

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 990 012**

51 Int. Cl.:

A61L 26/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2016 PCT/EP2016/077443**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2017 WO17081259**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2016 E 16795312 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2024 EP 3373989**

54 Título: **Películas desintegrables biocompatibles secas para la administración de membrana de cáscara de huevo en forma de partículas a una herida**

30 Prioridad:

11.11.2015 GB 201519923

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

28.11.2024

73 Titular/es:

**BIOVOTEC AS (100.0%)
Engebrets vei 3
0275 Oslo, NO**

72 Inventor/es:

**KENNY, ENDA;
SCHMIDT, RALF;
SUSO, HENRI-PIERRE y
BARHAM, PAUL**

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 2 990 012 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

Películas desintegrables biocompatibles secas para la administración de membrana de cáscara de huevo en forma de partículas a una herida

La presente invención se refiere de manera general al campo del tratamiento de heridas crónicas con el fin de promover su cicatrización. Más específicamente, la presente invención de manera general proporciona composiciones para el uso en un método para promover la cicatrización de una herida crónica, en el que dichas composiciones se encuentran en forma de películas biocompatibles secas que comprenden membrana de cáscara de huevo (MCH) en forma de partículas distribuida sustancialmente uniformemente en la película y/o sobre la misma, que se desintegra al contacto con una herida o un exudado de la misma. Dichas películas pueden actuar como vehículo para administrar una cantidad sustancialmente uniforme de partículas de MCH en una herida o parte de la misma. Se ha reconocido que la MCH en forma de partículas es un agente curativo eficaz cuando se aplica tópicamente en la superficie de una herida, aunque, si bien el uso de agentes terapéuticos en forma de polvo está bien establecido, los inventores han reconocido que en el contexto particular de los tratamientos de heridas esta forma de administración adolece de una serie de desventajas. Por lo tanto, los inventores han desarrollado películas desintegrables (desintegrables) que comprenden partículas de MCH distribuidas sustancialmente uniformemente en la película y/o sobre la misma como una plataforma de administración novedosa y altamente adaptable capaz de garantizar la administración persistentemente uniforme y reproducible de una cantidad controlable de MCH en las superficies de heridas crónicas de cualquier orientación sin transferencia apreciable a otras superficies ni desperdicio, y por lo tanto, promover la cicatrización de las mismas.

Las heridas, una ruptura en la integridad o la denudación de un tejido, comúnmente la piel, son una incidencia inevitable en la vida de los seres humanos y otros animales. Las heridas pueden ser causadas quirúrgicamente, por lesiones físicas (p. ej., lesiones mecánicas; lesiones térmicas, p. ej., las resultantes de calor o frío excesivos; lesiones eléctricas, p. ej., las causadas por el contacto con fuentes de potencial eléctrico; y daños por radiación causados, p. ej., por exposición prolongada y extensa a radiaciones infrarrojas, ultravioletas o ionizantes) o por una lesión que se forma espontáneamente, tal como una úlcera cutánea (p. ej., una úlcera venosa, diabética o por presión), una fisura anal, una úlcera bucal o acné vulgar.

En el campo médico, las heridas se definen típicamente como agudas o crónicas. Las heridas agudas son heridas que pasan ordenadamente a través de las tres etapas reconocidas del proceso de cicatrización después de la hemostasia (es decir, la etapa inflamatoria, la etapa proliferativa y la fase de remodelación) sin seguir un curso temporal prolongado. Las heridas crónicas se definen como aquellas que no cicatrizan o en las que se produce una pérdida excesiva de piel, tal como por quemadura. Dichas heridas no completan la secuencia ordenada de sucesos bioquímicos del proceso de cicatrización porque la herida se estanca en una de las etapas de cicatrización. Comúnmente, las heridas crónicas se estancan en la etapa inflamatoria. Las heridas crónicas son una fuente importante de morbilidad de los pacientes.

El objetivo principal de los tratamientos de cicatrización de heridas es cerrar o reformar las capas externas del tejido herido, p. ej., la epidermis en el contexto de una herida cutánea, para prevenir la pérdida de sangre o la infección de los tejidos subyacentes. En el caso de las heridas agudas, lo anterior puede ser relativamente sencillo con el tratamiento, confiando en gran medida en los procesos naturales de cicatrización del sujeto herido. Sin embargo, en el caso de heridas crónicas, esos procesos de cicatrización no están funcionando como deberían y por lo tanto un objetivo clave en su tratamiento es mejorar y aumentar la respuesta del cuerpo y ayudar al cuerpo en la regeneración de tejidos dañados o rotos.

Los tratamientos convencionales de cicatrización de heridas se centran en la etapa de hemostasia, la absorción del exceso de exudado y el mantenimiento de una barrera estéril para impedir la infección durante la cicatrización de la lesión cutánea. Los productos convencionales también pueden ayudar a mantener los productos farmacológicos tópicos *in situ*, tales como cremas antibióticas y esteroides, y evitar que se erosionen por el contacto con la ropa, etc. Los productos avanzados de cicatrización de heridas también pueden compartir estas características, pero su papel principal es el mantenimiento de un ambiente húmedo de cicatrización. Para una cicatrización óptima de una herida, es crítico que el lecho de la herida esté húmedo pero no excesivamente húmedo, lo que resultaría en la maceración de la piel circundante, así como del 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.

Sin embargo, una de las principales razones para el desarrollo de heridas crónicas es un desequilibrio en el ciclo de reparación de heridas después de la hemostasia y estos enfoques de la técnica anterior no se centran específicamente en esas otras etapas de cicatrización, es decir, las etapas de inflamación, proliferación y remodelación de tejidos (p. ej., la reepitelización).

De esta manera, un tratamiento de cicatrización de heridas que sea capaz de lidiar con una respuesta inflamatoria excesiva en la herida resultaría ventajoso. Además, recientemente se ha mostrado que los desequilibrios en el proceso de cicatrización durante la etapa inflamatoria pueden conducir a una sobreproducción y/o actividad excesiva de proteasas, p. ej., las MMP (p. ej., MMP-2, MMP-8 y MMP-9), colagenasa, elastasa y plasmina en el lecho de la herida.

Lo anterior conduce a la destrucción de la matriz extracelular (MEC) recién sintetizada y a 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 puede ser rápidamente inactivado por las proteasas. Otra forma de abordar dicho desequilibrio es mediante la adición de proteínas u otros materiales que se unen preferentemente a las proteasas y las desvían de la proteólisis de los constituyentes de la MEC y de factores de crecimiento de proteínas tales como PDGF. Entre tales productos se incluyen materiales a base de colágeno, tales como Promogran™ y materiales complejos basados en la MEC, tales como submucosa del intestino delgado porcino (Oasis™). Sin embargo, estos productos se derivan de una fuente de mamíferos, generalmente bovinos o porcinos, e implican un riesgo de transferencia de determinados virus o encefalopatías espongiformes transmisibles (EET). En consecuencia, resultaría preferente una fuente no de mamífero.

Recientemente, se ha demostrado que la membrana de cáscara de huevo (MCH) de gallina intacta puede utilizarse para promover 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 compleja estructura fibrosa de dos capas rica en proteínas que se encuentra en el huevo aviar entre la albúmina y la cáscara del huevo. Los estudios han demostrado que tales membranas contienen aproximadamente 90 % de proteína en peso (incluyendo colágeno, elastina, factores de crecimiento de péptido fibronectina, ovotransferrina, lisil-oxidasa y lisozima) y desmosina, isodesmosina y glicosaminoglicanos (p. ej., dermatán sulfato, condroitín sulfato y ácido hialurónico). La MCH puede separarse fácilmente de la cáscara del huevo y los componentes internos del huevo por una variedad de medios mecánicos para producir una preparación esencialmente pura de MCH.

Cuando se aplica en forma de una lámina intacta sobre una herida cutánea, la MCH funciona como una membrana semipermeable y permite la transmisión de vapor de humedad, controlando de esta manera la humedad en el interior del lecho de la herida. Sus características son similares a los materiales sintéticos, tales como Biobrane™. Sin embargo, la MCH intacta en tamaños apropiados 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 utilizable e incluso entonces tendría que aplicarse en forma de un mosaico de membranas individuales. Durante el procesamiento, el material delicado requiere la separación del calcio residual ligado y los componentes asociados de la clara del huevo, así como el procesamiento aséptico o la esterilización terminal. El control del procesamiento y de calidad suficiente para la fabricación de un producto médico en tales contextos no resulta, por lo tanto, técnica o económicamente viable.

También se han propuesto polvos de MCH de 100 a 500 µm para el tratamiento de determinadas heridas mediante vía tópica de administración (documento n.º WO 2004/080428). El fundamento de esta propuesta no está claro y tampoco se han proporcionado pruebas de tratamientos con éxito.

También se han propuesto polvos de MCH de 100 a 500 µm 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 n.º US 8580315).

Se han descrito y propuesto partículas de MCH más pequeñas para el uso en tratamientos para heridas cutáneas agudas y como injertos cutáneos de reemplazo en heridas recientes (documentos n.º US 3196075 y n.º US 3194732). No se han dado a conocer efectos sobre la etapa inflamatoria de una herida crónica ni se ha propuesto ninguna utilidad en el contexto de heridas crónicas.

Los inventores han encontrado ahora que las partículas micronizadas de MCH, en particular con un diámetro medio de partícula inferior a 100 µm, poseen un repertorio particular de propiedades que las hacen especialmente ventajosas en el tratamiento de heridas crónicas, incluidas las quemaduras, con riesgo de (i) un nivel inadecuado de actividad de las metaloproteinasas de matriz (MPM) frente a las proteínas del MEC y/o factores peptídicos de crecimiento o diferenciación, en particular; y/o (ii) una respuesta inflamatoria excesiva, con el fin de promover la cicatrización de las mismas (documento n.º PCTEP2015/075041 (WO2016/066718).

Entre estas propiedades se incluyen: (i) la capacidad de reducir la degradación de la MEC y/o los factores peptídicos de crecimiento o diferenciación en una herida, p. ej., mediante la reducción de la actividad de las MPM en una herida frente a proteínas de la MEC y/o factores peptídicos de crecimiento o diferenciación, (ii) un efecto antiinflamatorio, (iii) un efecto antimicrobiano, (iv) la capacidad de promover la formación *de novo* de los tejidos mediante promoción de la migración de las células del tejido de la herida hacia el interior de la misma y/o la proliferación y/o diferenciación de esas células, p. ej., mediante la capacidad de actuar como un andamiaje para esas células, y (v) la capacidad de no interferir con el mantenimiento de un medio de cicatrización húmedo.

Por lo tanto, resulta evidente que la MCH en forma de partículas es un agente de cicatrización de heridas eficaz. Sin embargo, si bien el uso de agentes terapéuticos en forma de polvos está bien establecido, los inventores han reconocido que en el contexto particular de los tratamientos de heridas, la administración de este agente

aparentemente simple presenta numerosos problemas y los vehículos de administración convencionales adolecen de varias desventajas prácticas.

La partícula de MCH potencialmente puede aplicarse directamente en la herida en forma de polvos. El uso de polvos en el entorno clínico está bien establecido. Sin embargo, el confinamiento de los polvos en el sitio de la herida resulta difícil junto con la aplicación de unos polvos en una superficie vertical o invertida. Además, los polvos pueden contaminar las manos del médico y pueden transferirse fácilmente a otras superficies que requerirán limpieza. De esta manera, la usabilidad de unos polvos simples en un entorno clínico de cicatrización de heridas no es óptima.

La MCH en forma de partículas también se puede formular con otros materiales, tales como geles para facilitar su manipulabilidad, que después se aplican directamente en la herida. Un producto de gel ciertamente resulta más fácil de usar que unos polvos y el producto de gel es definitivamente más fácil de confinar dentro del lecho de la herida, pero es difícil aplicar un grosor estándar de un líquido, p. ej., un material de gel acuoso, en toda la herida sin el uso de un aplicador. De esta manera, la dosificación rutinaria y uniforme en toda la superficie de la herida resulta difícil. Además, el uso de formulaciones de gel líquido se torna problemática cuando la aplicación es en una superficie vertical, tal como el lateral de una pierna, p. ej., en una úlcera venosa en una pierna, o una superficie invertida, evidentemente porque la aplicación de un gel líquido en una superficie vertical o invertida puede resultar en goteo antes de que se pueda aplicar un apósito secundario en la herida. Se pueden utilizar formulaciones de gel menos fluidas, pero estas traen asociados sus propios problemas de dificultades de manejo y aplicación no uniforme.

