la invención se pueden considerar que son métodos para favorecer la cicatrización de una herida crónica causada por una quemadura.

Los agentes típicos que causan quemaduras son las temperaturas extremas (por ejemplo, los incendios y líquidos y gases a temperaturas extremas), la electricidad, los productos químicos corrosivos, la fricción y la radiación. El alcance y la duración de la exposición, junto con la intensidad/resistencia del agente, dan como resultado quemaduras de gravedad variable. La escaldadura (es decir, un traumatismo asociado a líquidos y/o gases a alta temperatura) se considera que es una quemadura.

En determinadas realizaciones, la herida diana es una herida también en riesgo de, o que contiene, una infección microbiana, por ejemplo, aquellas desveladas en el presente documento. La infección puede ser aguda o, como alternativa, crónica, por ejemplo, una infección que ha persistido durante al menos 5 o al menos 10 días, particularmente al menos 20 días, más particularmente al menos 30 días, más particularmente al menos 40 días.

En determinadas realizaciones, la herida diana es una herida también en riesgo de, o en la que existen, niveles inadecuados, es decir, insuficientes, de migración de células del tejido de la herida hacia la herida y/o proliferación o diferenciación de células del tejido de la herida y/o formación de tejido *de novo*.

En otras realizaciones adicionales, la herida diana tiene (i) hiperactividad de MPM (en particular, frente a la MEC y los factores de crecimiento) o una degradación en exceso de la MEC y el factor de crecimiento y una o más de las características de herida descritas anteriormente, en particular, la infección microbiana y la inflamación; y/o (ii) inflamación en exceso y una o más de las características de herida descritas anteriormente, en particular, la infección microbiana y la hiperactividad de MPM (en particular, frente a la MEC y los factores de crecimiento) o una degradación en exceso de la MEC y el factor de crecimiento.

Además de los efectos de cicatrización de heridas crónicas de las partículas que contienen una MCH micronizada definidas en el presente documento, se espera que los sitios de la extirpación quirúrgica de una neoplasia también se beneficien del tratamiento con partículas de MCH, tal como se define en el presente documento, ya que se predice que tales tratamientos podrán (i) combatir la neoplasia mediante la inhibición de la angiogénesis en cualquier resto de la neoplasia que permanezca después del procedimiento de extirpación quirúrgica y (ii) prevenir la metástasis de cualquier resto de la neoplasia que permanezca después del procedimiento de extirpación quirúrgica mediante la inhibición de la actividad de las MPM en el sitio de la extirpación quirúrgica o la ablación de una neoplasia.

Por tanto, la divulgación proporciona, además, un método para el combate de la neoplasia o la prevención de la metástasis de la neoplasia, en un sitio en el que una neoplasia, o una porción de la misma, se ha extirpado quirúrgicamente, en donde una o más partículas de MCH, tal como se definen en el presente documento, están aplicadas a dicho sitio o la proximidad inmediata de dicho sitio en una cantidad suficiente para combatir cualquier neoplasia restante o prevenir la metástasis de cualquier neoplasia restante.

En estos contextos, las células de cualquier neoplasia restante se pondrán en contacto con una partícula de MCH, tal como se define en el presente documento, después de la aplicación de la partícula al sitio de la extirpación quirúrgica o su proximidad inmediata. El término "contacto" abarca la aplicación de la partícula directamente a las células de cualquier neoplasia restante o la aplicación de la partícula al sitio de la extirpación quirúrgica o su proximidad inmediata y con la que las células de cualquier neoplasia restante se ponen en contacto posteriormente. La "proximidad inmediata" se debe interpretar con respecto al tamaño de la neoplasia que se esté extirpando. En algunos casos, la proximidad inmediata del sitio de extirpación quirúrgica o ablación será un área que se extiende desde los límites del sitio de extirpación quirúrgica en una distancia que es hasta el 50 %, por ejemplo, hasta el 40, 30, 20, 10, 5 o 2 %, de la parte más ancha del sitio.

El "combate de la neoplasia en un sitio en el que se ha extirpado quirúrgicamente una neoplasia" se puede considerar como el tratamiento de cualquier resto de la neoplasia que se haya extirpado quirúrgicamente con el fin de prevenir, limitar o inhibir la reformación de esa neoplasia, la reducción o eliminación de cualquier resto de la neoplasia, una reducción en el índice de células neoplásicas restantes en el sitio, una reducción o cese en la velocidad de crecimiento de cualquier neoplasia restante y/o cualquier célula neoplásica en la misma o en el sitio, una reducción o cese de la velocidad de expansión en el índice de células neoplásicas en la neoplasia restante o en el sitio.

5 Tal como se ha mencionado, sin pretender quedar ligados a la teoría, se logra este efecto de combate, al menos en parte, mediante la prevención, la inhibición, la limitación o eliminación de la angiogénesis en cualquier neoplasia restante que, a su vez, se deriva de la reducción o limitación en la actividad de las MPM frente a las proteínas de la MEC descritas en el presente documento. Se aplica el análisis detallado de tales efectos *mutatis mutandis* a esta parte de la divulgación. Otro mecanismo puede implicar la obstrucción de los vasos sanguíneos en crecimiento con las propias partículas de MCH.

10 La "prevención de la metástasis de la neoplasia en un sitio en el que se ha extirpado quirúrgicamente una neoplasia" se puede considerar como el tratamiento de cualquier resto de la neoplasia que se haya extirpado quirúrgicamente con el fin de prevenir, limitar o inhibir la metástasis de las células de cualquiera de tales restos. El tratamiento puede prevenir todas las complicaciones de metástasis o puede limitar tales complicaciones a una velocidad o probabilidad existente o disminuir (inhibir) la velocidad o probabilidad de metástasis.

15 Tal como se ha mencionado, sin pretender quedar ligados a la teoría, este efecto sobre la metástasis se logra mediante la reducción o limitación de la actividad de las MPM frente a las proteínas de la MEC descritas en el presente documento. Se aplica el análisis detallado de tales efectos *mutatis mutandis* a esta parte de la divulgación.

20 Por lo tanto, se puede considerar que el método descrito anteriormente abarca un método para prevenir el recrecimiento o la reaparición de una neoplasia que se ha extirpado de un sujeto quirúrgicamente y/o un método para prevenir la recaída o recidiva del cáncer de un sujeto y/o un método para mejorar la posibilidades de remisión después de la extirpación quirúrgica de una neoplasia de un sujeto.

25 La neoplasia puede ser una neoplasia en cualquier tejido del cuerpo del sujeto, por ejemplo, aquellos tejidos y partes del cuerpo descritos en el presente documento. En determinados casos, la neoplasia es una neoplasia maligna, en particular, una neoplasia con alto potencial o probabilidad metastásicos. Por lo tanto, la neoplasia puede ser un sarcoma, un carcinoma, un germinoma, un linfoma, una leucemia, un blastoma, un papiloma y un adenoma en la medida en que estas neoplasias se caracterizan por una acumulación (masa) de células. Tales acumulaciones o masas se pueden describir como "sólidas", aunque las masas pueden ser difusas y/o comprender vacíos. En determinados casos, el tumor es un tumor maligno o precanceroso, por ejemplo, un sarcoma, un carcinoma, un germinoma, un blastoma, un linfoma o una leucemia.

35 En casos más específicos, la neoplasia puede ser un tumor colorrectal (también conocido como tumor de colon, tumor de recto o tumor de intestino), tumor de próstata, tumor de testículo, tumor de piel (por ejemplo, melanoma y no melanoma (por ejemplo, tumor basocelular, tumor de células escamosas)), tumor de mama, tumor de riñón (renal) (por ejemplo, tumor de Wilm), tumor de ovario, tumor de estómago (gástrico), tumor intestinal (por ejemplo, tumor duodenal, tumor ileal, tumor yeyunal, tumor de intestino delgado), tumor de hígado (hepático), tumor pancreático, tumor de pulmón (pulmonar), tumor esofágico, tumor bucal, tumor de garganta, tumor cerebral (por ejemplo, glioblastoma, meduloblastoma), tumor suprarrenal (por ejemplo, tumor corticosuprarrenal), tumor de tiroides (por ejemplo, carcinoma tiroideo anaplásico), tumor uterino (por ejemplo, carcinosarcoma uterino), tumor hematológico (también conocido como tumores malignos hematológicos) (por ejemplo, tumores malignos por tumor hematopoyético y linfático, por ejemplo, leucemia, linfoma y mieloma).

45 En casos más específicos, el tumor puede ser un cáncer colorrectal (también conocido como cáncer de colon, cáncer de recto o cáncer de intestino), cáncer de próstata, cáncer de testículo, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma y no melanoma (por ejemplo, cáncer basocelular, cáncer de células escamosas)), cáncer de mama, cáncer de riñón (renal) (por ejemplo, tumor de Wilm), cáncer de ovario, cáncer de estómago (gástrico), cáncer intestinal (por ejemplo, cáncer duodenal, cáncer ileal, cáncer yeyunal, cáncer de intestino delgado), cáncer de hígado (hepático), cáncer de páncreas, cáncer de pulmón (pulmonar), cáncer esofágico, cáncer bucal, cáncer de garganta, cáncer cerebral (por ejemplo, glioblastoma, meduloblastoma), cáncer suprarrenal (por ejemplo, cáncer corticosuprarrenal), cáncer de tiroides (por ejemplo, carcinoma tiroideo anaplásico), cáncer uterino (por ejemplo, carcinosarcoma uterino), cáncer hematológico (también conocido como tumores malignos hematológicos) (por ejemplo, tumores malignos por cáncer hematopoyético y linfático, por ejemplo, leucemia, linfoma y mieloma) o un tumor no maligno en estos sitios anatómicos (por ejemplo, pólipos colorrectales, pilomatrixoma, hemangioma, osteoma, condroma, lipoma, fibroma, linfangioma, leiomioma, rabiomioma, astrocitoma, meningioma, ganglioneuroma, papiloma, adenoma).

55 La forma de extirpación quirúrgica no está limitada y, por lo tanto, puede ser, por ejemplo, mediante escisión o ablación, por ejemplo, mediante medios mecánicos, térmicos o de láser, o cauterización. La ablación de tumor es un proceso mediante el que un tumor, o una parte o porción del mismo, se destruye mediante medios físicos y, típicamente, los restos del tumor resultantes de la etapa de ablación se dejan *in situ*. Por consiguiente, se debe interpretar, por lo tanto, la expresión de "extirpación" quirúrgica. Los métodos representativos de ablación de tumores incluyen, pero sin limitación, crioablación, ablación hidrotérmica, ablación con radiación ionizante (radioterapia de haz externo o braquiterapia), radioablación, ablación por ultrasonido, ablación con láser, ablación por microondas y electroablación. Tales métodos se practican bien en el campo de la terapia del cáncer.

65 El sujeto puede ser cualquier sujeto animal humano o no humano, pero más particularmente puede ser un vertebrado humano o no humano, por ejemplo, un animal no humano seleccionado de mamíferos, aves, anfibios, peces y reptiles.

Los sujetos mamíferos son los preferidos. El animal no humano puede ser un animal de cría o un animal doméstico o un animal de valor comercial, incluyendo animales de laboratorio o un animal en un zoológico o parque de juegos. Por lo tanto, los animales no humanos representativos incluyen perros, gatos, conejos, ratones, cobayas, hámsteres, caballos, cerdos, ovejas, cabras, vacas, pollos, pavos, gallinas de Guinea, patos, gansos, loros, periquitos, palomas, salmones, truchas, tilapias, barbos, besugos, percas gigantes, meros, salmonetes, medregales coronados, corvinas, rohus, gobios, bacalaos, abadejos, lubinas y carpas. Los usos veterinarios de la invención quedan así cubiertos. El sujeto se puede considerar como un paciente. Preferentemente, el sujeto es un humano.

El "tratamiento", cuando se usa en relación con el tratamiento de una afección médica (por ejemplo, una herida) o una infección en un sujeto de acuerdo con la invención, se usa ampliamente en el presente documento para incluir cualquier efecto terapéutico, es decir, cualquier efecto beneficioso sobre la afección o en relación con la infección. Por tanto, no solo se incluye el desarraigo o la eliminación de la afección/infección o la cura del sujeto de la afección/infección, sino también una mejora en la infección/afección del sujeto. Por tanto, se incluye una mejora en cualquier síntoma o signo de la infección/afección o en cualquier indicador clínicamente aceptado de la infección/afección (por ejemplo, una disminución en el tamaño de la herida (profundidad y/o área), una aceleración del tiempo de cicatrización, uno o más de los efectos de la herida descritos en el presente documento o una reducción en el malestar general o dolor en la herida o el tejido circundante). Por tanto, el tratamiento incluye terapia tanto curativa como paliativa, por ejemplo, de una infección/afección preexistente o diagnosticada, es decir, un tratamiento reaccionario.

La "prevención", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier efecto profiláctico o preventivo. Por tanto, esto incluye el retraso, la limitación, la reducción o la prevención de la afección (por ejemplo, un aumento en el tamaño de la herida o el desarrollo de una herida crónica o de cicatrización deficiente) o una infección o la aparición de la afección/infección o uno o más síntomas o signos de la misma, por ejemplo, con respecto a la afección/infección o el síntoma o signo antes del tratamiento profiláctico. Por tanto, la profilaxis incluye explícitamente la prevención absoluta de la aparición o el desarrollo de la afección/infección o el síntoma o signo de la misma y cualquier retraso en la aparición o el desarrollo de la afección/infección o el síntoma o signo o la reducción o limitación en el desarrollo o avance de la afección/infección o el síntoma o signo.

De manera específica, las partículas que contienen una MCH micronizada, tal como se definen en el presente documento, se pueden considerar como un tratamiento profiláctico, por ejemplo, para prevenir, o al menos minimizar el riesgo de, una infección de la herida o para prevenir, o al menos minimizar el riesgo de, un aumento en el tamaño de la herida o el desarrollo de una herida de cicatrización deficiente o crónica.

Una cantidad "farmacéuticamente eficaz" o "fisiológicamente eficaz" de las partículas que contienen una MCH micronizada de uso en la invención es la cantidad de partículas que favorece, de manera medible, la cicatrización de una herida diana. De manera más específica, esta puede ser las cantidades descritas anteriormente suficientes para (eficaces para) lograr los diversos efectos fisiológicos descritos anteriormente.

Las dosis adecuadas de las partículas que contienen una MCH micronizada de uso en la invención que pueden lograr las cantidades farmacéuticamente/fisiológicamente eficaces variarán de un sujeto a otro y se pueden determinar por parte del especialista médico o veterinario de acuerdo con el peso, la edad y el sexo del sujeto, la gravedad de la afección/infección, el modo de administración y también la partícula de MCH particular seleccionada.

Por "aplicadas directamente a la herida" se entiende que las partículas que contienen una MCH micronizada de uso en la invención no se administran al sujeto sistémicamente con el fin de que las partículas de MCH alcancen la herida predominantemente a través de la circulación sanguínea o linfática del sujeto, es decir, las partículas que contienen una MCH micronizada de uso en la invención se ponen en contacto con la herida desde un punto que no es la circulación sanguínea o linfática del sujeto. Esto se puede considerar una aplicación local o tópica.

Las partículas que contienen una MCH micronizada de uso en la invención se pueden aplicar (administrar) a la herida en cualquier forma tópica conveniente. En su forma más simple, las partículas se pueden aplicar como un polvo seco sin formulación adicional. La formulación de polvo seco se puede aplicar a la superficie de la herida mediante el rociado del polvo para cubrir la superficie de la herida hasta una capa de, por ejemplo, 0,5 mm o menos. La MCH no tiene una capacidad intrínseca de absorción de humedad, por lo que puede resultar beneficioso en determinadas realizaciones colocar un apósito para heridas adicional, por ejemplo, aquellos de los tipos analizados a continuación, sobre la parte superior de la herida sometida a tratamiento con polvo. En las heridas secas donde se indica el desbridamiento, puede resultar beneficioso someter a tratamiento la superficie de la herida con una formulación de gel blando o líquido/fluido (por ejemplo, un hidrogel o un gel de hidrocoloide blando) y, después, aplicar las partículas secas de MCH sobre la parte superior del gel.

Sin embargo, el experto en la materia también será capaz de formular las partículas que contienen una MCH micronizada de uso en la invención hasta dar composiciones farmacéuticas que estén adaptadas para la administración tópica de acuerdo con cualquiera de los métodos convencionales conocidos en la técnica y ampliamente descritos en la bibliografía.

Las partículas de MCH de uso en la invención se pueden incorporar, opcionalmente, junto con otros agentes activos, con uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes convencionales, para producir preparaciones tópicas convencionales, tales como polvos, sobres de perlas, suspensiones, emulsiones, soluciones, aerosoles (en forma de un sólido o en un medio líquido), pulverizaciones (por ejemplo, pulverizaciones nasales), pomadas, bálsamos, cremas, pastas, películas, geles (por ejemplo, hidrogeles e hidrocoloideos), espumas y así sucesivamente. Simplemente de carácter orientativo, el Ejemplo 5 describe la producción de un gel de partículas de MCH de hidrocoloide. Se esperaría que tales geles hidrataran la herida a la que se aplican, permitieran el desbridamiento acuoso y aportarían los beneficios de MCH analizados anteriormente. Tales composiciones son adecuadas para su uso en heridas necróticas secas. Los Ejemplos 6 a 9 proporcionan realizaciones específicas adicionales.

Por lo tanto, la presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica, por ejemplo, para su uso en cualquiera de los métodos o tratamientos médicos mencionados anteriormente, que comprende una partícula que contiene una MCH micronizada, tal como se define en el presente documento, junto con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados son lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos inertes, tragacanto, gelatina, pectina, fibronectina, elastina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa (por ejemplo, celulosa regenerada oxidada, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa), jarabe de agua, agua, agua/etanol, agua/glicol, agua/polietileno, agua salada hipertónica, glicol, propilenglicol, metilhidroxibenzoatos, hidroxibenzoatos de propilo, talco, estearato de magnesio, aceite mineral o sustancias grasas, tales como grasa dura, o mezclas adecuadas de los mismos. Las composiciones pueden incluir, de manera adicional, agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes conservantes y similares. Los alginatos de cationes de metales monovalentes, divalentes o trivalentes, en particular, los alginatos de sodio, calcio, zinc y plata son de interés.

Las partículas que contienen una MCH micronizada de uso en la invención también se pueden incorporar a los apósitos para heridas, por ejemplo, apósitos (por ejemplo, de tejido) fibrosos secos tejidos y no tejidos, apósitos basados en película, apósitos basados en gel o apósitos que son una combinación de estos tipos de apósitos. Las partículas que contienen una MCH micronizada de uso en la invención se pueden aplicar al apósito antes de o durante la aplicación a una herida o se pueden incorporar durante la fabricación. Los apósitos típicamente se adaptarán o usarán de tal manera que las partículas que contienen una MCH micronizada de uso en la invención se expondrán a la herida o al fluido de la herida cuando estén en uso.

Los apósitos fibrosos de uso en la invención pueden incluir apósitos de algodón, alginato, celulosa (por ejemplo, celulosa regenerada oxidada, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa), colágeno fibroso y basados en MCH (documento US 7767297).

Los apósitos basados en película son típicamente semi o impermeables al agua y flexibles y se pueden formar a partir de cualquier plástico adecuado, por ejemplo, poliuretano, cloruro de polivinilo.

Los apósitos basados en gel, que incluyen hidrogeles y geles de hidrocoloide, se pueden formar a partir de una gran cantidad de sustancias poliméricas, incluyendo, pero con limitación, alginato, celulosa (por ejemplo, celulosa regenerada oxidada, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa), colágeno, pectina, elastina, fibronectina. La inclusión de biopolímeros, gomas o resinas (por ejemplo, gelatina) puede ayudar a garantizar que el apósito se adhiera ligeramente a la superficie de la herida. La inclusión de alginato puede aumentar la capacidad de humedad de la matriz de gel. Tales geles de alginato básicos para la cicatrización de heridas se describen en la patente estadounidense 6201164.

Los apósitos basados en gel pueden ser adecuados para heridas con una cavidad profunda o que se pueden tunelizar debajo de la piel sana. En este último tipo de herida, el gel se puede cargar en una jeringa y, después, administrarse a la cavidad para garantizar que todas las superficies de la herida estén cubiertas. Cuando están en uso, puede resultar beneficioso cubrir los apósitos basados en gel con un apósito secundario, por ejemplo, un apósito fibroso y/o un apósito de película con el fin de mantener la colocación del gel y/o retener la humedad en el gel y la herida y/o actuar como barrera para los microbios. Se puede diseñar un apósito basado en gel de la invención que tenga un elemento secundario de este tipo integrado al elemento de gel.

Los sistemas tópicos adicionales que se consideran adecuados son los sistemas de administración de fármacos *in situ*, por ejemplo, los geles donde se forman *in situ* matrices de gel cristalinas sólidas, semisólidas, amorfas o líquidas y que pueden comprender las partículas que contienen una MCH micronizada de uso en la invención. Tales matrices se pueden diseñar, de manera conveniente, para controlar la liberación de las partículas desde la matriz, por ejemplo, la liberación se puede retrasar y/o mantener durante un período de tiempo elegido. Tales sistemas pueden formar geles solo tras el contacto con tejidos o fluidos biológicos. Típicamente, los geles son bioadhesivos. La administración a cualquier sitio del cuerpo que pueda retenerse o adaptarse para retener la composición de pregel puede ser objeto de tal técnica de administración. Tales sistemas se describen en el documento WO 2005/023176.

Los geles de hidrocoloide usados en el tratamiento de heridas se pueden administrar en forma de geles blandos o

fluidos/líquidos o geles firmes o sólidos. Los ejemplos de geles de hidrocoloide firmes se comercializan con los nombres comerciales de Granuflex^{RTM} y Duoderm^{RTM}. Estos tienen una absorción moderada de fluido y mantienen un lecho húmedo para heridas sin inducir la maceración al lecho de la herida y la piel circundante. En respuesta a la humectación, estos se hinchan y permanecen viscosos y retienen el fluido absorbido. Los hidrogeles blandos o fluidos/líquidos adecuados para su uso en heridas se han descrito en la técnica, tal como en la patente estadounidense 5503847.

Por tanto, también se desvela un apósito para heridas, preferentemente un apósito de hidrocoloide o hidrogel, que comprende una partícula que contiene una MCH micronizada, tal como se define en el presente documento, por ejemplo, para su uso, cuando sea adecuado, en los métodos y tratamientos médicos mencionados anteriormente.

En una realización preferida, el sistema de vehículo seleccionado también puede potenciar el proceso de cicatrización de heridas por separado a la contribución del componente de MCH.

En un ejemplo, un apósito para heridas de gel de hidrocoloide funcional que incorpora partículas que contienen una MCH micronizada de uso en la invención se puede fabricar a partir de pectina, carboximetilcelulosa sódica y propilenglicol, por ejemplo, en donde la pectina está presente al 0,05 % y 1 % en peso, la CMC está presente al 2 % y 4,5 % en peso, el propilenglicol está presente entre el 15-20 % en peso y las partículas de MCH están presentes en el 0,5 % y 10 % en peso, constituyendo el agua el resto hasta el 100 % en peso. En esta realización, la formulación es, de manera adicional, capaz de limpiar y desbridar la herida y absorber cantidades moderadas de exudado. Estas funciones aumentan la actividad de las partículas que contienen una MCH micronizada, que se cree que se enlazan y desvían las proteasas de la destrucción del lecho de la herida y actúan como un andamio para permitir la unión y migración celular a través del lecho de la herida. Esta formulación de hidrocoloide es idealmente adecuada para heridas con una cavidad profunda o que se pueden tunelizar debajo de la piel sana. En este último tipo de herida, el gel se puede cargar en una jeringa y, después, administrarse a la cavidad para garantizar que todas las superficies de la herida estén cubiertas.

En una realización adicional, las partículas que contienen una MCH micronizada de uso en la invención se pueden formular en un hidrogel de agua/hidroxietilcelulosa sustancialmente puro. Tal formulación se puede preparar mediante la disolución de HEC en agua con agitación o remoción y dispersión de la MCH dentro de dicha solución de HEC acuosa. El hidrogel de MCH-HEC se puede envasar en receptáculos convenientes, por ejemplo, en tubos y, después, los receptáculos llenos se pueden esterilizar con radiación gamma a, por ejemplo, 25 kGy.

También se pueden fabricar hidrocoloides de gel sólidos o firmes que incorporen una lámina de refuerzo semipermeable que pueda actuar como barrera estéril, así como que funcionen en la gestión de la humedad dentro de la superficie de la herida. Tales materiales sólidos pueden incorporar polímeros o gomas o resinas o gelatina para garantizar que el apósito se adhiera ligeramente a la superficie de la herida. Tales productos resultarían adecuados para el tratamiento de heridas sin cavidad leve a moderadamente exudadas. Tales apósitos no requerirían un apósito secundario para mantenerlos en su lugar o para proporcionar una barrera antimicrobiana.

Opcionalmente, el gel de hidrocoloide puede contener alginato para aumentar la capacidad de humedad del gel de matriz de base. Esto resultaría preferible en heridas con un contenido de exudado de moderado a alto. Tales geles de alginato básicos se describen en el documento US 6201164.

Tal como resulta evidente a partir de lo anterior, los apósitos para heridas basados en alginato, por ejemplo, fibrosos o de gel, secos, sustancialmente secos o húmedos, son sistemas de administración importantes para las partículas que contienen una MCH micronizada de uso en la invención. Los apósitos basados en alginato representan una tecnología flexible y adaptable que puede permitir que las partículas de MCH se administren a una herida de diferentes formas y formatos. De particular interés son los apósitos de material compuesto de MCH-alginato en los que las partículas de MCH de uso en la invención se combinan con alginato y los apósitos para heridas, o elementos de los mismos, se fabrican a partir de esa mezcla de material compuesto o se forman *in situ*. Tales apósitos son particularmente útiles en el tratamiento de heridas con un alto contenido de exudado. Los apósitos de material compuesto mantienen un nivel de humedad ventajoso en el lecho de la herida, absorbiendo el exceso de exudado y facilitando al mismo tiempo el contacto de la MCH con los tejidos regeneradores. Tales apósitos o los elementos que contienen el material compuesto de MCH-alginato de los mismos se pueden proporcionar en formas secas, sustancialmente secas o húmedas que son capaces de absorber el fluido de la herida.