Alternativamente, la MCH en forma de partículas puede utilizarse para recubrir o incluirse en la superficie de contacto de la herida de un apósito secundario para formar un apósito multifuncional que proporcione un lecho de herida optimizado y mantenga la barrera de esterilidad a la vez que controla el equilibrio de humedad dentro de la herida. Sin embargo, los tipos de heridas difieren según las diferentes etiologías, e incluso heridas de igual etiología pueden presentar características diferentes. Por ejemplo, las úlceras venosas de las piernas pueden presentar una amplia gama de propiedades del exudado, mientras que las úlceras de pie diabético pueden ser mucho más secas. Por lo tanto, mientras que en general este enfoque se puede emplear para proporcionar apósitos adecuados para una amplia gama de contextos de herida, en la práctica, cada disposición de este tipo de apósito es especializado y por lo tanto, ninguna disposición única puede ser óptima en todos los casos de herida. De hecho, actualmente se comercializa una gama de apósitos de cicatrización de heridas para hacer frente a estas diferentes etiologías y características físicas. Además, las heridas pueden estar infectadas y los apósitos que se han utilizado habitualmente para tales heridas incorporan antimicrobianos tales como las sales de plata elemental. De esta manera, para que la MCH en forma de partículas se utilice de forma habitual en un abanico de tipos de heridas en forma de apósito multifuncional, se necesitarían muchas líneas de productos diferentes, que los consumidores y usuarios pueden encontrar complejo en términos de gestión de inventario.

De esta manera, existe la necesidad de un método de administración para MCH en forma de partículas en contextos de cicatrización de heridas, en particular en contextos de cicatrización de heridas crónicas, de tal manera que la dosis requerida de MCH en partículas pueda aplicarse de manera uniforme y reproducible, en toda la superficie de la herida, y que sea lo suficientemente adaptable como para usarse junto con la gama de apósitos para heridas existentes que proporcionan un control de la humedad y el mantenimiento de una barrera mecánica estéril en toda la superficie de la herida.

Para abordar esta necesidad, los inventores han desarrollado películas biocompatibles secas que comprenden MCH en forma de partículas distribuidas de manera sustancialmente uniforme en ellas, que se desintegran al entrar en contacto con una herida o un exudado de la misma y, como tal, pueden actuar como un vehículo para administrar una cantidad sustancialmente uniforme de CMH en forma de partículas a una herida o parte de la misma, y promover de esta manera la cicatrización de la misma.

El documento US 2008124381 da a conocer películas adhesivas solubles y métodos para administrar agentes farmacéuticamente activos o cosméticos a animales y seres humanos que los necesiten. La composición de película adhesiva, cuando se expone a la humedad o a un compuesto inductor, se desintegra, liberando el ingrediente farmacéutico activo contenido en ella.

Más específicamente, los inventores han mostrado que una película biocompatible seca que comprende por lo menos un material formador de película y MCH en forma de partículas, en la que dicha MCH en partículas se distribuye de manera sustancialmente uniforme dentro y/o sobre la película y dicha película, o parte de la misma, se desintegra al contacto con la herida o exudado de la misma, y en la que (i) dicho material o materiales formadores de película son una celulosa, y (ii) dicha MCH en partículas es una partícula de MCH, o está formada de por lo menos una partícula, con un diámetro de partícula medio inferior a 80 μm y está libre de cáscara de huevo, para resultar eficaz en un método para promover la cicatrización de una herida crónica.

En un primer aspecto, por lo tanto, la presente invención proporciona una composición para la utilización en un método para promover la cicatrización de una herida crónica, en el que dicha composición presenta la forma de una película biocompatible seca que comprende por lo menos una película formadora de material y MCH en forma de partículas, en el que dicha MCH en forma de partículas se distribuye de manera sustancialmente uniforme dentro y/o sobre la

película, y dicha película, o una parte de la misma, se desintegra al contacto con la herida o exudado de la misma, y en el que (i) dicho material o materiales formadores de película son una celulosa, y (ii) dicha MCH en forma de partículas es una partícula o está formada de por lo menos una partícula de MCH que presenta un diámetro de partícula medio inferior a 80 µm y está libre de cáscara de huevo.

El material formador de la película está presente en la película en una cantidad y en una forma que permite la formación de una película biocompatible seca y desintegrable (cuya formación puede producirse en presencia de MCH en forma de partículas y/u otros componentes de la película, o no, según dicte el contexto). Por lo tanto, debe quedar claro que el material de formación de película es esencial para la estructura de la película utilizada en la invención y, de esta manera, desempeña ese papel estructural esencial (proporciona esa contribución esencial), ya sea en combinación con MCH en forma de partícula y/o con otros componentes de la película, o no, según dicte el contexto.

Las referencias en la presente memoria a materiales de formación de película y las propiedades de los mismos son referencias a los materiales que desempeñan, o están destinados principalmente a desempeñar, un papel estructural esencial en las películas utilizada en la invención y a las propiedades de dichos materiales cuando se utilizan en o para preparar las películas utilizada en la invención, es decir, cuando cumplen su función estructural esencial, a menos que el contexto dicte específicamente lo contrario.

Además del material formador de película de celulosa, la película puede comprender, además, cualquier material formador de película (cuyos términos incluyen "compuesto", "agente" y "molécula") o una combinación de los mismos que permita la desintegración de la película al entrar en contacto con una herida o un exudado de la misma. A los efectos de la presente invención, la MCH en forma de partículas no es un "material formador de película". Un material formador de película será cualquier material ("compuesto", "agente" o "molécula") que pueda conformarse en una película seca y desintegrable que pueda transportar o contener MCH en forma de partículas. En otras realizaciones, se puede conformar un material formador de película en una película seca y desintegrable en presencia de MCH en forma de partículas. En el campo actual de los apósitos para heridas, las películas son una forma de apósito distinta de los apósitos fibrosos (que incluyen apósitos de tela, textiles y papel, y similares), por lo que los materiales de formación de película utilizados en la invención no son materiales fibrosos o filamentosos insolubles.

Por lo tanto, la película puede ser una película que se desintegra al contacto con la humedad (agua), es decir, la película, o por lo menos el material formador de la película, es soluble en agua y otros líquidos acuosos. En otras palabras, la película y/o los materiales formadores de película son solubles en agua.

Los materiales formadores de películas solubles en agua pueden considerarse compuestos para los cuales se requieren menos de aproximadamente 1000 partes de agua pura para solubilizar 1 parte del material formador de películas, en particular cuando dicho compuesto está en forma de película. En otras realizaciones se requieren menos de aproximadamente 500, p. ej., menos de aproximadamente 250, 100, 50, 40, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 partes de agua pura para solubilizar 1 parte del material formador de película.

En otras realizaciones, la película y/o el material formador de película pueden degradarse y/o degradarse al entrar en contacto con otros componentes de la herida, p. ej., enzimas (p. ej., proteasas (metaloproteinasas de matriz, plasmina, colagenasa, elastasa y quimasa)), células inflamatorias/inmunitarias (p. ej., macrófagos, neutrófilos, mastocitos y monocitos), células de heridas, microorganismos de heridas, sales o especies de oxígeno reactivo, y similares. La degradación de los materiales de formación de película en estos contextos conduce a la disrupción/desintegración de la película.

Los materiales adecuados para la formación de películas pueden ser naturales o sintéticos y normalmente son polímeros, en particular, polímeros capaces de formar estructuras moleculares planas similares a mallas, que pueden o no implicar la reticulación covalente y/o iónica. Entre los ejemplos más específicos se incluyen proteínas naturales (fibrosas) y polisacáridos, p. ej., las de la matriz extracelular (colágeno (incluidos todos los tipos y formas, preferentemente colágeno I o gelatina), fibrina, queratina, elastina y glicosaminoglicanos (p. ej., ácido hialurónico, condroitín sulfato, dermatán sulfato, queratán sulfato, heparina, heparán sulfato e hialuronano)) y ácido algínico, alginato, pectina, quitosano, pululano, celulosa (todas las formas, incluyendo celulosa regenerada oxidada, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa), goma xantana, goma tragacanto, goma guar, goma acacia, goma arábiga, carragenano, amilosa, amilopectina, dextrina, elsinano, zeína, gluten, caseína y fibronectina. Entre los materiales formadores de películas artificiales incluyen alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), ácido poliacrílico (PAA), ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), policaprolactona (PCL), polidioxanona (PDS), poli(óxido de etileno tereftalato) (PEOT), poli(tereftalato de butileno) (PBT), nitrato de silicio y copolímeros de los mismos, p. ej., poliláctido-co-glicólido (PLAGA) y PEOT/PBT, copolímero de metilmetacrilato, copolímeros de carboxivinilo. Cabe destacar el colágeno (incluyendo todos los tipos y formas, preferentemente el colágeno I o la gelatina) y la celulosa (todas las formas, incluyendo la celulosa regenerada oxidada, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa). En consonancia con lo anterior, cuando se utilizan en o para preparar las películas utilizada en la invención, estos materiales formadores de películas no se encuentran en forma fibrosa o filamentosa insoluble. En determinadas realizaciones, la película no contiene un alginato.

Los materiales adecuados para la formación de películas y las películas formadas a partir de ellos se describen en los documentos n.º WO 2005/039499, n.º WO 2005/040228, n.º WO 2009/048924 y n.º WO 01/70194.

5 A través de la combinación de diferentes agentes formadores de película, por lo menos uno de los cuales es celulosa, y variando sus cantidades relativas de los mismos y la MCH en forma de partículas, se pueden preparar películas con un amplio abanico de características físicas, incluyendo la flexibilidad, la humectabilidad, la adherencia, la resistencia y la velocidad de desintegración, y de esta manera, puede prepararse una película optimizada para una herida diana. La tasa de liberación de MCH en forma de partículas (o, alternativamente, la tasa de desintegración de la película) puede controlarse con una cuidadosa selección del tipo de material de película y/o el tamaño molecular del material de formación de película. De hecho, incluso si se utiliza un material de formación de película particular, p. ej., un polisacárido, tal como celulosa o pectina, mediante la modificación de las proporciones de moléculas de diferentes tamaños de este compuesto en la película, se pueden conseguir diferentes perfiles de liberación.

15 La creación de películas desintegrables adecuadas para heridas que no contengan MCH en forma de partículas y el ensayo de sus propiedades está perfectamente comprendido dentro del repertorio estándar del experto en la materia, por lo que preparar las películas que contienen MCH en forma de partículas utilizada en la invención de las características requeridas no debería resultar excesivamente problemático.

20 El término desintegrable puede utilizarse indistintamente con el término friable.

La desintegración de la película utilizada en la invención puede definirse como un grado de pérdida de integridad estructural de la película suficiente para liberar aproximadamente 50 % o más, p. ej., aproximadamente 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % o más, de la MCH en forma de partículas de la película en la zona de desintegración (es decir, la zona en contacto con la herida o exudado de la misma). La desintegración de la película utilizada en la invención también puede definirse como la pérdida de aproximadamente 50 % o más, p. ej., aproximadamente 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % o más, del material no MCH de la película en la zona de desintegración.

30 La desintegración puede manifestarse como la disrupción de la macroestructura de la película en grado suficiente para permitir que la MCH en forma de partículas se disperse (sea liberada) y/o la solubilización de los materiales formadores de la película. La disrupción puede ser de la película individual que forma las moléculas mismas (disrupción intramolecular) y/o cualesquiera interacciones intermoleculares que puedan existir. La disrupción en determinadas realizaciones puede implicar la degradación (digestión) de las moléculas de materiales formadores de películas o sus interacciones intermoleculares por enzimas, células o ataque químico (p. ej., por especies reactivas de oxígeno, iones/sales y determinados niveles de pH). En dichas realizaciones, los productos de degradación no son necesariamente solubles (pueden ser disueltos en) la herida o exudado de la misma. La solubilización puede ser el resultado de la acción degradativa de los mediadores mencionados anteriormente, rompiendo las moléculas del material formador de película en fragmentos más pequeños y solubles, o mediante la disrupción de las interacciones intermoleculares estabilizadoras, o porque las moléculas del material formador de película son inherentemente solubles en un ambiente húmedo (es decir, solubles en agua).

45 En determinadas realizaciones, la desintegración de la película puede ser esencialmente instantánea al contacto con la herida o un exudado de la misma, p. ej., las partes de la película en contacto con la herida o el exudado de la misma se desintegran en menos de aproximadamente 180 segundos, p. ej., en menos de 150, 120, 90, 60 o 30 segundos aproximadamente. En otras realizaciones, la desintegración de la película puede ser rápida en lugar de instantánea, p. ej., las partes de la película en contacto con la herida o el exudado de la misma se desintegran en aproximadamente 3 a aproximadamente 25 minutos, p. ej., aproximadamente 3 a aproximadamente 20, 18, 15, 12, 8 o 5 minutos, aproximadamente 5 a aproximadamente 25, 20, 18, 15, 12, 10 u 8 minutos, aproximadamente 8 a aproximadamente 25, 20, 18, 15, 12 o 10 minutos, aproximadamente 10 a aproximadamente 25, 20, 18, 15 o 12 minutos, aproximadamente 12 a aproximadamente 25, 20, 18 o 15 minutos, aproximadamente 15 a aproximadamente 25, 20 o 18 minutos, aproximadamente 18 a aproximadamente 25 o 20 minutos, o aproximadamente 20 a 25 minutos aproximadamente. Todos y cada uno de los intervalos derivados de la combinación de cualquiera de dichos valores terminales se encuentran específicamente contemplados.

55 En realizaciones todavía adicionales, la desintegración de la película puede ser lenta en lugar de rápida o instantánea, p. ej., las partes de la película en contacto con la herida o el exudado de la misma se desintegran en unos 25 a 180 minutos, p. ej., entre aproximadamente 25 y aproximadamente 150, 120, 100, 80 o 50 minutos, entre aproximadamente 50 y aproximadamente 80, 150, 120, 100 u 80 minutos, entre aproximadamente 80 y aproximadamente 180, 150, 120 o 100 minutos, entre aproximadamente 100 y aproximadamente 180, 150 o 120 minutos, entre aproximadamente 120 y aproximadamente 180 o 150 minutos, o entre aproximadamente 150 y aproximadamente 180 minutos. Todos y cada uno de los intervalos derivados de la combinación de cualquiera de dichos valores terminales se encuentran específicamente contemplados.

65 Los tiempos de desintegración de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 minutos pueden ser convenientes, ya que esto permitiría que el médico reposicionara la película antes de la desintegración y la liberación de la MCH en forma de partículas y/o la colocación de un apósito adicional sobre la película.

La desintegración puede determinarse por cualquier medio conveniente, p. ej., utilizando el ensayo proporcionado por (USP) 24, Desintegración <701>. La desintegración puede determinarse por cualquier medio conveniente, p. ej., utilizando el ensayo proporcionado por (USP) 24, Desintegración <711>.

En determinadas realizaciones, la película utilizada en la invención comprende aproximadamente 5 % a aproximadamente 95 % p/p de MCH en forma de MCH en forma de partículas tal como se define en la presente memoria, p. ej., aproximadamente 5 % a aproximadamente 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 % o 10 %, p. ej., aproximadamente 10 % a aproximadamente 95 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 % o 20 %, p. ej., aproximadamente 20 % a aproximadamente 95 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 % o 30 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 95 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 % o 40 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 95 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 % o 50 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, 80 %, 70 % o 60 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 95 %, 90 %, 80 % o 70 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 95 %, 90 % o 80 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 95 % o 90 %, o aproximadamente 90 % a aproximadamente 95 % p/p de MCH en forma de partículas tal como se define en la presente memoria, en donde el resto está constituido por uno o más materiales formadores de película, en donde dicho material o materiales formadores de película es una celulosa y opcionalmente, excipientes o agentes activos adicionales. Todos y cada uno de los intervalos derivados de la combinación de cualquiera de dichos valores terminales se encuentran específicamente contemplados.

En determinadas realizaciones, la película utilizada en la invención comprende aproximadamente 5 % a aproximadamente 95 % p/p de materiales formadores de película, p. ej., aproximadamente 5 % a aproximadamente 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 % or 10 %, e.g. aproximadamente 10 % a aproximadamente 95 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, o 20 %, p. ej., aproximadamente 20 % a aproximadamente 95 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 % or 30 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 95 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 % or 40 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 95 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 % or 50 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 95 %, 90 %, 80 %, 70 % or 60 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 95 %, 90 %, 80 % or 70 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 95 %, 90 %, or 80 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 95 %, o 90 % o aproximadamente 90 % a aproximadamente 95 % p/p de materiales formadores de película, en donde dicho material o materiales formadores de película son una celulosa, en donde el resto está constituido por MCH en forma de partículas tal como se define en la presente memoria y opcionalmente, excipientes o agentes activos adicionales. Todos y cada uno de los intervalos derivados de la combinación de cualquiera de dichos valores terminales se encuentran específicamente contemplados.

En otras realizaciones, la película consiste esencialmente en MCH en forma de partícula y dicho material o materiales formadores de película son celulosa, p. ej., en las cantidades en porcentaje indicadas anteriormente.

"% p/p" (o "porcentaje en peso por peso") es una expresión comúnmente utilizada para la cantidad de un compuesto en un sólido. 1 % p/p equivale a 1 gramo de compuesto por cada 100 g de sólido, 2 % p/p equivale a 2 g de compuesto por cada 100 g de sólido, y de esta manera sucesivamente. De acuerdo con lo anterior, el % p/p puede expresarse en g/100 g, gramos por cada 100 g y g 100 g⁻¹. 1 % p/p también equivale a 10 gramos de compuesto por kilogramo de sólido. El experto en la materia comprenderá que, mediante cálculos de escala adecuados, el % p/p puede expresarse en términos de cualquier unidad SI de masa. La conversión a medidas no estándares de concentración también es posible y resultaría habitual para el experto en la materia. Al referirse al contenido de las películas utilizadas en la invención, se hace referencia al peso seco de la película, es decir, en su forma esencialmente seca.

En estas realizaciones puede ser ventajoso proporcionar el material o materiales formadores de películas en partículas con una proporción de aproximadamente 1:19 a aproximadamente 19:1, p. ej., 1:10 a 10:1, 1:9 a 9:1, 1:8 a 8:1, 1:7 a 7:1, 1:6 a 6:1, 1:5 a 5:1, 1:4 a 4:1, 1:3 a 3:1, 1:2 a 2:1, o aproximadamente 1:1, o 1:19 a 5:1, p. ej., 1:19 a 1:1, 1:19 a 1:2, 1:19 a 1:3, 1:19 a 1:4, 1:19 a 1:5, 1:19 a 1:6, 1:19 a 1:7, 1:19 a 1:8, 1:19 a 1:10, 1:10 a 5:1, 1:10 a 1:1, 1:10 a 1:2, 1:10 a 1:3, 1:10 a 1:4, 1:10 a 1:5, 1:10 a 1:6, 1:10 a 1:7, 1:10 a 1:8, 1:10 a 1:9, 1:9 a 1:1, 1:9 a 1:2, 1:9 a 1:3, 1:9 a 1:4, 1:9 a 1:5, 1:9 a 1:6, 1:9 a 1:7, 1:9 a 1:8, 1:8 a 1:1, 1:8 a 1:2, 1:8 a 1:3, 1:8 a 1:4, 1:8 a 1:5, 1:8 a 1:6, 1:8 a 1:7, 1:7 a 1:1, 1:7 a 1:2, 1:7 a 1:3, 1:7 a 1:4, 1:7 a 1:5, 1:7 a 1:6, 1:6 a 1:1, 1:6 a 1:2, 1:6 a 1:6, 1:6 a 1:4, 1:6 a 1:5, 1:5 a 1:1, 1:5 a 1:2, 1:5 a 1:3, 1:5 a 1:4, 1:4 a 1:1, 1:4 a 1:2, 1:4 a 1:3, 1:3 a 1:1, 1:3 a 1:2, o 1:1 a 1:2 (CMH:material formador de película). Todos y cada uno de los intervalos derivados de la combinación de cualquiera de dichos valores terminales se encuentran específicamente contemplados.

El uso de agentes formadores de películas que tienen un historial de uso en productos de cicatrización de heridas puede resultar conveniente. Por lo tanto, resulta especialmente preferente el uso de derivados solubles de la celulosa (p. ej., hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa) como único material o materiales formadores de película. Las diversas proporciones citadas anteriormente se aplican *mutatis mutandis* a tales realizaciones.

En determinadas realizaciones, la película utilizada en la invención consiste, o consiste esencialmente, en MCH en forma de partículas tal como se definen en la presente memoria y derivados de celulosa solubles, preferentemente hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y/o carboximetilcelulosa. En dichas realizaciones, el MCH y el derivado de la celulosa están preferentemente presentes en proporciones de 1:19 a 19:1 (MCH:derivado de la celulosa), p. ej., tal

como se ha indicado anteriormente, preferentemente aproximadamente 1:9, aproximadamente 1:6, aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1:1, es decir, aproximadamente 5 % de MCH a aproximadamente 95 % de derivado de celulosa, aproximadamente 10 % p/p de MCH a 90 % p/p de derivado de celulosa, aproximadamente 15 % de MCH a 85 % de derivado de celulosa, aproximadamente 25 % de MCH a 75 % de derivado de celulosa y aproximadamente 50 % de MCH a 50 % de derivado de celulosa.

Dichas películas pueden contener adicionalmente plastificadores, en particular aquellos que son no irritantes, por ejemplo, urea, sacarosa, sorbitol y glicerol. El plastificador puede estar presente en aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 5 % p/p, p. ej., aproximadamente 2 % p/p a aproximadamente 4 % p/p, p. ej., aproximadamente 3 % p/p, y en cuyo caso el porcentaje indicado anteriormente se adaptará para considerar la cantidad de plastificador utilizado, manteniendo al mismo tiempo sus proporciones relativas.

Las películas utilizada en la invención son secas, es decir, están sustancialmente, p. ej., esencialmente, libres de agua (libres de humedad). Lo anterior puede expresarse como un contenido de agua inferior al 10 % p/p, p. ej., inferior al 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4,5 %, 4 %, 3,5 %, 3 %, 2,5 %, 2 %, 1,5 % o 1 % p/p, medido como la pérdida de peso durante el secado, o químicamente mediante el método de Karl Fischer (Farmacopea estadounidense; Farmacopea Europea). Cualquier procedimiento de secado empleado en la preparación de las películas utilizada en la invención preferentemente no impartirá una estructura o disposición de malla 3D a la película.

En determinadas realizaciones, las películas utilizada en la invención son bioadhesivas, o más específicamente, se adhieren a una herida. Preferentemente, la adherencia es de suficiente permanencia para durar hasta que la película se desintegre. Esta propiedad se puede lograr mediante la selección de materiales formadores de película adhesiva, p. ej., goma xantana, goma tragacanto, goma guar, goma de acacia, goma arábica, carragenina y alginato, y/o añadiendo una capa, límite o zona de adhesivo a la película. En otros enfoques, la película está diseñada para ser hidrofílica, ya que tal propiedad resultaría en una adhesión suficiente a una superficie húmeda de la herida, p. ej., por la acción de la tensión superficial del líquido en la superficie de la herida. Una película "hidrofílica" en el contexto de las películas utilizada en la invención puede expresarse como una película, o una parte de ella, que no repele las moléculas de agua y, en algunos casos, atrae las moléculas de agua. Por lo tanto, puede describirse una película hidrofílica como "humectable". En determinadas realizaciones, la película hidrofílica (humectable) puede ser "higroscópica", es decir, absorberá o adsorberá moléculas de agua cuando se proporciona en su forma seca como se define en la presente memoria. Por lo tanto, las películas hidrófilas pueden considerarse una película, o parte de ella, capaz de adsorber y/o absorber agua en una cantidad equivalente a por lo menos aproximadamente 25 %, p. ej., por lo menos aproximadamente 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 % o 75 % de su masa cuando se proporciona en forma seca tal como se define en la presente memoria.