Los apósitos de material compuesto de MCH-alginato resultan posibles porque el alginato tiene la capacidad de formar un gel reticulado en presencia de cantidades suficientes de cationes de metales divalentes o trivalentes (por ejemplo, Ca²⁺, Be²⁺, Mg²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺, Fe²⁺, Fe³⁺, Al³⁺ o Zn²⁺), pero en ausencia de cantidades suficientes de cationes de metales di o trivalentes o presencia de cationes de metales monovalentes (por ejemplo, Na⁺, Li⁺, K⁺, Rb⁺ o Cs⁺), el alginato es esencialmente soluble en soluciones acuosas, aunque con altas propiedades de retención de agua y la capacidad de formar un gel no reticulado. En su forma más simple, la MCH se puede mezclar con una solución de alginato de fluido y, después, se puede iniciar la reticulación o la precipitación, por ejemplo, en la propia herida tras el contacto con Ca²⁺ en la herida.

Los geles de alginato de iones de metales di o trivalentes tienen propiedades de materiales variables que se determinan, entre otros, mediante la absorción de humedad del material, que a su vez se determina mediante el grado de sustitución de iones de metales di o trivalentes. Por tanto, mediante la variación de la relación de iones de metales di o trivalentes respecto a monovalentes (por ejemplo, Ca^{2+} y Na^+) en las mezclas que contienen alginato, se puede preparar un espectro de geles con un amplio intervalo de propiedades. Mediante la retirada de la humedad de tales geles antes de usar, se pueden preparar formas secas, incluyendo fibras, con una absorción de humedad significativa cuando están en uso. De manera ventajosa, los apósitos de alginato absorbentes se pueden basar en mezclas de alginato de iones de metales di o trivalentes y alginato de iones de metales monovalentes. El alginato de iones de metales di o trivalentes contribuye a la resistencia estructural del apósito y el alginato de iones de metales monovalentes favorece la absorción. Se debe alcanzar un equilibrio, ya que un exceso de alginato de iones de metales di o trivalentes dará como resultado un apósito que no se puede cambiar a una forma de gel flexible mediante soluciones fisiológicas encontradas en los sitios de la herida debido a una incapacidad para contrarrestar la concentración de iones de metales di o trivalentes en el material. Un exceso de alginato de iones de metales monovalentes dará como resultado una resistencia disminuida y propiedades de manipulación más deficientes, en particular, las cualidades de la fibra. No obstante, las mezclas de material compuesto de alginatos de iones de metales monovalentes y partículas de MCH pueden resultar útiles debido a que la exposición a Ca^{2+} se puede producir *in situ* y, por tanto, conducir a la formación de gel reticulado *in situ*, es decir, la formación de un apósito *in situ*.

Tal como se describe en los Ejemplos 6 a 9, la adición de partículas de MCH de uso en la invención a soluciones de alginato de iones de metales monovalentes (alginato de sodio) y la posterior gelificación de esa mezcla con una solución de Ca^{2+} (CaCl_2) o Ca^{2+} de la propia herida puede formar la base de los apósitos de material compuesto de MCH-alginato, por ejemplo, en forma de gránulos, almohadillas de gel y fibras. Tales formas se pueden secar para disminuir el contenido de humedad, potenciando de este modo la absorción cuando están en uso y la vida útil y facilitando el transporte y almacenamiento. Muchas otras formas estructurales resultarían evidentes para la persona experta y se pueden preparar sin una carga indebida, por ejemplo, los polvos se pueden formar a través de soluciones de secado por pulverización o de pulverización de partículas de MCH y alginato de iones de metales monovalentes hasta dar soluciones de iones de metales di o trivalentes. Una revisión de la preparación de fibras de alginato es Qin, Y., 2008, Polymer International, 57:171-180. Las partículas de MCH de uso en la invención pueden incluirse, por lo tanto, en fibras de alginato de calcio, sodio, calcio-sodio, zinc y plata y de ácido algínico, por ejemplo, tal como se describe en Qin.

Por tanto, también se desvela en el presente documento un apósito para heridas, o un elemento estructural del mismo, que comprende (por ejemplo, se forma partir de) una mezcla de material compuesto de una partícula que contiene una MCH micronizada, tal como se define en el presente documento, y un alginato. El apósito se puede proporcionar para su uso, cuando sea adecuado, en los métodos y tratamientos médicos descritos en el presente documento.

Las referencias a alginato incluyen ácido algínico, a menos que el contexto dicte otra cosa. El alginato del apósito puede ser ácido algínico, un alginato de iones de metales divalentes, un alginato de iones de metales trivalentes y/o un alginato de iones de metales monovalentes, por ejemplo, aquellos citados anteriormente, en particular, alginato de Ca^{2+} y/o Na^+ , respectivamente. Preferentemente, la mezcla de material compuesto de una partícula que contiene una MCH micronizada, tal como se define en el presente documento, y el alginato del apósito para heridas es un gel, por ejemplo, un gel reticulado, incluyendo fibras, almohadillas, gránulos y polvos formados a partir de tales geles. El alginato será típicamente un polímero, por ejemplo, de al menos 35 kDa, o una pluralidad de polímeros de diferentes tamaños, aunque se pueden usar oligómeros más pequeños en lugar de dichos polímeros o en combinación con dichos polímeros.

La mezcla de material compuesto de una partícula que contiene una MCH micronizada, tal como se define en el presente documento, y el alginato del apósito para heridas puede ser seca (menos del 2 % de humedad en peso, tal como se mide mediante la pérdida en el método de ensayo de secado), sustancialmente seca (menos del 5 % de humedad en peso) o húmeda (más del 5 % de humedad en peso).

La mezcla de material compuesto de una partícula que contiene una MCH micronizada, tal como se define en el presente documento, y el alginato del apósito para heridas puede estar, como alternativa, en forma de polvo, gránulos, soporte sólido a macroescala (por ejemplo, una almohadilla o una esponja) o fibra. El apósito para heridas puede consistir esencialmente en uno o más de dicho polvo, gránulos, soporte sólido a macroescala o fibra. En otras realizaciones, el apósito para heridas puede comprender al menos un segundo elemento estructural, por ejemplo, un elemento estructural formado a partir de las películas, las fibras y los geles descritos anteriormente en el contexto de los apósitos basados en película, fibra o gel. Un refuerzo impermeable puede ser de interés.

Los materiales adicionales de modificación de la reología del gel, por ejemplo, la carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa o pectina, se pueden incorporar en las mezclas de material compuesto, por ejemplo, para modificar, además, las propiedades de retención de humedad del material compuesto y/o las propiedades mecánicas del material compuesto.

Las partículas que contienen una MCH micronizada de uso en la invención también se pueden incorporar en o sobre dispositivos médicos implantables y, por tanto, la aplicación a la herida también se puede lograr de esta manera. Tales

5 dispositivos médicos pueden ser aquellos descritos en el presente documento, incluyendo, pero sin limitación, cualquier tipo de dispositivo percutáneo y/o línea que dé como resultado una herida (por ejemplo, catéteres venosos centrales, en particular, catéteres con manguitos, por ejemplo, manguitos de Dracon o colágeno), dispositivos protésicos, por ejemplo, válvulas cardíacas, articulaciones artificiales, implantes dentales e implantes de tejidos blandos artificiales (por ejemplo, implantes de senos, glúteos y labios), endoprótesis vasculares, marcapasos y tubos de traqueotomía.

10 La utilidad clínica de los catéteres, por ejemplo, los catéteres de hemodiálisis, está limitada cuando estos se infectan (Wayne et al. 2005; J Am Soc Nephrol 16:1453-1462). Los sitios de salida se pueden someter a tratamiento con antibióticos para reducir el crecimiento bacteriano, pero tal uso a menudo se asocia al desarrollo de una resistencia a los antibióticos. En muchos casos, una vez que un sitio de salida se infecta crónicamente, se debe retirar el catéter. Las partículas que contienen una MCH micronizada, tal como se definen en el presente documento, mediante el favorecimiento del remedio de heridas y el crecimiento de tejidos alrededor del sitio de salida, así como la inhibición del crecimiento de bacterias, prolongarían la vida clínica útil libre de infección de un catéter, por ejemplo. El tejido en crecimiento en el exterior de un catéter que se ha recubierto con partículas que contienen una MCH micronizada, tal como se define en el presente documento, sellaría de manera eficaz el paso para una posible infección a través del sitio de salida.

20 Por tanto, en el presente documento también se describen dispositivos médicos implantables cuyas superficies susceptibles, o una porción de los mismos, por ejemplo, un manguito percutáneo, se han sometido a tratamiento previo con una partícula que contiene una MCH micronizada, tal como se define en el presente documento.

25 Por "sometida a tratamiento previo" se entiende que la superficie susceptible se expone a una partícula que contiene una MCH micronizada, tal como se define en el presente documento, antes de la implantación en un sujeto de tal manera que la partícula persiste sobre la superficie durante un tiempo suficiente para favorecer la cicatrización de la herida o cualquiera de los efectos de la herida descritos en el presente documento durante un período de tiempo apreciable. Preferentemente, la partícula persistirá sustancialmente durante la vida útil de la superficie, por ejemplo, el tratamiento previo da como resultado un recubrimiento sustancialmente permanente de una partícula que contiene una MCH micronizada, tal como se define en el presente documento. Por tanto, una superficie/un dispositivo sometidos a tratamiento es una/uno en al que se aplica una partícula que contiene una MCH micronizada, tal como se define en el presente documento, y sobre la/el que permanece. Tal dispositivo/superficie puede ser un dispositivo/una superficie recubiertos y/o impregnados. Preferentemente, un recubrimiento comprenderá una pluralidad, es decir, al menos dos, capas de partículas de MCH.

35 El tratamiento previo se puede lograr mediante cualquier medio conveniente, por ejemplo, cualquier forma de aplicación de una partícula que contiene una MCH micronizada, tal como se define en el presente documento, a la superficie, en particular, el revestimiento de la superficie, por ejemplo, el secado por pulverización, el recubrimiento de polímero con un polímero que incorpora la partícula que contiene una MCH micronizada, tal como se define en el presente documento, o la disposición de un hidrogel o hidrocoloide firme sobre la superficie. El recubrimiento se puede producir inmediatamente antes o durante la implantación. Tal composición de "recubrimiento" que contiene una partícula que contiene una MCH micronizada, tal como se define en el presente documento, se proporciona de manera adicional en la presente divulgación. Como alternativa, la partícula que contiene una MCH micronizada, tal como se define en el presente documento, se puede incorporar o impregnar en el material a partir del que se fabrican el dispositivo o sus partes susceptibles. Este procedimiento es adecuado para dispositivos, o partes constituyentes de los mismos, fabricados a partir de polímeros, tales como plásticos y siliconas. Por lo tanto, se contemplan dispositivos médicos implantables que comprenden una superficie inanimada que comprende un recubrimiento o una composición de recubrimiento de partícula que contiene una MCH micronizada o que incorporan, o están impregnados con, una partícula que contiene una MCH micronizada, tal como se define en el presente documento. De manera más específica, la invención proporciona un dispositivo médico implantable cuyas superficies susceptibles, o una porción de las mismas, incorporan o están recubiertas o impregnadas con una o más partículas de MCH de uso en la invención, tal como se define en el presente documento.

55 La presente divulgación también proporciona el uso de una partícula que contiene una MCH micronizada, tal como se define en el presente documento, para preparar o fabricar una composición, un apósito para heridas o un dispositivo implantable que comprenda una partícula que contiene una MCH micronizada, tal como se define en el presente documento.

60 Las partículas que contienen una MCH micronizada propuestas para su uso de acuerdo con la invención se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, para administrarse en conjunto, en una única formulación o composición farmacéuticas o apósito o dispositivo (por ejemplo, aquellos descritos en el presente documento) o por separado (es decir, para una administración separada, secuencial o simultánea). Por tanto, las partículas que contienen una MCH micronizada de uso en la invención se pueden combinar con un segundo (o adicional) agente terapéuticamente activo, por ejemplo, en un kit farmacéutico o como un producto combinado ("de combinación"). El agente terapéutico adicional se puede administrar mediante cualquier medio conveniente y, por lo tanto, no necesariamente mediante medios tópicos, por ejemplo, parenterales o entéricos (por ejemplo, orales, intravenosos o por inhalación). Los agentes se pueden usar por separado o en conjunto en la misma composición o

apósito o dispositivo, simultánea o secuencialmente o por separado, por ejemplo, en cualquier intervalo de tiempo deseado.

5 En una realización ventajosa de la invención, las partículas que contienen una MCH micronizada, tal como se definen en el presente documento, se pueden usar en los métodos de la invención en conjunto o en combinación con un segundo o adicional agente antimicrobiano clínicamente útil (en lo sucesivo en el presente documento "agente antimicrobiano adicional"). Los agentes se pueden usar por separado o en conjunto en la misma composición o apósito o dispositivo, simultánea o secuencialmente o por separado, por ejemplo, en cualquier intervalo de tiempo deseado.

10 Por tanto, a modo de ejemplo representativo, el agente antimicrobiano adicional se puede usar después de aplicar las partículas a la herida, pero un uso previo o simultáneo puede resultar beneficioso en algunas circunstancias.