En una realización adicional, la película utilizada en la invención es lo suficientemente flexible como para permitir que la película, o una parte de la misma, se adapte a la herida diana o parte diana de la misma. Alternativa o adicionalmente, las películas utilizada en la invención serán lo suficientemente flexibles para garantizar que las películas permanezcan sustancialmente intactas durante el transporte, almacenamiento y uso. La flexibilidad de las películas utilizada en la invención puede medirse en términos del módulo de Young de la película. El módulo de Young se puede calcular mediante división de la tensión de tracción por la deformación extensional en la porción elástica (inicial, lineal) de una curva de tensión-deformación. El análisis de las curvas de tensión-deformación de una variedad de películas permite la selección de una gama de flexibilidades que pueden ser óptimas para usos específicos.

El término "biocompatible" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a la tolerabilidad fisiológica, p. ej. toxicológica y/o inmunitaria, de la película y sus productos de degradación en su lugar de uso y dentro del organismo huésped. En otras palabras, la capacidad de estar en contacto con un sistema vivo sin producir un efecto adverso. Se prevé que la MCH en forma de partículas y las películas utilizadas en la invención sean sustancialmente, p. ej., esencialmente, no tóxicas y sustancialmente, p. ej., esencialmente, no inmunogénicas y preferentemente sustancialmente, p. ej., esencialmente, no irritantes. Los ensayos estándares y los umbrales aceptables de biocompatibilidad, y toxicidad en particular, para dispositivos médicos que entran en contacto con el cuerpo se proporcionan en la norma ISO10993 (Evaluación biológica de dispositivos médicos) de la Organización internacional de normalización y sus normas colaterales. Las películas utilizada en la invención preferentemente cumplen esencialmente la norma ISO10993.

La expresión "distribuido uniformemente" se refiere a que la MCH en forma de partículas de las películas utilizadas en la invención no se acumulan en grado significativo en o sobre ninguna parte de la película. Es decir, cualquier muestra de un tamaño seleccionado tomada del grosor completo de una película utilizada en la invención tendrá esencialmente la misma cantidad de MCH en partículas (p. ej., medida como % p/p) que una segunda muestra del mismo tamaño de otra parte de la película. Expresado de manera diferente, una pluralidad de (p. ej., 10) porciones macroscópicas de grosor completo de una película (p. ej., una porción con un volumen de aproximadamente 5 mm³ o una superficie de 5 mm²) contendrá (o transportará) esencialmente la misma proporción de MCH en forma de partículas que la película entera.

La película utilizada en la invención comprende preferentemente una cantidad de MCH en forma de partículas, tal

como se define en la presente memoria, capaz de provocar un efecto de cicatrización de heridas, p. ej., tal como se define en la presente memoria, cuando se aplica (se administra) en una herida.

El término "película" es fácilmente entendido por el experto en la materia. Puede ser utilizado indistintamente en la presente memoria con los términos "membrana", "lámina", "recubrimiento" y "capa", a menos que el contexto indique lo contrario. En el contexto de la presente invención y en el campo de los apósitos para heridas, los apósitos de película son distintos de los apósitos fibrosos en forma de lámina, p. ej., apósitos de tela, textiles y papel. De esta manera, las películas no tienen una estructura de punto, tejido o fieltro formada a partir de materiales fibrosos o filamentosos (típicamente insolubles).

Según la invención, las películas tienen una dimensión de profundidad (o altura) (o media de la misma) que es insignificante en comparación con las dimensiones de anchura y longitud. En determinadas realizaciones, las películas utilizadas en la invención tienen una altura (o altura media) que es inferior al 5 %, p. ej., inferior a 1 %, 0,5 %, 0,1 %, 0,05 % o 0,01 % de las dimensiones de anchura y/o longitud (o la media de las mismas). En determinadas realizaciones, las películas utilizadas en la invención tienen una altura (o altura media) igual o inferior a aproximadamente 2,0 mm, p. ej., igual o inferior a aproximadamente 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,95, 0,90, 0,85, 0,80, 0,75, 0,70, 0,65, 0,60, 0,55, 0,50, 0,45, 0,40, 0,35, 0,30, 0,25, 0,20, 0,15, 0,10, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02 o 0,01 mm. Preferentemente, la altura de la película es sustancialmente igual en todas las partes de la misma. Lo anterior puede contrastarse con un objeto "tridimensional" (3D), es decir, un objeto que tiene una altura/profundidad, anchura y longitud en la que ninguna de estas dimensiones es inferior al 5 %, p. ej., inferior a 10 %, 15 %, 20 % o 25 % de la dimensión más grande. Un objeto 3D puede describirse como una entidad de llenado de espacio (o llenado de vacío o llenado de cavidades). Por lo tanto, una película no es una esponja, andamiaje, espuma o almohadilla. En determinadas realizaciones, las películas no comprenden poros o huecos de dimensiones que puedan encerrar y retener una célula herida o célula inflamatoria de un sujeto al que se administra la película.

En términos generales, la "MCH en forma de partículas" puede ser o puede estar formado de por lo menos una partícula de MCH, que presenta un diámetro medio de partícula de hasta 500 μm , p. ej., de hasta 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 125 o 100 μm . Según la invención, la MCH en forma de partículas de la película utilizada en la invención puede ser una partícula de MCH, o puede estar formada a partir de por lo menos una partícula de MCH, con un diámetro medio de partícula inferior a 80 μm , p. ej., inferior a 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, o 1 μm , p. ej., inferior a 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 50, 10, 5 o 1 nm.

Sin perjuicio del límite superior establecido en las reivindicaciones, en otras realizaciones determinadas, la MCH en forma de partículas de la película utilizada en la invención puede ser una, o puede estar formada a partir de por lo menos una, partícula de MCH con un diámetro medio de partícula igual o superior a 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 o superior a 1 μm , p. ej., igual o superior a 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70 o 75 μm .

Todos y cada uno de los extremos de intervalo derivados de la combinación de cualquiera de dichos valores se encuentran específicamente contemplados.

Las partículas de MCH pueden ser de cualquier forma. Una partícula de MCH puede ser esencialmente simétrica o asimétrica. Una partícula de MCH puede ser esencialmente esférica, prismática o cilíndrica. Una partícula de MCH puede ser esencialmente irregular o regular, o presentar zonas de ambas. Una partícula de MCH puede ser angular, redondeada o cónica, o presentar zonas de las mismas. En determinadas realizaciones, una partícula de MCH de la película utilizada en la invención puede tener una dimensión de longitud significativamente mayor que las demás y por lo tanto puede hacerse referencia a ella como, p. ej., en forma de varilla, en forma de aguja o fibrosa (varillas, agujas o fibras) y puede calificarse como cilíndrica o prismática (p. ej., cuboide) dependiendo de la forma en sección transversal sustancialmente perpendicular a la dimensión de longitud significativamente mayor.

En determinadas realizaciones, una partícula MCH de la película utilizada en la invención puede tener una relación de aspecto entre la primera dimensión de longitud y la segunda dimensión de longitud dispuesta perpendicular a la primera de por lo menos 1,5 (primera dimensión de longitud:segunda dimensión de longitud), p. ej., de por lo 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, una partícula de MCH de la película utilizada en la invención puede tener una relación de aspecto entre la primera dimensión de longitud y la segunda dimensión de longitud dispuesta perpendicular a la primera no superior a 2 (primera dimensión de longitud:segunda dimensión de longitud), p. ej., no superior a 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. Todos y cada uno de los extremos de intervalo derivados de la combinación de cualquiera de dichos valores se encuentran contemplados específicamente, p. ej., una partícula de MCH puede tener una relación de aspecto de entre cualquiera de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 y cualquiera de 20, 25, 30, 35, 45, 65, 40, 60, 50 o 70.

En la presentes realizaciones, la primera dimensión de longitud es la dimensión de longitud más larga en la partícula y puede denominarse la dimensión longitudinal. Por lo tanto, la segunda dimensión de longitud puede denominarse

dimensión lateral. La segunda dimensión de longitud es la dimensión lateral más larga o un valor medio de las dimensiones laterales de la partícula.

En determinadas realizaciones la dimensión longitudinal es de 0,1 μm a 80 μm , 0,1 μm a 60 μm , 0,1 μm a 40 μm , 0,1 μm a 20 μm , 0,1 μm a 10 μm , 0,1 μm a 1 μm , 0,1 μm a 0,5 μm , 0,5 μm a 80 μm , 0,5 μm a 60 μm , 0,5 μm a 40 μm , 0,5 μm a 20 μm , 0,5 μm a 10 μm , 0,5 μm a 1 μm , 1 μm a 80 μm , 1 μm a 60 μm , 1 μm a 40 μm , 1 μm a 20 μm , 1 μm a 10 μm , 10 μm a 80 μm , 10 μm a 60 μm , 10 μm a 40 μm , 10 μm a 20 μm , 20 μm a 80 μm , 20 μm a 60 μm , 20 μm a 40 μm , 40 μm a 80 μm , 40 μm a 60 μm o 60 μm a 80 μm ,

En determinadas realizaciones, la dimensión lateral, o media de la misma, es de 0,01 μm a 20 μm , p. ej., 0,01 μm a 16 μm , 0,01 μm a 12 μm , 0,01 μm a 8 μm , 0,01 μm a 4 μm , 0,01 μm a 2 μm , 0,01 μm a 1,6 μm , 0,01 μm a 1,2 μm , 0,01 μm a 0,8 μm , 0,01 μm a 0,4 μm , 0,01 μm a 0,2 μm , 0,01 μm a 0,1 μm , 0,01 μm a 0,05 μm , 0,05 μm a 20 μm , 0,05 μm a 16 μm , 0,05 μm a 12 μm , 0,05 μm a 8 μm , 0,05 μm a 4 μm , 0,05 μm a 2 μm , 0,05 μm a 1,6 μm , 0,05 μm a 1,2 μm , 0,05 μm a 0,8 μm , 0,05 μm a 0,4 μm , 0,05 μm a 0,2 μm , 0,05 μm a 0,1 μm , 0,1 μm a 20 μm , 0,1 μm a 16 μm , 0,1 μm a 12 μm , 0,1 μm a 8 μm , 0,1 μm a 4 μm , 0,1 μm a 2 μm , 0,1 μm a 1,6 μm , 0,1 μm a 1,2 μm , 0,1 μm a 0,8 μm , 0,1 μm a 0,4 μm , 0,1 μm a 0,2 μm , 0,2 μm a 20 μm , 0,2 μm a 16 μm , 0,2 μm a 12 μm , 0,2 μm a 8 μm , 0,2 μm a 4 μm , 0,2 μm a 2 μm , 0,2 μm a 1,6 μm , 0,2 μm a 1,2 μm , 0,2 μm a 0,8 μm , 0,2 μm a 0,4 μm , 0,4 μm a 20 μm , 0,4 μm a 16 μm , 0,4 μm a 12 μm , 0,4 μm a 8 μm , 0,4 μm a 4 μm , 0,4 μm a 2 μm , 0,4 μm a 1,6 μm , 0,4 μm a 1,2 μm , 0,4 μm a 0,8 μm , 0,8 μm a 20 μm , 0,8 μm a 16 μm , 0,8 μm a 12 μm , 0,8 μm a 8 μm , 0,8 μm a 4 μm , 0,8 μm a 2 μm , 0,8 μm a 1,6 μm , 0,8 μm a 1,2 μm , 1,2 μm a 20 μm , 1,2 μm a 16 μm , 1,2 μm a 12 μm , 1,2 μm a 8 μm , 1,2 μm a 4 μm , 1,2 μm a 2 μm , 1,2 μm a 1,6 μm , 1,6 μm a 20 μm , 1,6 μm a 16 μm , 1,6 μm a 12 μm , 1,6 μm a 8 μm , 1,6 μm a 4 μm , 1,6 μm a 2 μm , 2 μm a 20 μm , 2 μm a 16 μm , 2 μm a 12 μm , 2 μm a 8 μm , 2 μm a 4 μm , 4 μm a 20 μm , 4 μm a 16 μm , 4 μm a 12 μm o 4 μm a 8 μm ,

Todas y cada una de las combinaciones de dimensiones longitudinales y laterales, y sus intervalos, dados a conocer anteriormente, se encuentran contemplados específicamente, 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 observar que determinadas partículas de la MCH de la película utilizada en la invención son varillas, agujas o fibras. De acuerdo con lo anterior, en las realizaciones en las que se utilizan formas de varilla, aguja o fibra de partículas de MCH, la película resultante no tiene una estructura de punto, tejido o fieltro debido a los tamaños de las partículas utilizadas y/o las cantidades de partículas presentes en la película.