15 Los antibióticos representativos incluyen, pero sin limitación, los aminoglicósidos (por ejemplo, amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina); las carbecefemas (por ejemplo, loracarbef); las cefalosporinas de 1ª generación (por ejemplo, cefadroxilo, cefazolina, cefalexina); las cefalosporinas de 2ª generación (por ejemplo, cefaclor, cefamandol, cefalexina, cefoxitina, cefprozil, cefuroxima); las cefalosporinas de 3ª generación (por ejemplo, cefixima, cefdinir, cefditoreno, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona); las cefalosporinas de 4ª generación (por ejemplo, cefepima); los macrólidos (por ejemplo, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, troleandomicina); las monobactamas (por ejemplo, aztreonam); las penicilinas (por ejemplo, amoxicilina, ampicilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, ticarcilina); los antibióticos polipéptidos (por ejemplo, bacitracina, colistina, polimixina B); las quinolonas (por ejemplo, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina); las sulfonamidas (por ejemplo, mafenida, sulfacetamida, sulfametizol, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim-sulfametoxazol); las tetraciclinas (por ejemplo, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina); las carbapenemas (por ejemplo, imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem, panipenem/betamipron, biapenem, PZ-601); cloranfenicol; clindamicina, etambutol; fosfomicina; isoniazida; linezolid; metronidazol; nitrofurantoína; pirazinamida; quinupristina/dalfopristina; rifampina; espectinomicina; y vancomicina.

30 Los antisépticos representativos incluyen, pero sin limitación, blanqueante de cloro (hipoclorito de sodio), compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de benzalconio, bromuro de cetil trimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio), peróxido de hidrógeno, compuestos de fenol (por ejemplo, TCP Triclosán), alcoholes (por ejemplo, etanol), Virkon™, compuestos de yodo (por ejemplo, povidona yodada), compuestos de plata (por ejemplo, nano/micropartículas de plata elemental).

35 Los tensioactivos antimicrobianos son otra clase de antisépticos. Estos son compuestos que alteran las membranas celulares microbianas y otros componentes estructurales y, por lo tanto, inhiben el crecimiento y/o la viabilidad de los microorganismos. Los tensioactivos antimicrobianos y su uso en composiciones antimicrobianas son bien conocidos en la técnica; en caso de que se necesite una orientación adicional, consúltese el análisis de los tensioactivos antimicrobianos en "Preservative-free and self-preserving cosmetics and drugs - Principles and practice", Ed. Kabara y Orth, Marcel Dekker, NY, NY, 1997. Los tensioactivos antimicrobianos pueden ser aniónicos, catiónicos, no iónicos o anfóteros. Los ejemplos de tensioactivos aniónicos antimicrobianos incluyen, pero sin limitación, dodecil sulfato de sodio (lauril sulfato de sodio), ácido dodecil aminopropiónico de sodio, ricinoleato de sodio, ácidos biliares, alquilaril sulfonatos, Grillosan DS7911, amidosulfosuccinato de monoetanol de ácido undecilénico de disodio. Los ejemplos de tensioactivos catiónicos antimicrobianos incluyen, pero sin limitación, los compuestos de amonio cuaternario, las aminimidias y los compuestos de clorhexidina. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos antimicrobianos incluyen, pero sin limitación, los monoésteres de ácidos grasos, polietilenglicolmonoésteres de ácidos alquildihidroxibenzoicos, derivados de la glucosamina y dietanolamidas de dipéptidos de N-lauroilo. Los ejemplos de tensioactivos anfóteros antimicrobianos incluyen, pero sin limitación, las alquil betaínas, las alquilamidopropilbetaínas, los alquil aminopropionatos, los alquiliminodipropionatos y las alquilimidazolinias.

55 Los antifúngicos representativos incluyen, pero sin limitación, los polienos (por ejemplo, natamicina, rimocidina, filipina, nistatina, anfotericina B, candicina); los imidazoles (por ejemplo, miconazol, cetoconazol, clotrimazol, econazol, bifonazol, butoconazol, fenticonazol, isoconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol); los triazoles (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, isavuconazol, ravuconazol, posaconazol, voriconazol, terconazol); las alilaminas (por ejemplo, terbinafina, amorolfina, naftifina, butenafina); y las equinocandinas (por ejemplo, anidulafungina, caspofungina, micafungina).

60 Los antivíricos representativos incluyen, pero sin limitación, abacavir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, arbidol, atazanavir, atripla, boceprevir, cidofovir, combivir, darunavir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtida, entecavir, famciclovir, fomivirseno, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferón de tipo III, interferón de tipo II, interferón de tipo I, lamivudina, lopinavir, lovirida, maraviroc, moroxidina, nelfinavir, nevirapina, nexavir, oseltamivir, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina, raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, saquinavir, estavudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir y zidovudina.

El agente antimicrobiano adicional se puede aplicar, de manera conveniente, antes, simultáneamente con o después de las partículas que contienen una MCH micronizada de uso en la invención. De manera conveniente, el agente antimicrobiano adicional se aplica sustancialmente al mismo tiempo que las partículas de MCH o posteriormente. Por ejemplo, el agente antimicrobiano adicional se aplica al menos 1 hora, preferentemente al menos 3 horas, más preferentemente al menos 5 y lo más preferentemente al menos 6 horas después de que se administren las partículas de MCH. En otras realizaciones, el antimicrobiano adicional se puede aplicar o administrar, de manera conveniente, antes de las partículas de MCH, por ejemplo, al menos 1 hora, al menos 3 horas, al menos 6 horas antes de las partículas de MCH. En estas realizaciones, las partículas de MCH se pueden aplicar o administrar con o sin una aplicación adicional del antimicrobiano adicional. A fin de optimizar el efecto antimicrobiano del agente antimicrobiano adicional, este se puede proporcionar (por ejemplo, administrarse o suministrarse) repetidamente en los puntos temporales adecuados para el agente usado. La persona experta es capaz de idear una dosificación o pauta de uso adecuadas. En tratamientos a largo plazo, las partículas de MCH también se pueden usar repetidamente. Esto puede ser tan frecuente como el agente antimicrobiano adicional, pero puede ser menos frecuente. La frecuencia requerida dependerá de la composición de la colonia, el antimicrobiano usado y su vía de administración y la persona experta es capaz de optimizar la dosificación o los patrones de uso para optimizar los resultados.

El uso de las partículas que contienen una MCH micronizada definidas en el presente documento en combinación o en conjunto con un factor de crecimiento, por ejemplo, PDGF, FGF, EGF, TGF, hGF, también puede resultar beneficioso. Las pautas de tratamiento adecuadas pueden ser tal como se describen en el contexto del uso de un agente antimicrobiano adicional.

El uso de las partículas que contienen una MCH micronizada definidas en el presente documento en combinación o en conjunto con un agente antiinflamatorio, por ejemplo, un esteroide antiinflamatorio o un AINE, puede resultar beneficioso. Los AINE representativos incluyen, pero sin limitación, los salicilatos (por ejemplo, aspirina (ácido acetilsalicílico), trisalicilato de magnesio de colina, diflunisal, salsalato), los derivados de ácido propiónico (por ejemplo, ibuprofeno, dexibuprofeno, dexcetoprofeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina), los derivados de ácido acético (por ejemplo, aceclofenaco, diclofenaco, etodolaco, indometacina, ketorolaco, nabumetona, tolmetina, sulindac), los derivados de ácido enólico (por ejemplo, droxicam, isoxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam), los derivados de ácido antranílico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido tolfenámico) y los inhibidores selectivos de COX-2 (Coxibs; por ejemplo, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib). Los derivados de ácido propiónico (por ejemplo, ibuprofeno, dexibuprofeno, dexcetoprofeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina) son los preferidos, siendo el ibuprofeno el más preferido. Las pautas de tratamiento adecuadas pueden ser tal como se describen en el contexto del uso de un agente antimicrobiano adicional.

Además, la invención se describirá con referencia a los siguientes Ejemplos no limitantes en los que la:

Figura 1 muestra curvas de crecimiento bacteriano para *Escherichia coli* en ausencia o presencia de partículas de MCH con un diámetro de partícula medio de 100 μm (0,003 g o 0,01 g de partículas de MCH añadidas). Las dos trazas inferiores son la MCH añadida.

Figura 2 muestra el efecto de las partículas de MCH con un diámetro de partícula medio de menos de 100 μm sobre la respuesta inflamatoria de las células de monocitos humanos U937 que contienen una construcción indicadora de luciferasa controlada por NF- κB a LPS, tal como se mide mediante la actividad de NF- κB . Control = sin MCH añadida. Sin LPS: barra de la izquierda; LPS: barra de la derecha.

Figura 3 muestra el efecto de las partículas de MCH con un diámetro de partícula medio de menos de 100 μm sobre la actividad de la MPM-9 recombinante. Sin MPM9: barra de la izquierda; Con MPM9: barra de la derecha.

Figura 4 muestra el efecto del inhibidor de MPM GM6001 sobre la actividad de la MPM-9 en el mismo ensayo que el usado para producir los resultados representados en la Figura 3.

Figura 5 muestra las fibras de MCH formadas a partir de la pulverización de copos de MCH secos en un mezclador rotatorio de cuchillas, habiéndose preparado dichos copos de MCH secos mediante la separación de los componentes de huevo de MCH de los no de MCH, tal como se describe en el documento WO 2015/058790 (PCT/EP2013/072049) y anteriores, el lavado de los copos de MCH así obtenidos con ácido clorhídrico al 0,1 %, retirando de este modo cualquier carbonato de calcio residual en los copos de MCH, y el secado de los copos de MCH.

Figura 6 muestra el efecto de cuatro formulaciones diferentes de partículas de MCH sobre el cierre de las heridas por escisión de espesor total en el ratón diabético db/db, tal como se mide mediante el porcentaje de área de la herida que queda después del tratamiento. Las cuatro formulaciones de MCH se describen en el Ejemplo 10. Los datos de estos tratamientos se representan frente a aquellos de un grupo 'sin tratamiento' (control negativo) y un grupo de control positivo (tratamiento con factor de crecimiento BB derivado de plaquetas (rh-PDGF-BB [10 μg]) y factor de crecimiento transformante alfa (rh-TGF- α [1 μg]) en HPMC al 0,5 % (hidroxipropilmetilcelulosa))

Figura 7 muestra los datos de los controles negativos y positivos de la Figura 6.

Figura 8 muestra los datos de los controles negativos y positivos y la MCH-30 de la Figura 6.

Figura 9 muestra los datos de los controles negativos y positivos y la MCH-10 de la Figura 6.

Figura 10 muestra los datos de los controles negativos y positivos y la MCH-3 de la Figura 6.

Figura 11 muestra los datos de los controles negativos y positivos y la MCH-1 de la Figura 6.

Figura 12 muestra el efecto de la misma masa de partículas de MCH con diferentes diámetros de partícula medios sobre la respuesta inflamatoria de células de monocitos humanos U937 que contienen una construcción indicadora de luciferasa controlada por NF-kB a LPS, tal como se mide mediante la actividad de NF-kB. Sin someter a tratamiento: fragmentos de MCH mayores de 1 mm; A y B: partículas de MCH molidas de menos de 250 µm de tamaño; C: partículas de MCH molidas de menos de 120 µm de tamaño; D: partículas de MCH molidas de menos de 80 µm de tamaño.

Ejemplo 1

Actividad antibacteriana de la MCH

Introducción

La actividad antibacteriana de las partículas de MCH (diámetro de partícula medio de 100 µm) se sometió a tratamiento mediante la medición de las curvas de crecimiento de cultivos bacterianos cultivados con/sin partículas de MCH en un sistema Bioscreen C automatizado.

Materiales y método

Se cultivó *Escherichia coli* en agar de ICC (agar de infusión cerebro-corazón) durante 24 horas a 37 °C y el inóculo para *Escherichia coli* se preparó tomando una colonia de la placa de agar y volviendo a suspenderla en 5 ml de caldo de ICC. Posteriormente, se inocularon 10 µl de inóculo en 350 µl de caldo de ICC y se colocaron en microplacas de panal. El caldo de ICC estéril sin inoculación de *E. coli* se usó como control.

Un primer cultivo sin partículas de MCH en el sistema Bioscreen C automatizado se realizó a 37 °C durante 24 horas, con remoción antes de cada medición de OD600 (densidad óptica). Después de 24 horas de cultivo, se añadieron partículas de MCH autoclavadas (0,003 g y 0,01 g) a las muestras de *E. coli* y al caldo estéril. Se usó el caldo de ICC estéril con/sin partículas de MCH como control.

Resultados y conclusiones

La curva de crecimiento después de la adición de 0,003 g o 0,01 g de partículas de MCH fue la misma que para las muestras sin partículas de MCH durante 40 h y, posteriormente, disminuyó de manera drástica, mientras que las muestras sin partículas de MCH mostraron un aumento. Los resultados mostraron que las partículas de MCH inhiben la viabilidad y/o el crecimiento del crecimiento de *Escherichia coli* (Figura 1).

Ejemplo 2

Efecto antiinflamatorio de la MCH

Introducción

El factor transcripcional NF-kB desempeña una función importante en el estrés y la respuesta inflamatoria. El sistema celular con 3 veces NF-kB-LUC U937, una línea celular de monocitos humanos (U937) transfectada de manera estable con 3 veces la construcción indicadora NF-kB-luciferasa, se usó para investigar la bioactividad potencial de las partículas de MCH (diámetro de partícula medio de 100 µm) sobre la respuesta inflamatoria celular mediante la expresión de NF-kB.