En vista de la generalidad de la invención con respecto a la forma de partícula de MCH, en el contexto de partículas de MCH que no son sustancialmente, p. ej. esencialmente, esféricas, las referencias a diámetros de partículas de MCH son, por lo tanto, referencias a diámetros esféricos equivalentes. En dichas realizaciones de la película utilizada en la invención la partícula de MCH tiene una forma definida por dimensiones de tamaño que resultarían en las mismas lecturas de tamaño que una esfera de la misma composición de sustancia de dicho diámetro en la técnica de medición de tamaño de partícula utilizada. En determinadas realizaciones, las dimensiones de tamaño utilizadas son volumen o superficie, preferentemente volumen.

El diámetro medio (promedio), o el diámetro esférico equivalente, puede evaluarse por cualquier medio conveniente, p. ej., el método de pulso resistivo/Coulter, sedimentación (gravedad o centrifugación), imágenes ópticas (p. ej., SEM, análisis de imágenes estáticas, análisis de imágenes dinámicas), difracción láser o dispersión de luz, pero a los efectos de la invención para determinar el tamaño de partícula se debe utilizar el método Coulter, en forma de detección de pulso resistivo sintonizable, o medios ópticos.

Se cree que las partículas de MCH con una alta relación de aspecto, p. ej., fibras, varillas o agujas, y de los tamaños indicados anteriormente (que pueden ser denominados intercambiamente en la presente memoria como microfibras, microvarillas y microagujas o nanofibras, nanovarillas y nanoagujas, dependiendo del tamaño) tendrán determinadas ventajas físicas sobre otras formas de MCH (p. ej., las del documento n.º WO 2004/080428) por lo menos en el contexto de los tratamientos de cicatrización de heridas descritos en la presente memoria. En particular, se cree que tales estructuras pueden proporcionar niveles ideales de superficie, tasas de recambio, humectabilidad, retención de la humedad, capacidad de extensión y, en particular, inhibición de MPM.

En determinadas realizaciones, la partícula de la película utilizada en la invención no es sustancialmente, p. ej., esencialmente, esférica, es decir, no es una partícula con una relación de aspecto como se ha definido anteriormente inferior a 1,5, p. ej., 1,4, 1,3, 1,2 o 1,1. En otras realizaciones, la partícula de la película utilizada en la invención no es una esfera, es decir, no es una partícula con una relación de aspecto como se ha definido anteriormente, de 1.

La MCH en forma de partículas definidas anteriormente serán típicamente una pluralidad de dichas partículas de MCH, en donde dicha pluralidad de partículas presenta una moda del diámetro de partícula inferior a 80 μm , p. ej., inferior a 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, o 1 μm , p. ej., inferior a 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 50, 10, 5 o 1 nm.

En dichas realizaciones de la película utilizada en la invención, la pluralidad de partículas también tiene una moda del diámetro de partícula igual o superior a 1 nm, p. ej., igual o superior a 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 o superior a 1 μm , p. ej., igual o superior a 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, o 75 μm . Todos y cada uno de los extremos de intervalo derivables de la combinación de cualquiera de dichos valores se encuentran específicamente contemplados.

En determinadas realizaciones de la película utilizada en la invención menos de 25 %, p. ej., menos de 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 % o 0,1 % del número de partículas dentro de dicha pluralidad de partículas presenta un diámetro de partícula medio igual o superior a 80, p. ej., igual o superior a 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, o 1 μm , p. ej., igual o superior a 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 de la película utilizada en la invención puede resultar ventajoso utilizar una pluralidad de partículas de MCH con baja dispersidad. En otras realizaciones de la película utilizada en la invención, la pluralidad de partículas de MCH son esencialmente monodispersas. Por otro lado, en otras realizaciones determinadas de la película utilizada en la invención se puede seleccionar un amplio abanico de tamaños de partícula de MCH o una pluralidad de intervalos de tamaño de partícula más estrechos para lograr uno o más de los diversos efectos fisiológicos descritos en la presente memoria. Sin respaldo teórico, las partículas de MCH de la película utilizada en la invención que tienen un diámetro medio de partícula en el extremo superior del intervalo de tamaño pueden facilitar la migración celular de la herida al proporcionar un mayor efecto de andamiaje, mientras que las partículas de MCH de la película utilizada en la invención que tienen un diámetro medio de partícula en el extremo inferior del intervalo de tamaño pueden tener un mayor efecto inhibitorio sobre las MPM y la inflamación. Puede resultar ventajoso seleccionar diferentes intervalos de tamaño para adaptar los efectos fisiológicos de las partículas de MCH de la película utilizada en la invención.

La MCH es la bicapa fibrosa que se encuentra en un huevo entre la albúmina y la cáscara de huevo de las aves, p. ej., los huevos de aves de corral (aves de pelea/aves terrestres (*Galliformes*) y aves acuáticas (*Anseriformes*)) y las aves de corral, en particular pollos, patos, gansos, pavos, gallinas de Guinea, avestruces, palomas, faisanes, perdices, gallos de monte o gaviotas. Los huevos de *Gallus gallus domesticus*, el pollo doméstico, son especialmente preferidos. Puede utilizarse una o ambas capas de la bicapa según la invención.

Según la invención, la MCH en forma de partículas, y preferentemente la película en su conjunto, está libre de cáscara de huevo (carbonato cálcico). Preferentemente, la MCH en forma de partículas y la película en su conjunto están esencialmente libres de otros componentes de huevo (que no sean MCH y que no sean cáscara de huevo) (que pueden considerarse sustancias "contaminantes" frente a la MCH), p. ej., albúmina y/o yema. La expresión "esencialmente libre" se refiere a que la MCH en forma de partículas (y partículas de MCH que comprende) de la película utilizada según la invención, y en otras realizaciones, las películas utilizadas en la invención, no contienen más de 5 % p/p, p. ej., no más de 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,1 %, 0,05 % o 0,01 % p/p de componentes de huevo que no sean MCH ni componentes del huevo que no son la cáscara del huevo.

La MCH de la MCH en forma de partículas de la película utilizada en la invención puede separarse de los demás componentes del huevo por cualquier medio conveniente. Los huevos de los que puede separarse la MCH pueden estar fertilizados o no. Los huevos pueden estar intactos, es decir, antes de la eclosión, o pueden estar vacíos, 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, p. ej., en los documentos n.º WO 2004/080428 y n.º US 8580315. Preferentemente, la MCH se prepara mediante el método de recolección de membrana de cáscara de huevo en línea en plantas comerciales de procesamiento de huevos divulgadas en el documento n.º WO 2015/. En resumen, el documento n.º , WO 2015/058790 proporciona un método de procesamiento de residuos de cáscara de huevo, que emanan de una unidad de ruptura de huevo y que comprenden porciones de cáscara de huevo, así como porciones de membrana, que comprenden la alimentación de residuos de cáscara de huevo (p. ej., con un tamaño de partícula de entre aproximadamente 0,5 mm y aproximadamente 40 mm y un contenido de humedad de base húmeda de entre aproximadamente 3 % y aproximadamente 40 %) de la unidad de ruptura de huevos a un ciclón impulsado por un gas de proceso a una temperatura inferior a aproximadamente 85 °C (preferentemente inferior a aproximadamente 60 °C) y que presenta una velocidad superior a aproximadamente 60 m/s (preferentemente de entre aproximadamente 70 m/s y aproximadamente 340 m/s). Dentro de dicho vórtice ciclónico, el procesamiento de los residuos de cáscara de huevo reduce el tamaño de partícula y desprende dichas porciones de membrana de dichas porciones de cáscara de huevo, de modo 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 gotas, y a través de una salida inferior de dicho ciclón se libera principalmente una mezcla de porciones separadas de cáscara de huevo y porciones de membrana. Dicha mezcla liberada se separa en una parte de cáscara del huevo y una parte de porción de membrana en un dispositivo de clasificación. La porción resultante de MCH seguidamente puede procesarse adicionalmente en partículas de MCH utilizadas en la invención tal como se describe en la presente memoria, preferentemente sin etapas intermedias.

En determinados casos, el método de preparación de MCH comprende la etapa adicional de controlar el tiempo entre la alimentación de residuos de cáscara de huevo y la liberación de dicha mezcla de dicho ciclón mediante el ajuste de la velocidad de alimentación de residuos de cáscara de huevo en relación a la velocidad total de alimentación de gas de proceso, p. ej., en un intervalo de entre aproximadamente 0,5 s y aproximadamente 20 s y preferentemente de entre aproximadamente 1 s y aproximadamente 5 s. En determinados casos, el método comprende, además, una etapa de centrifugación de los residuos de cáscara de huevo antes de alimentarlos a dicho ciclón. En determinados

casos, la etapa de alimentación es continua. En otros casos, la etapa de clasificación comprende la expulsión neumática de la parte de membrana al exterior de los tamices de separación y al exterior del dispositivo de clasificación. El método puede comprender, además, una etapa final de secado de la parte de membrana.

5 El material de MCH en forma de escamas dentro del intervalo de tamaños de alrededor de 1 mm² a aproximadamente 10 mm² no puede ser reformado o procesado en una hoja con las mismas características estructurales que la MCH intacta.

10 En determinadas realizaciones, la MCH en forma de partículas de la película utilizada en la invención (o por lo menos los componentes proteicos de la misma) será sustancialmente la obtenida en el procedimiento de separación de cáscara-membrana. En otras palabras, la MCH en forma de partículas de la película utilizada en la invención será sustancialmente no modificada químicamente en comparación con la MCH natural de una fuente aviar correspondiente.

15 Más específicamente, la MCH en forma de partículas de la película utilizada en la invención será sustancialmente no degradada químicamente, no digerida (p. ej., química o enzimáticamente) y/o no desnaturalizada en comparación con la MCH natural de una fuente aviar correspondiente. Por "sustancialmente no degradados" se entiende que menos del 20 %, p. ej., menos del 15 %, 10 %, 5 % o 1 % de los componentes de la MCH mostrarán pruebas de degradación en comparación con la MCH natural procedente de una fuente aviar correspondiente. Las expresiones "no digerido" y "no desnaturalizado" deben interpretarse en consecuencia. El grado de degradación/digestión/desnaturalización de la MCH puede evaluarse mediante la medición de la solubilidad relativa de la MCH y/o el tamaño o estructura relativos de las fibras de colágeno en la MCH. Lo anterior se puede conseguir a través de técnicas habituales, incluyendo técnicas de inmunohistoquímica/inmunocitoquímica y/o tinciones y colorantes de biomoléculas (p. ej., proteínas).

25 En particular, en determinadas realizaciones, la MCH en forma de partículas de la película utilizada en la invención no se habrá expuesto a una reacción de hidrólisis o a una reacción reductora de enlaces disulfuro, p. ej., química o enzimática, en particular una reacción de hidrólisis alcalina. En otras palabras, la MCH en forma de partículas de la película utilizada en la invención será sustancialmente no hidrolizada, por lo que se entiende que menos del 20 %, p. ej., menos del 15 %, 10 %, 5 % o 1 % de los componentes de la MCH mostrarán pruebas de hidrólisis en comparación con la MCH natural procedente de una fuente aviar correspondiente. El grado de hidrólisis de la MCH puede evaluarse mediante la medición de la solubilidad relativa de la MCH y/o el tamaño relativo de las fibras de colágeno y/o la extensión del reticulado del colágeno en la MCH. Lo anterior se puede conseguir a través de técnicas habituales, incluyendo técnicas de inmunohistoquímica/inmunocitoquímica y/o tinciones y colorantes de proteínas.

35 En otras realizaciones, la MCH en forma de partículas de la película utilizada en la invención será sustancialmente, p. ej., esencialmente, insoluble en agua a un pH neutro, p. ej., pH 6,8-7,2. Para los fines de la invención, un material insoluble requiere más de 10 litros de solvente para disolver 1 g de soluto.

40 La MCH en forma de partículas de la película utilizada en la invención puede prepararse a partir de MCH mediante cualquier medio conveniente de tecnología de reducción del tamaño de partícula, micronización, molienda, pulverización o fresado, p. ej., trituración en molino de bolas, en molino de perlas, molienda por chorro, molienda por vórtice, molienda con cuchillas, dispersión estator-rotor, preferentemente seguido de selección de tamaño, p. ej., tamizado y cribado. El método de reducción de tamaño de partícula seleccionado puede llevarse a cabo en seco o con un medio líquido que puede o no comprender otros componentes de la película. También puede utilizarse la criopulverización. En determinados casos, el procedimiento de reducción del tamaño de partícula, y en algunos casos el procedimiento anterior de preparación de la MCH, se selecciona sobre la base de que se producen fibras de MCH del tamaño requerido (p. ej., tal como se ha indicado anteriormente). Entre otras cosas, la pulverización de la MCH seca en un molino de cuchillas y la dispersión estator-rotor de una suspensión de escamas de MCH han demostrado ser eficaces a este respecto.

50 De esta manera, según la invención, un método para la preparación de MCH en forma de partículas de la película utilizada en la invención puede comprender la provisión de la MCH, p. ej., según se define en la presente memoria, y someter la MCH a un procedimiento de micronización. Preferentemente, la MCH se proporciona esencialmente libre de componentes de huevo que no sean de la MCH y, más preferentemente, MCH que esté esencialmente libre de componentes de huevo que no sean MCH consiste en separar la MCH de los componentes de huevo que no sean de la MCH, p. ej., tal como se describe en el documento n.º WO 2015/058790, y se ha descrito anteriormente en la presente memoria, y el lavado de la MCH obtenida de esta manera con una solución ácida débil (término que incluye una solución débilmente ácida), p. ej., una solución acuosa de ácido clorhídrico o ácido acético al 0,1 %, eliminando de esta manera cualquier carbonato de calcio residual en la MCH. En otras realizaciones se lava MCH micronizada con dicha solución ácida débil. Dicho lavado ácido débil, especialmente el tratamiento con una solución de HCl aproximadamente al 0,1 %, no solo desmineraliza la MCH, minimizando de esta manera la cantidad de sales inorgánicas en la MCH, sino que también elimina y/o inactiva agentes infecciosos, p. ej., microorganismos (p. ej., tal como los indicados en la presente memoria), priones y virus. La micronización de la MCH preparada de esta manera produce fibras de MCH de 10 a 100 µm de longitud y un grosor de 1 a 5 µm (es decir, microfibras y nanofibras). Se podrán incluir componentes adicionales de la película utilizada en la invención antes del procedimiento de micronización, durante dicho procedimiento o después de dicho procedimiento.

Las películas utilizadas en la invención pueden comprender excipientes en la medida en que lo permitan las proporciones antes indicadas de material formador de película y partículas de MCH. Estos excipientes son biocompatibles, no tóxicos y preferentemente no irritantes. Entre los excipientes se pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes conservantes, agentes tamponadores, humectantes, plastificadores y similares. Son ejemplos de excipientes adecuados, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, glicerol, urea, fosfato cálcico, silicato cálcico, metilhidroxibenzoatos, hidroxibenzoatos de propilo, talco, estearato de magnesio, aceite mineral o sustancias grasas, tales como grasas duras o mezclas adecuadas de los mismos. En determinadas realizaciones, el excipiente no será MCH en láminas o escamas, o efectivamente MCH sólida en cualquier forma, o prepararse a partir de materiales o componentes derivados de MCH (p. ej., hidrolizados de la MCH o proteínas y/o polisacáridos aislados a partir de MCH). A efectos de la presente invención, el excipiente no será un material formador de película y viceversa.

Las películas utilizadas en la invención pueden comprender, además, otros agentes terapéuticamente activos además de la MCH en forma de partículas y el material formador de película, en la medida en que lo permitan las proporciones anteriormente indicadas de material formador de película y MCH en forma de partículas y, opcionalmente, excipientes adicionales. A los efectos de la presente invención, los agentes terapéuticamente activos adicionales no serán un material formador de película, aunque puede ser que un material formador de película tenga un efecto terapéutico en el contexto de las películas utilizadas en la invención. De esta manera, un agente terapéuticamente activo adicional puede describirse como un agente terapéutico que no desempeña un papel estructural esencial en la película.

Entre los agentes terapéuticamente activos adicionales adecuados que pueden incorporarse en las películas utilizadas en la invención se pueden incluir, aunque sin limitación, agentes antimicrobianos clínicamente útiles (p. ej., antibióticos, antisépticos, tensioactivos antimicrobianos, antifúngicos y antivirales), un factor de crecimiento o un agente antiinflamatorio (que puede denominarse "agente antimicrobiano adicional", "factor de crecimiento adicional" o "agente antiinflamatorio adicional" si las partículas de MCH utilizadas ya presentan tales propiedades). Dichos agentes pueden estar presentes en las películas en cantidades inferiores a 25 % p/p, p. ej., inferiores a 20 %, 15 %, 10 %, 5 % o 1 % p/p.

Entre los antibióticos representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, aminoglucósidos (p. ej., amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina o tobramicina); los carbecefems (p. ej., loracarbef); las cefalosporinas de 1ª generación (p. ej., cefadroxilo, cefazolina, cefalexina); las cefalosporinas de 2ª generación (p. ej., cefaclor, cefamandol, cefalexina, cefoxitina, cefprozilo, cefuroxima); las cefalosporinas de 3ª generación (p. ej., cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibutén, ceftizoxima, ceftriaxona); las cefalosporinas de 4ª generación (p. ej., cefepima); los macrólidos (p. ej., azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, troleandomicina); los monobactams (p. ej., aztreonam); las penicilinas (p. ej., amoxicilina, amplicilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, ticarcilina); los antibióticos polipeptídicos (p. ej., bacitracina, colistina, polimixina B); las quinolonas (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino, gatifloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino, trovafloxacino); las sulfonamidas (p. ej., mafenida, sulfacetamida, sulfametizol, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim-sulfametoxazol); las tetraciclinas (p. ej., demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina); los carbapenems (p. ej., imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem, panipenem/betamipron, biapenem, PZ-601); cloranfenicol, clindamicina, etambutol, fosfomicina, isoniácida, linezólida, metronidazol, nitrofurantoína, pirazinamida, quinupristina/dalfopristina, rifampina, espectinomina y vancomicina.

Entre los antisépticos representativos se incluyen, aunque sin limitación, blanqueador de cloro (hipoclorito de sodio), compuestos de amonio cuaternario (p. ej., cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio), peróxido de hidrógeno, compuestos de fenol (p. ej., TCP Triclosán), alcoholes (p. ej., etanol), Virkon™, compuestos de yodo (p. ej., povidona-yodo), compuestos de plata, cobre, hierro, plomo, zinc, bismuto, oro y aluminio (p. ej., nano/micropartículas de plata elemental, cobre, hierro, plomo, zinc, bismuto, oro y aluminio).

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 es bien conocido de la técnica; si se necesita más orientación se hace referencia a "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 anfotéricos. Entre los ejemplos de tensioactivos aniónicos antimicrobianos se incluyen, aunque sin limitación, dodecilsulfato sódico (laurilsulfato sódico), ácido dodecylaminopropiónico sódico, ricinoleato de sodio, ácidos biliares, alquilaryl sulfonatos, Grillosan DS7911, monoetanol amidosulfosuccinato de ácido undecilénico disódico. Entre los ejemplos de tensioactivos catiónicos antimicrobianos se incluyen, aunque sin limitación, los compuestos de amonio cuaternario, las aminimidias y los compuestos de clorhexidina. Entre los ejemplos de tensioactivos no iónicos antimicrobianos se incluyen, aunque sin limitación, los monoésteres de ácidos grasos, polietilenglicolmonoésteres de ácidos alquildihidroxibenzoicos, derivados de glucosamina y dietanolamidas de N-laurol-dipéptidos. Entre los ejemplos de tensioactivos antimicrobianos anfotéricos se incluyen, aunque sin limitación, las alquilbetainas, las alquilamidopropilbetainas, los alquilaminopropionatos, los alquilaminodipropionatos y las alquilimidazolininas.

Entre los antifúngicos representativos se incluyen, aunque sin limitación, los polienos (p. ej., natamicina, rimocidina, filipina, nistatina, anfotericina B, candicina; los imidazoles (p. ej., miconazol, ketoconazol, clotrimazol, econazol, bifonazol, butoconazol, fenticonazol, isoconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazole, tioconazol); los triazoles (p. ej., fluconazol, itraconazol, isavuconazol, ravuconazol, posaconazol, voriconazol, terconazol); las alilaminas (p. ej., terbinafina, amorolfina, naftifina, butenafina), y las equinocandinas (p. ej., anidulafungina, caspofungina, micafungina).

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

Entre los factores de crecimiento representativos se incluyen, aunque sin limitación, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés), factor de crecimiento fibroblástico básico y ácido (FGF, por sus siglas en inglés), factor de crecimiento epidérmico (EGF, por sus siglas en inglés), factor de crecimiento de hepatocitos (hGF, por sus siglas en inglés), hormona del crecimiento (GH, por sus siglas en inglés), proteínas morfogénicas óseas 2 y 7 (BMP2 y BMP7, por sus siglas en inglés), factores de crecimiento I y II similares a la insulina (IGF-I e IGF-II, por sus siglas en inglés), factor de crecimiento transformante (TGF- β 1, TGF- β 2, por sus siglas en inglés), factor de crecimiento de queratinocitos (KGF, por sus siglas en inglés), factor estimulante de la migración (MSF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), factor de crecimiento nervioso (NGF, por sus siglas en inglés) y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés).

Entre los agentes antiinflamatorios representativos se incluyen, aunque sin limitación, un esteroide antiinflamatorio (p. ej., un corticosteroide), un AINE o una citoquina antiinflamatoria. Entre los AINE representativos se incluyen, aunque sin limitación, los salicilatos (p. ej., aspirina (ácido acetilsalicílico), trisalicilato de colina-magnesio, diflunisal, salsalato, derivados del ácido propiónico (p. ej., ibuprofeno, dexibuprofeno, dexketoprofeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina), los derivados del ácido acético (p. ej., aceclofenac, diclofenac, etodolac., indometacina, ketorolac, nabumetona, tolmetina, sulindac), los derivados del ácido enólico (p. ej., droxicam, isoxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam), los derivados del ácido antranílico (p. ej., ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido tolfenámico) y los inhibidores selectivos de COX-2 (los "Coxib"; p. ej., celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib y valdecoxib). Los derivados del ácido propiónico (p. ej., ibuprofeno, dexibuprofeno, dexketoprofeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, loxoprofeno, naproxeno y oxaprozina) resultan preferentes y el ibuprofeno es el más preferente. Entre las citoquinas antiinflamatorias representativas se incluyen el antagonista del receptor (IL)-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11 e IL-13.

Las películas utilizadas en la invención también pueden proporcionarse en forma de películas coloreadas, p. ej., para facilitar su colocación en la herida o sobre ella. En tales realizaciones, las películas utilizadas en la invención también contienen además agentes colorantes específicos (adicionales) o colorantes en la medida en que lo permitan las proporciones anteriormente indicadas de material formador de película y MCH en forma de partículas y, opcionalmente, agentes activos y/o excipientes adicionales. A los efectos de la presente invención, los agentes colorantes o colorantes a los que se hace referencia en dichas realizaciones no serán un material formador de película, aunque puede ser que un material formador de película presente un efecto colorante en el contexto de las películas utilizadas en la invención. De esta manera, un agente colorante o colorante tal como se refiere en dichas realizaciones no desempeña un papel estructural esencial en la película.