Material y método

Las células U937 con 3 veces NF-kB-LUC no adherentes se sembraron en una placa de titulación de 96 pocillos en medio de DMEM (Sigma) y se cultivaron a 37 °C y con CO₂ al 5 %. Se sometió a tratamiento el efecto antiinflamatorio de las partículas de MCH de diferentes concentraciones (0 mg/ml, 0,5 y 1 mg/ml) mediante la incubación 30 min antes del tratamiento de LPS (1,0 µg/ml) durante 5 horas para inducir un efecto inflamatorio (proporcional a la actividad de la luciferasa). Al final de la incubación, se midió la actividad de la luciferasa mediante el uso del ensayo de luciferasa

Bright-Glo (Promega). En este ensayo, cuanto menor fue la actividad de la luciferasa en respuesta a la exposición al LPS, mayor fue el efecto antiinflamatorio.

Resultados y conclusiones

5 La respuesta inflamatoria inducida por LPS se disminuyó de manera dependiente de la dosis mediante las partículas de MCH, lo que indicaba un efecto antiinflamatorio. La Figura 2 muestra el efecto de las partículas de MCH a una concentración de 1 mg/ml.

10 Ejemplo 3

Efecto regulador de MPM

Introducción

15 Las metaloproteinasas de matriz (MPM) son una familia de proteínas secretadas o asociadas a la membrana capaces de digerir los componentes de la matriz extracelular. El efecto de las partículas de MCH (diámetro de partícula medio de 100 µm) sobre la actividad de la MPM-9 se sometió a ensayo mediante el uso del kit de ensayo de MPM genérico SensoLyte® "fluorométrico" (AnaSpec). La detección de los inductores o inhibidores de las MPM mediante el uso de MPM recombinantes resulta posible con este kit de ensayo.

Material y método

25 El kit de ensayo de MPM genérico SensoLyte^{RTM} usa su kit de sustratos de péptidos de FRET marcados con 5-FAM (fluoróforo) y QXL520TM (inactivador) para la medición continua de las actividades enzimáticas. En un péptido de FRET intacto, la fluorescencia de 5-FAM se inactiva mediante SensoLyte^{RTM}. Tras la escisión del péptido de FRET mediante MPM, la fluorescencia de 5-FAM se recupera y se puede controlar de manera continua a la excitación/emisión = 490 nm/520 nm.

30 Se añadieron diferentes cantidades de partículas de MCH a la MPM-9 recombinante (AnaSpec) y la actividad enzimática se midió de acuerdo con el procedimiento del fabricante. Además, GM6001, un inhibidor general de la actividad de las MPM, se usó como control positivo para la inhibición en el sistema *in vitro*.

Resultados y conclusiones

35 La actividad de la MPM-9 recombinante se disminuyó mediante la adición de partículas de MCH, lo que indicaba un efecto negativo de las partículas de MCH sobre la actividad de la MPM (Figura 3).

Ejemplo 4

40 Preparación de partículas de MCH micronizada para su aplicación a una herida

45 Después de la purificación y molienda, la MCH es un material de bajo contenido de endotoxinas y baja carga biológica adecuado para su posterior procesamiento como dispositivo médico. La formulación de polvo seco se fabrica mediante el envasado del material de MCH purificado en sobres de 1 g, por ejemplo, fabricados a partir de papel de aluminio o material Tyvec. Los sobres sellados se esterilizan después mediante irradiación gamma (preferentemente 25 kGy).

50 La formulación de polvo seco se puede aplicar a la superficie de la herida mediante el rociado del polvo para cubrir la superficie de la herida hasta una capa de 0,5 mm o menos. La MCH no tiene capacidad intrínseca de absorción de humedad, por lo que un apósito para heridas adicional, tal como un hidrocoloide, un alginato o un apósito de fibra se debería colocar sobre la parte superior de la herida con apósito. De manera similar, en las heridas secas donde se indica el desbridamiento, la superficie de la herida se debería someter a tratamiento primero con una formulación de hidrogel y, después, rociar la MCH de polvo seco sobre la parte superior del hidrogel.

55 Durante el tratamiento y en los cambios de apósito, el producto de MCH se puede retirar por lavado fácilmente de la herida mediante la irrigación con una solución salina u otra solución fisiológica. Esto puede resultar necesario durante los cambios de apósito o para inspeccionar la herida para determinar el estado de infección o cicatrización.

60 De manera óptima, la herida sometida a tratamiento con MCH se cubre con un apósito secundario para mantener la MCH en su lugar y para favorecer un entorno húmedo para el recrecimiento del tejido. En las heridas con un alto contenido de exudado, resultaría preferible cubrir la herida con un apósito de alta capacidad, tal como un apósito de hidrofibra, por ejemplo, Aquacel.

Ejemplo 5

65 Producción de gel de partículas de MCH de hidrocoloide y su aplicación

Los geles de hidrocoloide se usan en el tratamiento de heridas y se pueden administrar en forma de geles blandos o acuosos o geles firmes y sólidos. Los hidrogeles firmes se comercializan con los nombres de marca de Granuflex y Duoderm. Estos tienen una absorción moderada de fluido y mantienen un lecho húmedo para heridas sin inducir la maceración al lecho de la herida y la piel circundante. En respuesta a la humectación, estos se hinchan y permanecen viscosos y retienen el fluido absorbido. Los hidrogeles blandos o acuosos se han descrito en la técnica, tal como en el documento US 5503847.

Un hidrogel funcional que incorpora una MCH se puede fabricar a partir de pectina, carboximetilcelulosa sódica y propilenglicol. En este ejemplo, la concentración de pectina está entre el 0,05 % y el 1 %, la concentración de CMC está entre el 2 % y el 4,5 %, la concentración de propilenglicol está entre el 15-20 % y la concentración de MCH está entre el 0,5 % y el 10 %. El agua constituye el resto hasta el 100 % en peso. En esta realización, la formulación es, de manera adicional, capaz de limpiar y desbridar la herida y absorber cantidades moderadas de exudado. Estas funciones aumentan la actividad de la MCH que se enlaza y/o desvía las proteasas de la destrucción del lecho de la herida y actúa como un andamio para permitir la unión y migración celular a través del lecho de la herida.

La pectina se dispersa primero y se solubiliza dentro del agua mediante calentamiento moderado a aproximadamente 50 °C. Después, se añade el propilenglicol con mezclado, seguido de la adición gradual de CMC con mezclado vigoroso. Cuando se enfrían a 20 - 30 °C, las partículas de MCH se añaden con mezclado. Una vez mezcladas, las partículas de MCH se dispersan uniformemente como una suspensión dentro del hidrocoloide. Después, el gel se dispensa en tubos o sobres de aluminio o similares y se esteriliza mediante irradiación gamma, preferentemente 25 kGy. El gel se puede almacenar a 5 °C, refrigerado, o se puede almacenar a temperatura ambiente.

La formulación de hidrocoloide es idealmente adecuada para heridas con una cavidad profunda o que se pueden tunelizar debajo de la piel sana. En este último tipo de herida, el gel se puede cargar en una jeringa y, después, administrarse a la cavidad para garantizar que todas las superficies de la herida estén cubiertas.

En una realización adicional, las partículas de MCH se pueden formular en un hidrogel de agua/hidroxiethylcelulosa sustancialmente puro. Tal formulación se puede preparar mediante la disolución de HEC en agua con agitación o remoción y dispersión de la MCH dentro de dicha solución de HEC acuosa. El hidrogel de MCH-HEC se puede envasar en receptáculos convenientes, por ejemplo, en tubos o sobres y, después, los receptáculos llenos se pueden esterilizar con irradiación gamma a, por ejemplo, 25 kGy.

De manera óptima, la herida se cubre, después, con un apósito secundario, tal como una membrana semipermeable, para mantener un entorno húmedo y para mantener el hidrocoloide en su lugar.

También se pueden fabricar hidrocoloides de gel sólidos o firmes que incorporen una lámina de refuerzo semipermeable que pueda actuar como barrera estéril, así como que funcionen en la gestión de la humedad dentro de la superficie de la herida. Tales materiales sólidos pueden incorporar polímeros o gomas o resinas o gelatina para garantizar que el apósito se adhiera ligeramente a la superficie de la herida. Tales productos resultarían adecuados para el tratamiento de heridas sin cavidad leve a moderadamente exudadas. Tales apósitos no requerirían un apósito secundario para mantenerlos en su lugar o para proporcionar una barrera antimicrobiana.

Opcionalmente, el hidrocoloide puede contener alginato para aumentar la capacidad de humedad del gel de matriz de base. Esto resultaría preferible en heridas con un contenido de exudado de moderado a alto. Tales geles de alginato básicos se describen en el documento US 6201164.

Ejemplo 6

Producción de gránulos de material compuesto de MCH-alginato de sodio

En este ejemplo, las partículas de MCH de uso en la invención (fibras) se combinan con alginato de sodio para formar un polvo granulado. Los gránulos son partículas relativamente grandes de aprox. 100-200 µm de diámetro. Este intervalo de tamaño hace que el producto sea relativamente fácil de aplicar por la distribución a la herida mediante rociado manual directamente desde el recipiente de envase final. En contacto con la herida, el componente de alginato absorbe el fluido, el exudado de la herida (que contiene Ca²⁺), y se hincha hasta formar un gel (apósito *in situ*). Después, las partículas de MCH se hidratan directamente de la herida o indirectamente del gel y se ponen en contacto con la superficie de la herida.

De manera específica, los gránulos se forman mediante la combinación de las partículas de MCH al 40 % en peso y el 60 % en peso de una solución de alginato de Na al 40 %. La combinación se mezcla después en un mezclador rotatorio de tambor hasta obtener una consistencia homogénea. El material se asemeja a una torta húmeda. Después, se transfiere a un secador de lecho fluido y se seca al aire hasta que la humedad es menor del 5 % de peso por peso mediante el ensayo de pérdida en secado o equivalente. El material se asemeja a un grumo grueso. Después, se muele en un molino de conos con un tamiz de 200 µm para producir gránulos de MCH y alginato enlazados de menos de 200 µm. Este se puede cribar, además, para retirar las partículas más pequeñas. Después, el producto granulado

se envasa y se esteriliza, preferentemente mediante irradiación gamma o mediante tratamiento con óxido de etileno.

Se pueden incorporar materiales adicionales, tales como carboximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa, en los gránulos para modificar, además, las propiedades de retención de humedad del material compuesto.

5

Ejemplo 7

Producción de almohadilla de material compuesto de MCH-alginato de sodio

10 Las partículas de MCH al 40 % en peso y el 60 % en peso de una solución de alginato de Na al 40 % se combinan y se mezclan en un mezclador rotatorio de tambor hasta obtener una consistencia homogénea. El material se asemeja a una torta húmeda. Después, la torta húmeda se envasa en moldes y, a continuación, se liofiliza o se seca al vacío para producir una almohadilla. El secado continúa hasta que la concentración de humedad es inferior al 5 % en peso/peso mediante la pérdida en el secado.

15

En contacto con la herida, el componente de alginato de la almohadilla absorbe el fluido, el exudado de la herida (que contiene Ca^{2+}), y se hincha hasta formar un gel (apósito *in situ*). Después, las partículas de MCH se hidratan directamente de la herida o indirectamente del gel y se ponen en contacto con la superficie de la herida.

20

La almohadilla también se puede combinar con otros materiales para elaborar apósitos híbridos, por ejemplo, apósitos con refuerzos impermeables al agua para evitar fugas de heridas con alto contenido de exudado.

Se pueden incorporar materiales adicionales, tales como carboximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa, en la almohadilla para modificar, además, las propiedades de retención de humedad del material compuesto.

25

Ejemplo 8

Producción de almohadilla de material compuesto de MCH-alginato de calcio

30 En este ejemplo, Las partículas de MCH se combinan con alginato de Na en solución. El alginato soluble se precipita después de la solución mediante la adición de CaCl_2 , para formar una matriz de gel insoluble de alginato de Ca en la que se distribuye la MCH.

35

De manera específica, las partículas de MCH secas de uso en la invención (fibras) se suspenden primero en agua al 1 % en peso/volumen y, después, se combinan con suficiente polvo de alginato de Na para dar una solución de alginato al 2 % en peso/volumen. La suspensión puede necesitar calentamiento hasta aproximadamente 50 °C para disolver el alginato de Na. Después, la suspensión se coloca en moldes para el curado. Después, una solución de CaCl_2 al 10 % se añade lentamente a cada molde hasta una concentración final del 2 % y los productos se dejan curar por completo durante 24 horas a entre 0-30 °C. Después de 24 horas, el exceso de agua liberada del gel durante el curado y la formación de alginato de Ca se retira mediante aspiración y los moldes se colocan en un liofilizador o secador de vacío. El secado continúa hasta que la concentración de humedad es inferior al 5 % en peso/peso mediante la pérdida en el secado. Después, el producto se envasa y se esteriliza, preferentemente mediante irradiación gamma o mediante tratamiento con óxido de etileno.

40

45 La almohadilla también se puede combinar con otros materiales para elaborar apósitos híbridos, por ejemplo, apósitos con refuerzos impermeables al agua para evitar fugas de heridas con alto contenido de exudado.

Se pueden incorporar materiales adicionales, tales como carboximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa, en la almohadilla para modificar, además, las propiedades de retención de humedad del material compuesto.