Los agentes colorantes se utilizan en cantidades eficaces para producir el color deseado. Entre los agentes colorantes útiles en la presente invención se incluyen pigmentos, tales como el dióxido de titanio, que pueden incorporarse en cantidades de hasta aproximadamente 5 % p/p, y preferentemente inferiores a aproximadamente 1 %. Entre los colorantes también se pueden incluir colorantes alimentarios naturales y colorantes adecuados para aplicaciones de alimentos, medicamentos y cosméticos. Los materiales aceptables para el espectro de uso anterior son preferentemente solubles en agua, e incluyen el azul FD&C n.º 2, que es la sal disódica del ácido 5,5'-indigotindisulfónico. Del mismo modo, el colorante conocido como "Green No. 3" comprende un colorante trifenilmetano y es la sal monosódica de 4-[4-N-etil-p-sulfobencilamino]difenil-metilén]-[1N-etil-N-p-sulfonio-bencil)2,5-ciclo-hexadienimina]. Puede encontrarse una enumeración completa de todos los colorantes FD&C y colorantes D&C y sus estructuras químicas correspondientes en la obra Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, volumen 5, páginas 857 a 884.

Las películas utilizadas en la invención son preferentemente capaces de ser esterilizadas terminalmente, p. ej., por una fuente ionizante (por ejemplo, radiación gamma) o por una fuente química gaseosa (por ejemplo, óxido de etileno). Por lo tanto, las películas utilizadas en la invención pueden incluir agentes excipientes estabilizantes para proporcionar resistencia a los cambios químicos y físicos inducidos debido al efecto de reticulación creado durante el tratamiento

con radiación ionizante. Específicamente, las películas pueden incluir materiales excipientes que actúan como secuestrantes de radicales libres y antioxidantes.

Las películas utilizadas en la invención pueden proporcionarse y utilizarse sin modificación o como parte de una película multicapa que comprende una o más de las películas utilizadas en la invención. En otros casos, las películas utilizadas en la invención pueden incorporarse o utilizarse junto con un apósito para heridas adicional, p. ej., un apósito fibroso seco tejido y/o no tejido (p. ej., tela, textil o papel), un apósito de película no desintegrable (p. ej., plástico), un apósito a base de gel o un apósito que sea una combinación de estos tipos de apósito. Los apósitos compuestos se adaptarán o utilizarán típicamente de manera que las películas utilizadas en la invención se expongan a la herida o al exudado de la herida cuando se utilicen. En otros casos, las películas utilizadas en la presente invención pueden aplicarse al apósito adicional antes o durante su aplicación en una herida. Alternativamente, las películas pueden aplicarse en la herida, incluyendo uno o más reposicionamientos en caso necesario, antes de la aplicación del apósito adicional para heridas.

De esta manera, los apósitos fibrosos normalmente no tienen una estructura de punto, tejida o de fieltro formada de materiales fibrosos o filamentosos (típicamente insolubles). Los apósitos fibrosos utilizados en dichas realizaciones de la invención pueden incluir apósitos formados a partir de fibras o filamentos de algodón, alginato, celulosa insoluble (p. ej., celulosa regenerada oxidada, carboximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa), colágeno fibroso y MCH (documento n.º US 7767297). Por lo tanto, los apósitos fibrosos incluyen apósitos de tela, textiles y papel.

Los apósitos de película no desintegrables son típicamente semipermeables o impermeables al agua y flexibles, y pueden estar formados a partir de cualquier plástico adecuado, p. ej., poliuretano o cloruro de polivinilo.

Los apósitos a base de gel, que incluyen hidrogeles y geles hidrocoloides, pueden formarse a partir de una multitud de sustancias poliméricas, incluyendo, aunque sin limitación, alginato, celulosa (p. ej., celulosa regenerada oxidada, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa), colágeno, pectina, elastina o fibronectina. La inclusión de biopolímeros, encías o resinas (p. ej., gelatina) puede ayudar a asegurar 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. Dichos geles de alginato básicos para la cicatrización de heridas se describen en el documento n.º US 6201164. En el caso de que el apósito a base de gel seleccionado para su uso con la película sea un apósito húmedo o líquido, el contacto entre la película y el segundo apósito generalmente tendrá lugar una vez que la película se haya puesto en contacto con la herida objetivo, o esencialmente inmediatamente antes de que el apósito compuesto se haya aplicado en la herida para evitar la desintegración prematura.

Las películas utilizadas en la invención pueden prepararse por cualquier medio conveniente, p. ej., cualquier técnica conveniente de fundición, estirado o extrusión. Por ejemplo, una solución o dispersión de material formador de película, y opcionalmente MCH en forma de partículas, se puede pulverizar sobre un soporte, p. ej., una lámina de plástico o una banda tratada con agente de liberación. Alternativamente, p. ej., la solución o dispersión del material formador de película puede recubrirse utilizando rodillos sobre un papel tratado con agente de liberación o sobre un sustrato de película. Después de utilizar la solución o dispersión para recubrir una superficie de soporte, el solvente puede ser eliminado con energía radiante (tal como infrarrojos), calor, convección, vacío, o cualquier combinación de ellos, a fin de producir una película seca. La película seca resultante se puede enrollar en un rollo para su almacenamiento antes de su posterior procesamiento en formas de dosis unitarias. Se almacene para su procesamiento futuro o se utilice inmediatamente después de su preparación, la película resultante puede eliminarse de la superficie de soporte y posteriormente procesarse en forma de dosis unitaria. Los ingredientes adicionales, p. ej., la MCH en forma de partículas, se pueden aplicar en la película seca, p. ej., mediante procedimientos de impresión, pulverización, espolvoreado o adsorción de vapor, entre otros.

Los principales métodos de fabricación a gran escala para películas finas desintegrables se describen en Misha y Amin (2011, *Pharmaceutical Technology* 35,1). Las películas desintegrables se fabrican más convenientemente utilizando el método de fundición por solvente. Primero, los ingredientes solubles en agua de la película se disuelven para formar una solución viscosa. Esta mezcla puede incluir plastificadores y otros materiales para optimizar las propiedades mecánicas y de solubilidad de la película. Esta solución se moldea en forma de una película de un grosor especificado y se deja secar. El grosor de la solución aplicada a la superficie define el grosor de la película seca final. En los procedimientos a escala industrial, la fundición y el secado se llevan a cabo en un sistema de rollo continuo conocido como sistema de recubrimiento de cuchilla sobre rodillo.

Para conseguir una distribución uniforme de la MCH en forma de partículas dentro de las películas utilizadas en la invención, puede ser ventajoso combinar la MCH en forma de partículas con los demás componentes de la película antes de la formación de la película, p. ej., tal como se ha descrito anteriormente.

Un ejemplo específico de un método para preparar una película utilizada en la invención, tal como se define en la presente memoria, comprende:

- (i) proporcionar MCH en forma de partículas y dicho material formador de película en una suspensión líquida, y

(ii) secar la suspensión, opcionalmente en un molde o sobre una superficie plana, obteniendo de esta manera dicha película.

En determinados casos, la etapa (i) de proporcionar MCH en forma de partículas y dicho material formador de película en una suspensión líquida (preferentemente una suspensión acuosa) comprende proporcionar MCH en forma de una lámina o escamas y dicho material formador de película en una suspensión acuosa y aplicar una técnica de reducción de tamaño de la MCH, p. ej., las descritas en la presente memoria, a dicha suspensión. El uso de un dispersor estator-rotor puede resultar ventajoso.

En otros casos, la etapa (i) de proporcionar MCH en forma de partículas y dicho material formador de película en una suspensión líquida comprende proporcionar MCH en forma de partículas y dicho material formador de película y combinar uno u otro o ambos con un líquido para formar dicha suspensión. Lo anterior puede implicar la combinación de uno o más de los materiales formadores de película con una suspensión líquida de dicha MCH en forma de partículas, o la combinación de dicha MCH en forma de partículas con una solución o una suspensión líquida de uno o más de los materiales formadores de película, o la combinación de una suspensión líquida de dicha MCH en forma de partículas con una solución o una suspensión líquida de dicho material formador de película. En cualquier punto puede tener lugar una reducción adicional de tamaño de la MCH. En estas realizaciones, la suspensión líquida es preferentemente una suspensión acuosa.

En estos casos, los materiales de formación de película pueden ser cualquiera de los que se divulgan en la presente memoria y en el comentario adjunto de características preferentes y similares, especialmente las cantidades y proporciones relativas, se aplican *mutatis mutandis* a estos aspectos.

En determinados casos, el material formador de película comprenderá, p. ej., esencialmente consistirá, o consistirá, en hidroxietilcelulosa. En estos casos, la relación en peso entre la MCH en forma de partículas y el componente hidroxietilcelulosa será de 1:19 a 19:1, p. ej., de 1:10 a 1:1, de 1:6 a 1:1, de 1:4 a 1:1, de 1:3 a 1:1, de 1:2 a 1:1 o de aproximadamente 1:1. En la presente memoria se describen coeficientes adecuados adicionales.

En determinados casos, el material formador de película comprenderá, p. ej., esencialmente consistirá, o consistirá, en carboximetilcelulosa. En estos casos, la relación en peso entre la MCH en forma de partículas y el componente carboximetilcelulosa será de 1:19 a 19:1, p. ej., de 1:10 a 1:1, de 1:6 a 1:1, de 1:4 a 1:1, de 1:3 a 1:1, de 1:2 a 1:1 o de aproximadamente 1:1. En la presente memoria se describen coeficientes adecuados adicionales.

En determinados casos, el material formador de película comprenderá, p. ej., esencialmente consistirá, o consistirá, en hidroxipropilcelulosa. En estos casos, la relación en peso entre la MCH en forma de partículas y el componente hidroxipropilcelulosa será de 1:19 a 19:1, p. ej., de 1:10 a 1:1, de 1:6 a 1:1, de 1:4 a 1:1, de 1:3 a 1:1, de 1:2 a 1:1 o de aproximadamente 1:1. En la presente memoria se describen coeficientes adecuados adicionales.

Pueden utilizarse diversos tamaños del compuesto de celulosa juntos en las proporciones anteriormente indicadas, con el fin de ajustar las propiedades, p. ej., la tasa de desintegración, de la película. También se puede incorporar un plastificador en estas películas basadas en derivados de celulosa.

En determinados casos, el método incluye una etapa en la que la MCH de la MCH en forma de partículas proporcionada en la etapa (i) ha sido o se ha puesto en contacto con un ácido a una concentración y durante un tiempo suficiente para hidratar la MCH (y preferentemente solubilizar cualquier colágeno y/o gelatina presente en la mezcla con la MCH), p. ej., ácido acético a una concentración de aproximadamente 0,5 M (p. ej., de 0,1 a 1 M, de 0,3 a 0,7 M o de 0,4 a 0,6 M). Se pueden utilizar ácidos alternativos, pero la selección del ácido puede influir en las características de las películas. El ácido acético resulta preferente para la óptima preparación de las películas utilizadas en la invención.

Un ejemplo específico adicional de un método para preparar una película utilizada en la invención comprende

- (i) proporcionar una película biocompatible seca formada a partir de por lo menos un material formador de película, en donde dicha película, o parte de la misma, se desintegra al entrar en contacto con la herida o un exudado de la misma, y
- (ii) aplicar dicha MCH en forma de partículas de manera uniforme sobre por lo menos una superficie de la película.

En estos casos, la MCH en forma de partículas puede aplicarse en la película por cualquier medio que pueda dar lugar a una distribución uniforme sobre la superficie de la película, pero no una desintegración significativa de la película y la retención de la MCH en forma de partículas por la película o la superficie de la película, p. ej., mediante procedimientos de impresión, pulverización, espolvoreado o adsorción de vapor, entre otros. Por lo tanto, dichos medios dependerán del inductor de desintegración de la película en cuestión. Si la película es soluble en agua, las opciones de aplicación pueden incluir la aplicación de MCH en forma de partículas en una suspensión no acuosa, o el uso de un adhesivo no acuoso sobre las partículas y/o la superficie a tratar. Si, por ejemplo, la degradación de la película está mediada por un enzima y no por la humedad, podría utilizarse una suspensión acuosa de MCH en forma de partículas.