50

Ejemplo 9

Producción de fibra de material compuesto de MCH-alginato de calcio

55 En este ejemplo, las partículas de MCH se incorporan a las fibras de alginato de Ca durante un proceso de fabricación de hilado. Una mezcla de alginato de sodio y MCH se extruye a través de una hilera en un baño de CaCl_2 . El tratamiento con CaCl_2 precipita los polímeros de alginato en una fibra insoluble en la que se incorpora el material de MCH. Los gránulos y las perlas se podrían formar de manera análoga mediante el uso de un medio de pulverización adecuado.

60

De manera específica, una solución de hilado se prepara a partir de agua desionizada con un pH de aprox. 7,0, alginato de Na y partículas de MCH de uso en la invención (fibras). El espesor y el diámetro de las fibras de alginato finales se definen mediante la viscosidad de la solución que, a su vez, depende de la concentración de la solución de hilado. Las partículas de MCH se suspenden primero en agua a entre el 1 % y 50 % en p/v y, después, se añade polvo de alginato de Na hasta una concentración de aproximadamente el 5-6 % en p/v. La suspensión se mezcla mediante cizallamiento.

65

La suspensión puede necesitar calentamiento hasta aproximadamente 50 °C para disolver el alginato de Na. Después, la mezcla se hila en un baño de agua que contiene CaCl_2 al 2 % para precipitar el alginato en forma de complejo de

Ca (gel). Durante este proceso, las partículas de MCH se dispersan dentro de la matriz de alginato de Ca para formar una estructura fibrosa de material compuesto.

5 Después, las fibras hiladas se pueden recoger con un rodillo de tambor y procesarse, además, tal como describe Qin, para modificar sus propiedades de gel y absorbente. El intercambio iónico de Ca^{2+} por Na^+ durante los procesos de lavado da como resultado fibras con una absorción de humedad aumentada. Por tanto, se obtienen fibras con un intervalo de propiedades que son adecuadas para una amplia gama de tipos de heridas. El intercambio iónico con otros cationes (por ejemplo, zinc y plata) se puede realizar para funcionalizar, además, las fibras.

10 Después, las fibras hiladas se pueden formar en una malla mediante técnicas convencionales, tal como describe Qin (citado anteriormente). Las fibras hiladas también se pueden combinar con otros materiales para elaborar apósitos híbridos, por ejemplo, apósitos con refuerzos impermeables al agua para evitar fugas de heridas con alto contenido de exudado. Estos productos se pueden envasar y esterilizar mediante irradiación gamma, por ejemplo, antes de su uso.

15 Se pueden incorporar materiales adicionales, tales como carboximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa, en la fibras para modificar, además, las propiedades de retención de humedad del material compuesto.

Ejemplo 10

20 Investigación del impacto de las partículas de MCH en la cicatrización de heridas por escisión de espesor total en el ratón diabético db/db

Introducción

25 Este estudio en el modelo de ratón diabético (db/db) (es decir, ratones BKS.Cg-m Dock7^m +/- Lep^{db}/J), un modelo animal reconocido y ampliamente usado del retraso en la cicatrización de heridas, se realizó para evaluar cuatro formulaciones de partículas de MCH con respecto a su capacidad para favorecer la reparación de tejidos en un modelo *in vivo* reconocido de retraso en la cicatrización de heridas con vistas a su futura aplicación en el tratamiento de heridas y la reparación de tejidos.

30 La respuesta de cicatrización de las heridas sometidas a tratamiento con cada una de las cuatro formulaciones se comparó entre sí y con la de las heridas expuestas a (i) 'sin tratamiento' (control negativo) y (ii) tratamiento de control positivo (factor de crecimiento BB derivado de plaquetas [rh-PDGF-BB] + factor de crecimiento transformante alfa [rh-TGF- α] en HPMC al 0,5 %).

40 Este Ejemplo detalla el impacto de estas cuatro preparaciones de partículas de MCH en el cierre de la herida (reducción en el área de la herida abierta con el paso del tiempo) de las heridas de la piel por escisión de espesor total en el ratón diabético. Los datos de cierre de la herida se determinaron a partir de imágenes de herida a escala tomadas de cada herida en cada punto de evaluación. El área de una herida dada, en un punto temporal dado, se expresó como un porcentaje del área de esa herida inmediatamente después de la lesión (es decir, el día 0). El porcentaje medio de área de la herida restante (y el error típico de la media) se calculó para cada grupo y se representa gráficamente en las Figuras 6 a 11.

45 *Tabla 1 - Pautas de tratamiento*

Grupo Tx	Tratamiento (APB = Apósito de Película Bioclusiva)	Aplicación de tratamiento (día)	Nombre del grupo	"n"
1	Solo APB	0, (4), 8, 12 y 16	Control negativo	10
2	Formulación de polvo - 30 mg/herida	0 y 4*	MCH-30	10
3	Formulación de polvo - 10 mg/herida	0 y 4*	MCH-10	10
4	Formulación de polvo resuspendida - 3 mg	0 y 4*	MCH-3	11
5	Formulación de polvo resuspendida - 1 mg	0 y 4*	MCH-1	10
6	rh-PDGF-BB [10 μg] + rh-TGF- α [1 μg] - (100 μl) en APB + HMPC al 0,5 %	0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6	Control positivo	10

*Nota: para los grupos de tratamiento 2, 3, 4 y 5, se concluyó el tratamiento el día 4, debido a la acumulación de producto rígido sobre la superficie de las heridas en la recepción de MCH-30 y MCH-10. Con el fin de estandarizar el estudio, el tratamiento se concluyó en todos los grupos el día 4.

Materiales y métodos

50 Las partículas de MCH eran todas del mismo lote de material purificado, se dividieron en alícuotas con sobrecarga en viales de vidrio tapados y engarzados de 10 ml y se esterilizaron mediante irradiación gamma (aprox. 25 kGy). Las unidades de 30 y 10 mg se aplicaron directamente a la herida como un polvo seco. Las alícuotas de 3 y 1 mg se hidrataron en 50 μl de agua para inyección y, después, se pipetearon sobre la superficie de la herida como una suspensión.

El control positivo se preparó en un vehículo de HPMC al 0,5 % (hidroxipropilmetilcelulosa, Sigma Aldrich, Reino Unido). Se disolvieron 0,5 g de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en 100 ml de agua destilada con la ayuda de calentamiento, remoción y enfriamiento. Se añadió hidróxido de sodio para llevar el pH hasta 7,0.

5

Resultados

1) Se halló que los perfiles de cierre de la herida de "% de área de la herida restante con el tiempo" diferían notablemente entre los diferentes grupos de tratamiento (Figura 6). Se halló que las heridas en la recepción de la combinación del factor de crecimiento (control positivo) presentaban la velocidad de cierre más rápida, demostrando el cierre casi completo de la herida el día 16 después de la formación de la herida y niveles significativamente mayores de cierre de la herida con respecto a las heridas no sometidas a tratamiento desde el día 8 en adelante del período de estudio ($p=0,000$, ensayo U de Mann-Whitney U) (Figura 7).

10

2) Se halló que las heridas en la recepción de MCH-30 demostraron un aumento inicial en el área de la herida (observado el día 4). Se halló que esto era estadísticamente significativo con respecto a las heridas no sometidas a tratamiento ($p\leq 0,02$, ensayo U de Mann-Whitney). El cierre de la herida (en lugar de la expansión de la herida) se observó desde el día 8 en adelante en este grupo de tratamiento. El área media de la herida, sin embargo, permaneció marginalmente mayor que las heridas no sometidas a tratamiento el día 8. A partir del día 12 en adelante, se observó un aumento significativo del cierre de la herida con respecto a las heridas no sometidas a tratamiento ($p\leq 0,005$, ensayo U de Mann-Whitney U) (Figura 8).

15

20

3) Se halló que las heridas en todos los demás grupos de tratamiento: MCH-10, MCH-3 y MCH-1 demostraron un aumento significativo en el cierre de la herida con respecto a las heridas no sometidas a tratamiento desde el día 8 en adelante ($p\leq 0,000$, ensayo U de Mann-Whitney U) (Figuras 9 a 11).

25

4) En la comparación de los grupos de tratamiento de MCH:

30

i. Las heridas que recibieron MCH-30 fueron significativamente más grandes que las heridas que recibieron MCH-10 los días 4 y 8 ($p=0,001$).

ii. Las heridas que recibieron MCH-30 fueron significativamente más grandes que las heridas que recibieron MCH-3 o MCH-1 los días 4 a 12 ($p=0,038$).

iii. En los días 8 y 12, el nivel más bajo de cierre se observó con la mayor concentración de MCH (MCH-30) y la mayor cantidad de cierre de la herida se observó con la concentración más baja de MCH (MCH-1).

35

iv. En el día 8, se halló que el aumento en el cierre de la herida observado con MCH-1 fue casi significativo en comparación con la MCH-10 y la MCH-3 ($p=0,075$ y $p=0,063$, respectivamente, ensayo U de Mann-Whitney).

v. Se observó un pequeño aumento en el área de la herida media restante con MCH-30 el día 20 en comparación con el día 16.

5) No se observaron diferencias significativas entre el control positivo y i) MCH-10 los días 16 y 20 y ii) MCH-1 el día 20.

40

Ejemplo 11

Efecto antiinflamatorio de las partículas de MCH de diferentes tamaños

45

Material y método

Las células U937 con 3 veces NF-kB-LUC no adherentes se sembraron en una placa de titulación de 96 pocillos en medio de DMEM (Sigma) y se cultivaron a 37 °C y con CO₂ al 5 %. Se sometió a ensayo el efecto antiinflamatorio de las partículas de MCH de diferentes tamaños (menos de 250 μm, menos de 120 μm y menos de 80 μm). Se aplicó una masa fija de partículas a las células 30 min antes del tratamiento con LPS (1,0 μg/ml) durante 5 horas para inducir un efecto inflamatorio (proporcional a la actividad de la luciferasa). Al final de la incubación, se midió la actividad de la luciferasa mediante el uso del ensayo de luciferasa Bright-Glo (Promega). En este ensayo, cuanto menor fue la actividad de la luciferasa en respuesta a la exposición al LPS, mayor fue el efecto antiinflamatorio de la sustancia de ensayo.

55

Resultados y conclusiones

Tal como se muestra en la Figura 12, existe una relación indirecta entre el tamaño de partícula de MCH y la actividad antiinflamatoria. Las partículas por debajo de 80 μm son más potentes que las partículas por encima de este tamaño. Las partículas o fragmentos grandes de MCH de más de 1 mm, etiquetados sin sometimiento a tratamiento en la Figura 12, tienen la actividad más baja.

60

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una partícula que consiste esencialmente en una MCH micronizada y que tiene un diámetro de partícula medio de menos de 100 µm para su uso en el favorecimiento de la cicatrización de una herida crónica en riesgo de, o en la que existe,
- 10 (i) un nivel inadecuado de actividad de las metaloproteinasas de matriz (MPM) frente a las proteínas de la matriz extracelular (MEC) y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos, y/o
- 15 (ii) una respuesta inflamatoria excesiva, en donde dicha partícula se aplica directamente a la superficie o al interior de la herida.
2. La partícula para su uso de la reivindicación 1, en donde dicha partícula tiene un diámetro de partícula medio
- 15 (i) igual a o menor de 80, 60, 40, 20, 15, 10, 5 o 1 µm; y/o
- (ii) igual a o mayor de 1, 5, 10, 15, 20, 40, 60 u 80 µm.
3. La partícula para su uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicha MCH es una MCH de pollo, pato, ganso, pavo, gallina de Guinea, avestruz, paloma, faisán, perdiz, urogallo o gaviota, preferentemente una MCH de *Gallus gallus domesticus*.
- 20 4. La partícula para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha MCH está
- (i) químicamente sustancialmente no degradada, no digerida y/o no desnaturalizada en comparación con la MCH de origen natural de una fuente aviar correspondiente;
- 25 (ii) sustancialmente no hidrolizada; y/o
- (iii) sustancialmente insoluble en agua a un pH neutro.
5. La partícula para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la actividad de las MPM en la herida frente a las proteínas de la MEC y/o los factores de crecimiento o diferenciación de péptidos está reducida o limitada después de la aplicación de la partícula a la herida.
- 30 6. La partícula para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha MPM se selecciona de una o más de MPM-2, MPM-8 y MPM-9.
7. La partícula para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la inflamación en la herida está reducida o limitada después de la aplicación de la partícula a la herida.
- 35 8. La partícula para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la viabilidad y/o el crecimiento de un microorganismo presente en la herida también se inhibe después de la aplicación de la partícula a la herida.
- 40 9. La partícula para su uso de la reivindicación 8, en donde dicho microorganismo se selecciona de los géneros *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Hafnia*, *Serratia*, *Yersinia*, *Peptostreptococcus*, *Bacteriodes*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Candida*, *Proteus*, *Burkholderia*, *Fusobacterium* o *Mycobacterium*, preferentemente en donde el microorganismo es de *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Legionella pneumophila*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* o *Streptococcus pyogenes*.
- 45 10. La partícula para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la viabilidad y/o el crecimiento de las células del tejido de la herida también se favorece después de la aplicación de la partícula a la herida.
- 50 11. La partícula para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la migración de las células del tejido de la herida hacia la herida también se favorece después de la aplicación de la partícula a la herida.
12. La partícula para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la herida es una herida de piel y/o una herida que contiene un dispositivo médico implantable.
- 55 13. La partícula para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la partícula se aplica a la herida
- 60 i) en forma de apósito para heridas, preferentemente en donde el apósito para heridas es un apósito de hidrocoloide o hidrogel, preferentemente en donde el apósito para heridas comprende un alginato; o
- (ii) en forma de dispositivo médico implantable cuyas superficies susceptibles, o una porción de las mismas, se han sometido a tratamiento previo con una o más partículas, tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
- 65 14. Un dispositivo médico implantable cuyas superficies susceptibles, o una porción de las mismas, incorporan o están recubiertas con una o más partículas, tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

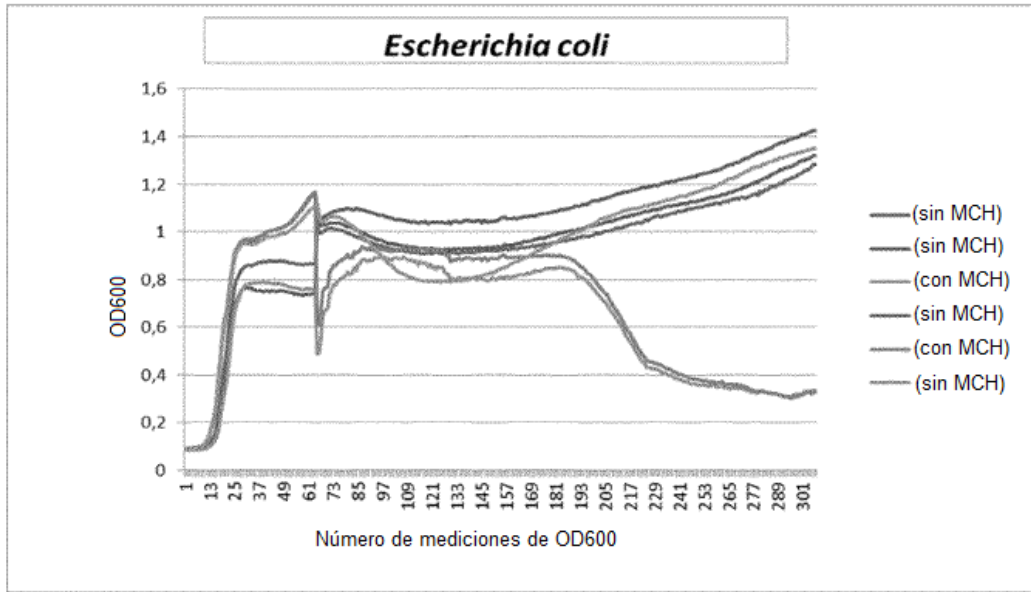


Figura 1

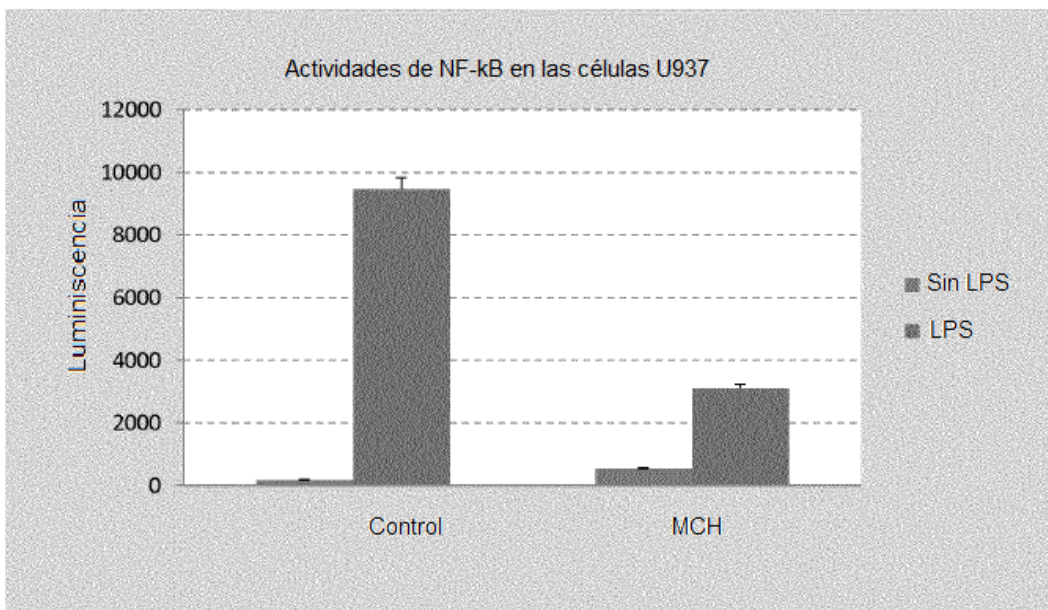


Figura 2

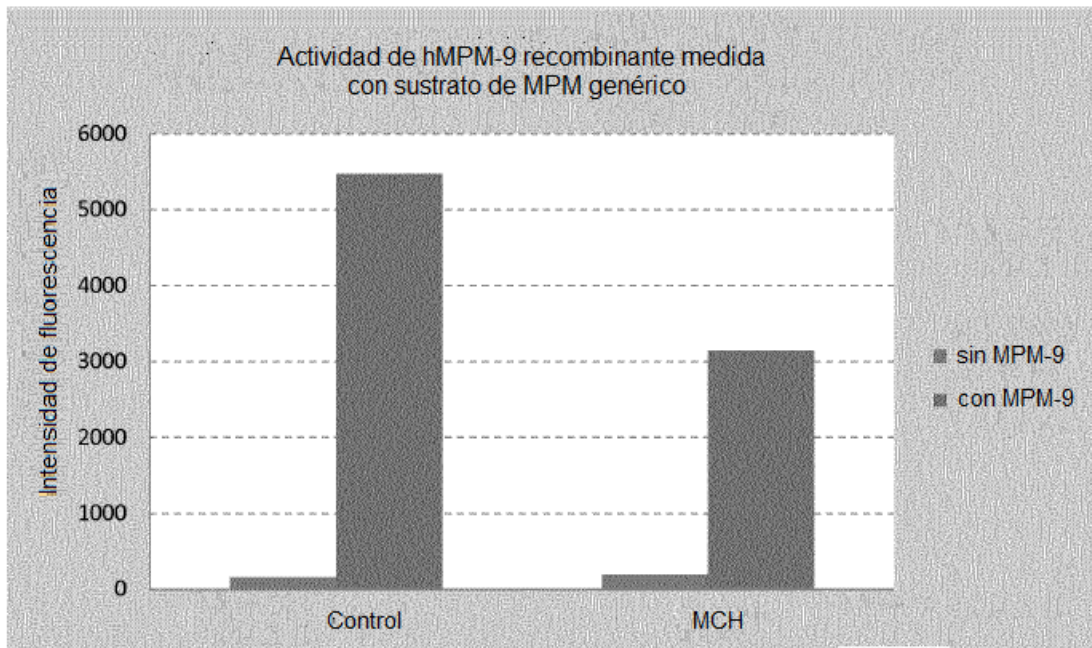


Figura 3

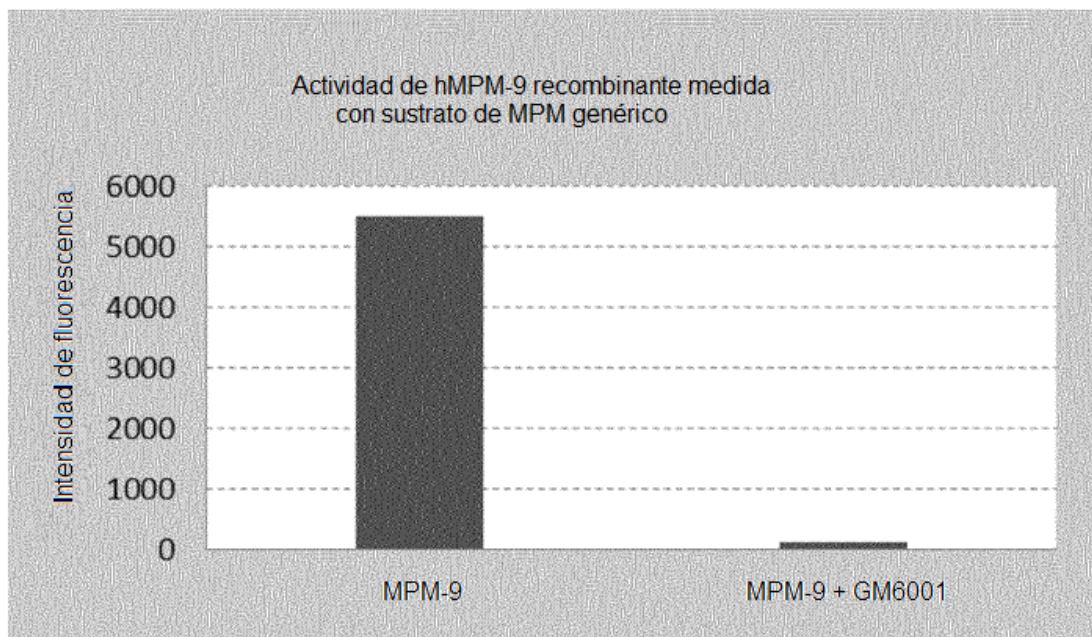


Figura 4

Figura 5

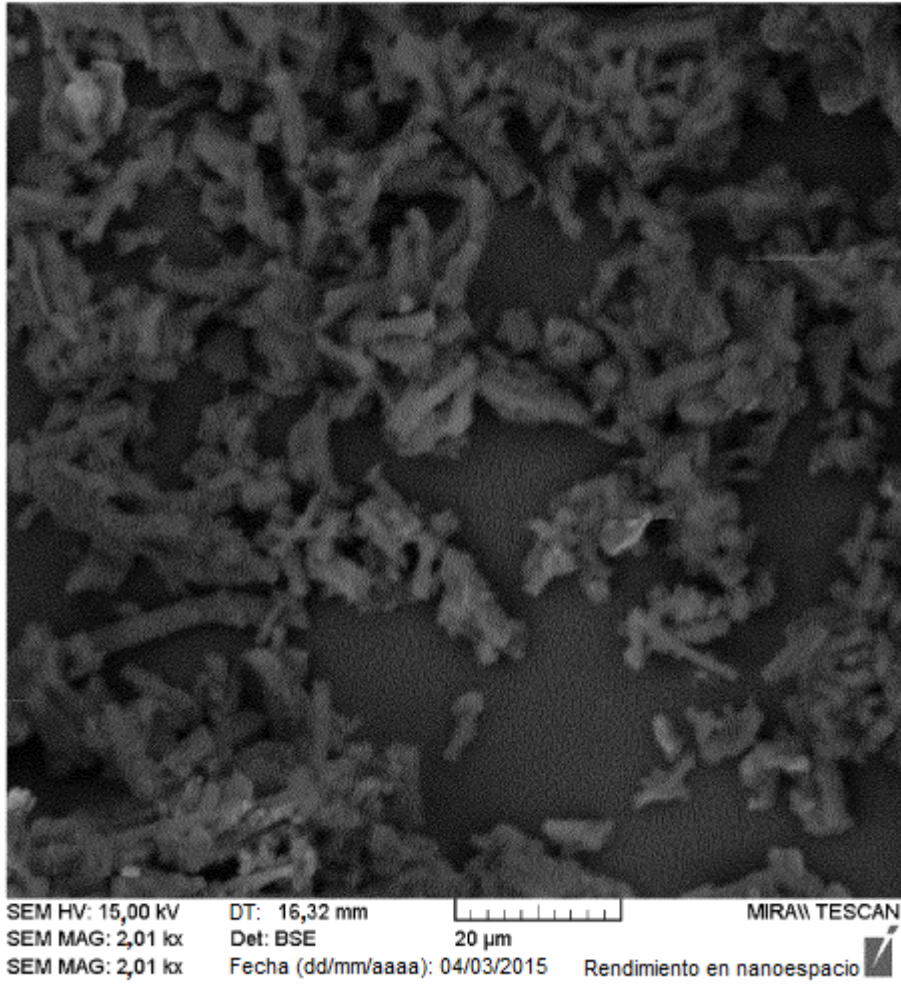


Figura 6

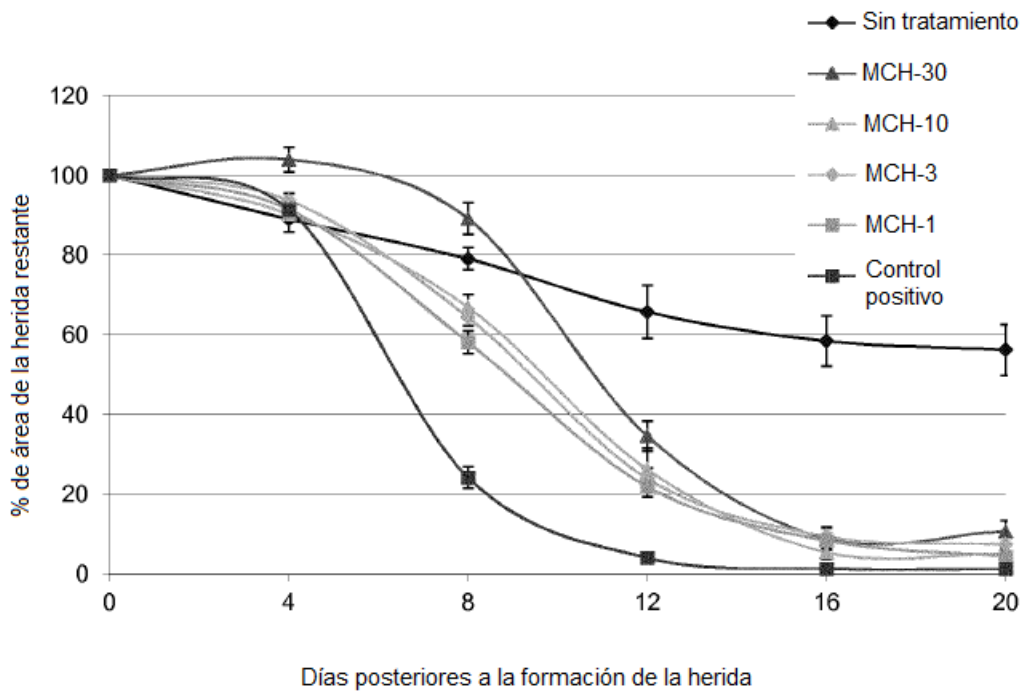


Figura 7

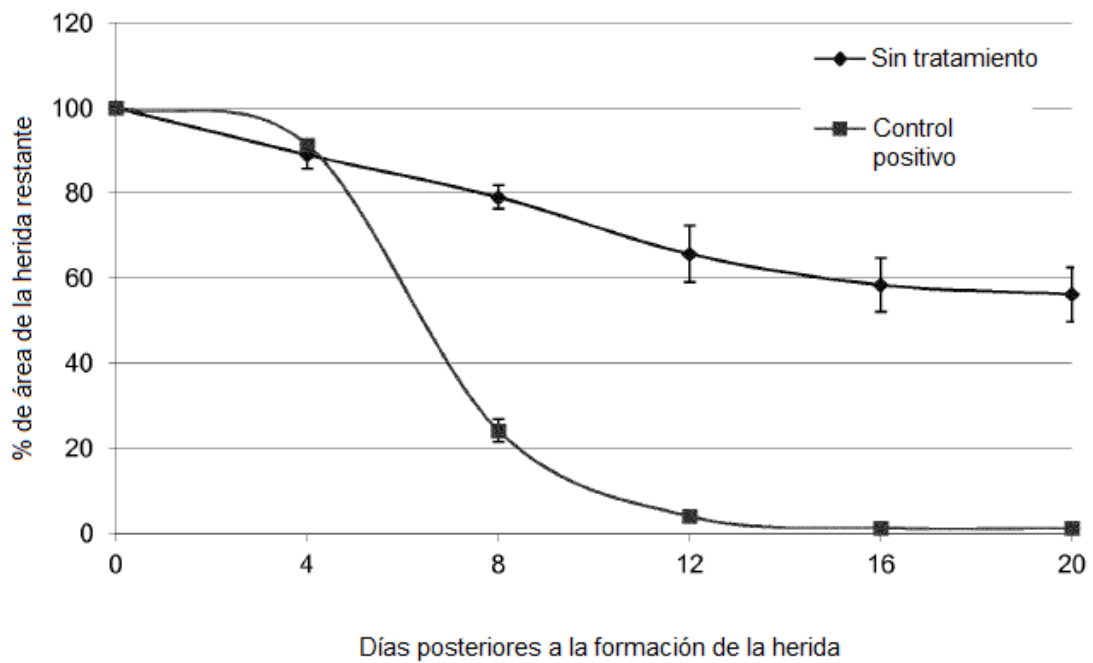


Figura 8

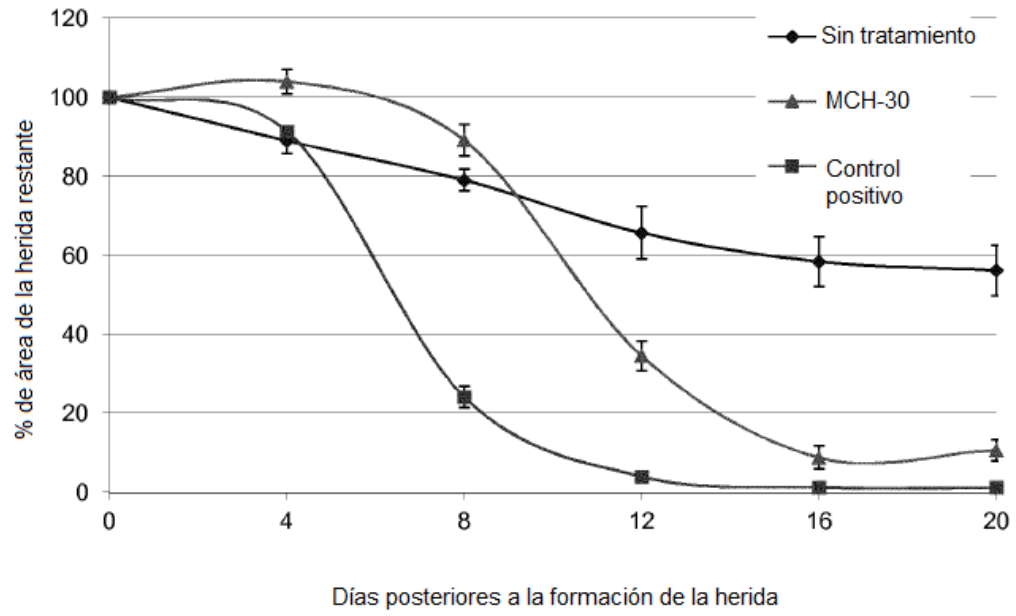


Figura 9

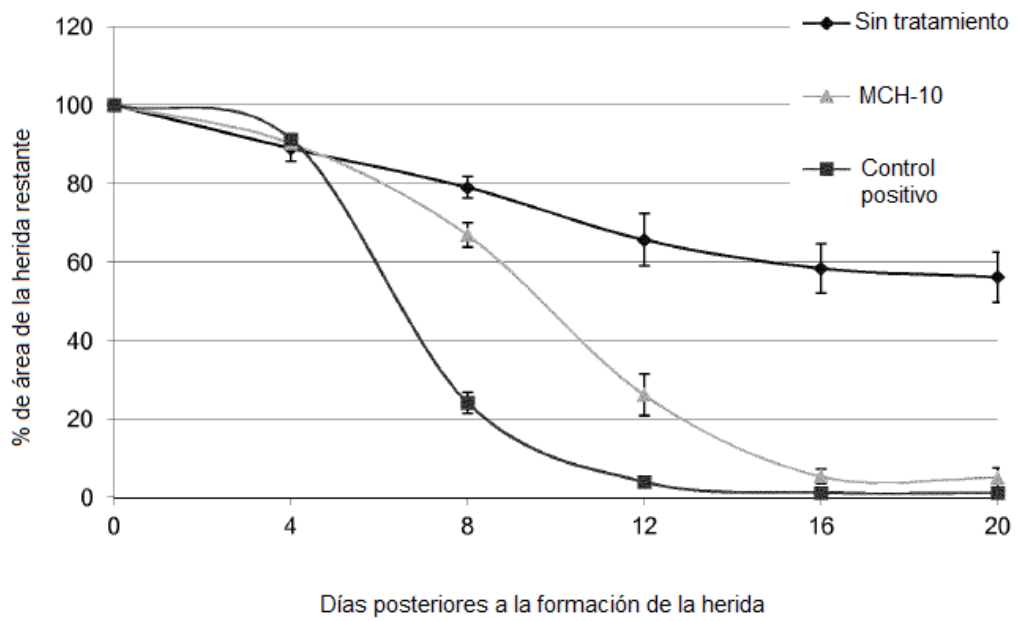


Figura 10

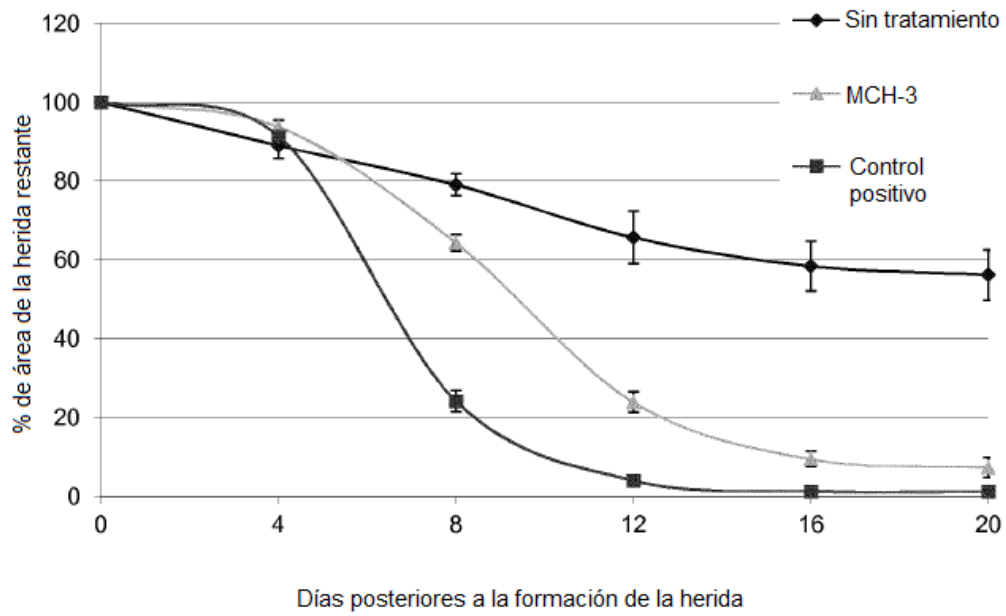
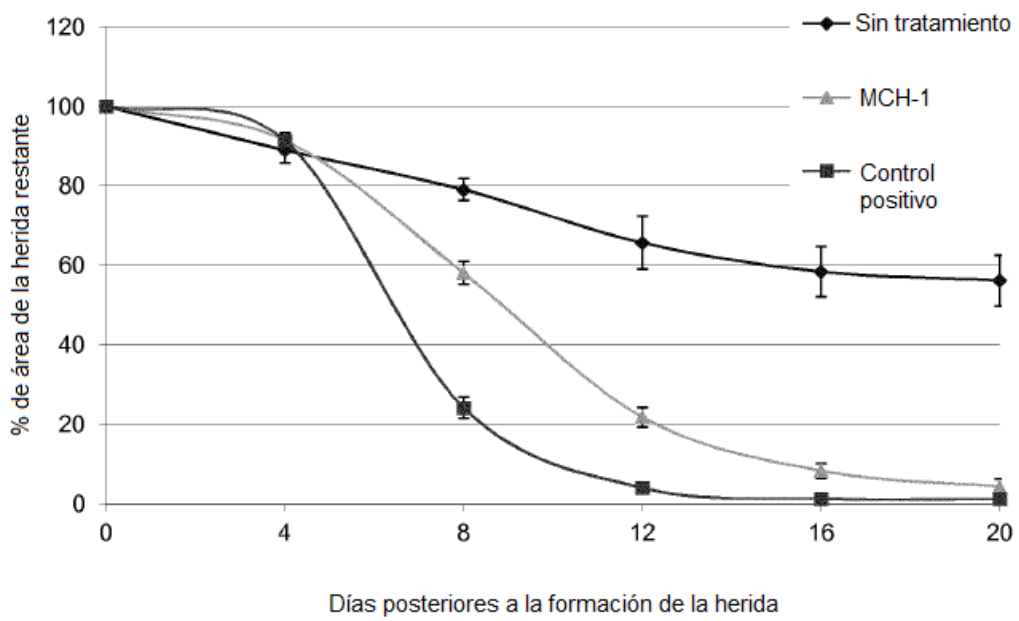


Figura 11



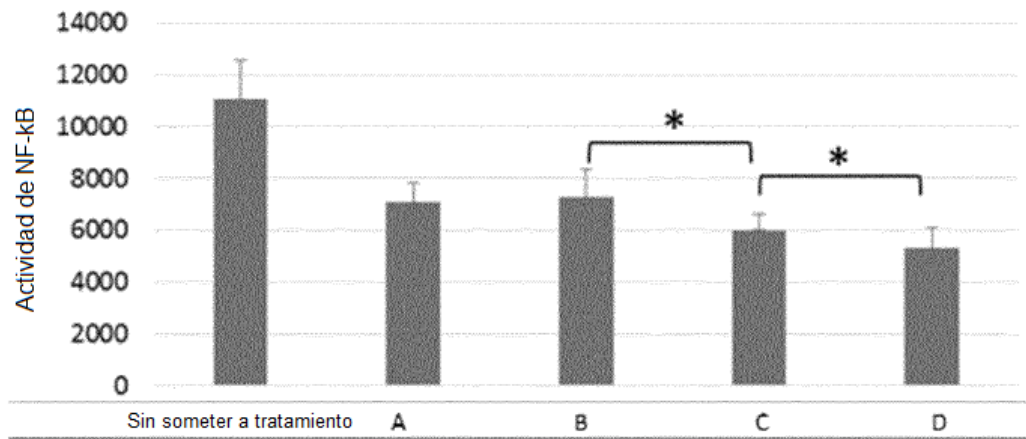


Figura 12