Las películas que contienen MCH en forma de partículas utilizadas en la invención también pueden aplicarse a las superficies de los dispositivos médicos implantables y, de esta manera, puede conseguirse la aplicación en una herida de este modo. Dichos dispositivos médicos pueden ser los descritos en la presente memoria, incluyendo, aunque sin limitación, cualquier tipo de dispositivo y/o línea percutánea que resulte en una herida (p. ej., catéteres venosos centrales, en particular catéteres con manguitos, p. ej., Dacron o manguitos de colágeno), dispositivos protésicos, p. ej., válvulas cardíacas, articulaciones artificiales, implantes dentales e implantes artificiales de tejidos blandos (p. ej., implantes de mama, glúteos y labios), endoprótesis, marcapasos y tubos de traqueotomía

La utilidad clínica de los catéteres, p. ej. los catéteres de hemodiálisis, es limitada cuando éstos se infectan (Wayne et al. 2005; J am Soc Nephrol 16: 1453-1462). Los sitios de salida pueden tratarse con antibióticos para reducir el crecimiento bacteriano, pero este uso frecuentemente se asocia al desarrollo de resistencias a antibióticos. En muchos casos, una vez el sitio de salida está crónicamente infectado, el catéter debe ser retirado. Las películas que contienen MCH en forma de partículas, tal como se definen en la presente memoria, mediante la promoción de la reparación 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 crecimiento de tejido en el exterior de un catéter que ha sido recubierto con una película que contiene MCH en forma de partículas tal como se define en la presente memoria sellaría eficazmente el camino para una posible infección a través del sitio de salida.

De esta manera, también se describe en la presente memoria un producto médico implantable cuyas superficies susceptibles, o una parte de ellas, p. ej., el manguito percutáneo, han sido recubiertas con una película que contiene MCH en forma de partículas tal como se define en la presente memoria.

Se describe adicionalmente un método para la administración de MCH en forma de partículas en una herida, en donde dicho método comprende aplicar una película o apósito compuesto o un dispositivo médico implantable recubierto con película, tal como se define en la presente memoria en dicha herida. Dicha administración resulta preferentemente en la administración de una dosis uniforme de MCH a través de la porción de la herida en la que se aplica la película, p. ej., como una entidad independiente o como parte de un apósito compuesto o un dispositivo médico implantable recubierto con película, tal como se describe en la presente memoria. Dicha dosis puede determinarse a partir de la cantidad de MCH en forma de partículas proporcionada en o sobre la película y el grosor de la película. Se encuentra específicamente contemplado el uso de las películas definidas en la presente memoria en dicho método y el uso de las películas en la fabricación de un medicamento, un apósito compuesto o un dispositivo médico implantable recubierto con película tal como se describe en la presente memoria para su uso en dicho método.

Las películas descritas en la presente memoria pueden considerarse una composición (o medicamento) farmacéutica que comprende membrana de cáscara de huevo (MCH) en forma de partículas en la forma de una película biocompatible seca que comprende por lo menos un material formador de película y dicha MCH, en la que dicha MCH se distribuye de manera sustancial uniforme dentro y/o sobre la película y en la que dicha película, o parte de la misma, se desintegra al contacto con la herida o un exudado de la misma. Las referencias a los métodos de tratamiento mediante terapia de la presente descripción deben interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para el uso en dichos métodos.

Según la invención, la película puede usarse (aplicarse o administrarse en la herida crónica) por sí sola (por lo menos inicialmente en el punto de contacto con la herida crónica) o como parte de un apósito compuesto o un dispositivo médico implantable recubierto con película tal como se describe en la presente memoria. A continuación, la referencia a una película utilizada en la invención también es una referencia a un apósito compuesto o un dispositivo médico implantable recubierto con película tal como se describe en la presente memoria, a menos que el contexto indique lo contrario.

Por promoción de la cicatrización de heridas se entiende que el tratamiento de una herida con una película utilizada en la invención tal como se define en la presente memoria acelera el proceso de cicatrización de la herida en cuestión (es decir, la progresión de la herida a través de las tres etapas reconocidas del proceso de cicatrización). La aceleración del proceso de cicatrización puede manifestarse como un aumento en la velocidad de progresión a través de una, dos o todas las etapas de cicatrización (es decir, la etapa inflamatoria, la etapa proliferativa y/o la etapa de remodelado). Si la herida es una herida crónica que se estanca en una de las etapas de cicatrización, la aceleración podría manifestarse como el reinicio del proceso de cicatrización lineal y secuencial después del estancamiento. En otras palabras, el tratamiento cambia la herida de un estado de no cicatrización a un estado en el que la herida comienza a progresar a través de las etapas de cicatrización. Esa progresión después del reinicio puede ser a una velocidad normal o incluso a una velocidad más lenta en comparación con la velocidad a la que cicatrizaría una herida aguda normal. La promoción de la cicatrización de la herida también puede considerarse como la prevención de una desaceleración del proceso de cicatrización de la herida en cuestión. Una desaceleración del proceso de cicatrización puede manifestarse como una disminución en la velocidad de progresión a través de una, dos o todas las etapas de cicatrización. Si la herida es una herida crónica que se está reiniciando el proceso de cicatrización lineal, secuencial después de una desaceleración por estancamiento podría manifestarse como un retorno al estancamiento en una de las etapas de cicatrización. En otras palabras, el tratamiento evita que una herida pase de un estado de cicatrización a un estado de no cicatrización. La promoción de la cicatrización de la herida puede considerarse además como el

tratamiento de una herida existente o la prevención del crecimiento de una herida existente y/o como una herida en cicatrización que se convierte en una herida crónica o de mala cicatrización.

Según la invención, el tratamiento de una herida crónica con una película utilizada en la invención, tal como se define en la presente memoria, con el fin de promover la cicatrización, puede reducir la actividad de las MPM en una herida contra las proteínas de la MEC y/o los factores peptídicos de crecimiento o los factores de diferenciación, o por lo menos puede reducir el nivel general de actividad de las MPM o por lo menos puede reducir el nivel de las proteínas del MEC y/o de degradación de factores de diferenciación.

De acuerdo con lo anterior, el método en el que pueden utilizarse las películas utilizada en la invención puede considerarse que comprende un método para promover la cicatrización de una herida crónica en el que se reduce o limita la actividad de las MPM en la herida frente a proteínas de la MEC y/o factores peptídicos de diferenciación, en donde se aplica una película utilizada en la invención tal como se define en la presente memoria en dicha herida en una cantidad suficiente para reducir o limitar la actividad de las MPM en la herida frente a proteínas de la MEC y/o factores peptídicos de crecimiento o diferenciación.

De manera más general, el método en el que se pueden utilizar las películas utilizadas en la invención puede considerarse que comprende un método para promover la cicatrización de una herida crónica en el que el nivel general de actividad de las MPM en la herida se reduce o se limita, en el que una película utilizada en la invención tal como se define en la presente memoria se aplica en dicha herida en una cantidad suficiente para reducir o limitar el nivel general de actividad de las MPM en la herida.

También más generalmente, el método en el que pueden utilizarse las películas utilizadas en la invención puede considerarse que comprende un método para promover la cicatrización de una herida crónica en la que se reduce o limita la actividad de las proteína de la MEC y/o de los factores peptídicos de crecimiento o diferenciación en la herida, en donde se aplica una película utilizada en la invención tal como se define en la presente memoria en dicha herida en una cantidad suficiente para reducir o limitar la actividad de las proteínas de la MEC en la herida y/o de los factores peptídicos de crecimiento o diferenciación.

La MMP-2 (también conocida como colagenasa tipo IV de 72 kDa o gelatinasa A), la MMP-8 (también conocida como colagenasa de neutrófilos o colagenasa de PMNL) y/o la MMP-9 (también conocida como colagenasa tipo IV de 92 kDa, gelatinasa de 92 kDa o gelatinasa B) se encuentran comúnmente en heridas, especialmente en heridas crónicas, y en realizaciones preferentes se reduce la actividad de estas MPM específicamente contra las proteínas de la MEC y/o factores peptídicos de crecimiento o diferenciación.

En determinadas realizaciones, la actividad de las MPM en una herida contra las proteínas de la MEC y/o factores peptídicos de crecimiento o diferenciación se reduce o se limita hasta un nivel que no resulta perjudicial para el proceso de cicatrización de la herida sometida a tratamiento. Esta reducción puede observarse como una reducción en el nivel de proteínas de la MEC (p. ej., colágeno y elastina) y/o fragmentos de factores peptídicos de crecimiento o diferenciación en la herida (o líquido de la herida), que a su vez son una indicación de la degradación de estas proteínas, y que pueden ser detectadas mediante técnicas habituales, incluyendo técnicas de inmunohistoquímica/inmunocitoquímica y/o tinciones y colorantes de biomoléculas (p. ej., de proteínas) o mediante el análisis del líquido de la herida con técnicas cromatográficas. La limitación que puede observarse es el mantenimiento de tales niveles.

Cada herida requerirá un nivel diferente (p. ej., reducido) de actividad de las MPM contra las proteínas de la MEC y/o factores peptídicos de crecimiento o diferenciación e incluso con el tiempo los requisitos de la misma herida en este sentido pueden diferir; sin embargo, en la mayoría de los casos cualquier reducción resultará eficaz para promover la cicatrización de la herida. Si bien lo anterior podrá ser determinado por el experto en la materia sin dificultades indebidas en caso necesario, una ventaja clave de las películas que contienen MCH en forma de partículas que se divulgan en la presente memoria es que resulta relativamente fácil alcanzar un nivel eficaz de inhibición de las MPM y, como tal, la problemática optimización de la dosis no resulta necesaria como rutina. De hecho, en la mayoría de los casos, cualquier reducción en la actividad de las MPM causada por las películas que contienen MCH en forma de partículas utilizadas en la invención tal como se define en la presente memoria resultará eficaz para promover la cicatrización de heridas.

Expresado numéricamente, después de la aplicación de la película utilizada en la invención en la herida crónica sometida a tratamiento, la actividad de las MPM contra proteínas de la MEC y/o factores peptídicos de crecimiento o diferenciación en una herida (o la degradación total de las proteínas de la MEC y/o de factores peptídicos de crecimiento o diferenciación) se reducirá preferentemente en por lo menos 5 %, p. ej., por lo menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 25 % o 30 %. En determinadas realizaciones puede ser necesario mantener un determinado nivel de actividad de las MPM contra proteínas de la MEC y/o factores peptídicos de crecimiento o diferenciación (o degradación total de las proteínas de la MEC y/o de factores peptídicos de crecimiento o diferenciación), y en tales realizaciones, la reducción de la actividad de las MPM contra proteínas de la MEC y/o factores peptídicos de crecimiento o diferenciación (o degradación total de las proteínas de la MEC y/o de factores peptídicos de crecimiento o diferenciación) no es superior a 90 %, p. ej., no es superior a 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15

%, 10 % o 5 %. Todos y cada uno de los extremos de intervalo derivables de la combinación de cualquiera de dichos valores se encuentran específicamente contemplados.

5 Sin respaldo teórico, la reducción o limitación en la actividad de las MPM contra las proteínas de la MEC y/o factores peptídicos de crecimiento o diferenciación (o degradación total de las proteínas de la MEC y/o de factores peptídicos de crecimiento o diferenciación) puede deberse a una serie de mecanismos. Entre ellos pueden incluirse, aunque sin limitación, la inhibición directa de las MPM de la herida, la absorción y desactivación de las MPM de la herida, la titulación de las MPM de la herida mediante la provisión de sustrato alternativo/en exceso, la inhibición de los enzimas implicados en la activación de las MPM en la herida (p. ej., serina proteasas, incluyendo plasmina, elastasa de neutrófilos y quimasa de mastocitos), los inhibidores endógenos de regulación positiva de las MPM en la herida (p. ej., TIMP, inhibidores tisulares de metaloproteinasas, por sus siglas en inglés) que inhiben la expresión y/o secreción de las MPM por las células de la herida y/o las células inflamatorias, p. ej., monocitos, macrófagos, neutrófilos y mastocitos. El experto en la materia será capaz de medir dichos efectos en una herida sin dificultades indebidas utilizando técnicas analíticas habituales, algunas de las cuales están disponibles comercialmente. Los porcentajes de reducción indicados anteriormente se aplican en estos contextos.

15 La reducción o limitación de la actividad de MPM frente a las proteínas de la MEC y/o factores peptídicos de crecimiento o diferenciación puede reflejarse en una reducción o mantenimiento de la actividad general de las MPM en la herida sometida a tratamiento. La actividad general de las MPM es una medida de la actividad general de las MPM contra todos los sustratos en la herida. La actividad global de las MPM se puede medir sin dificultades indebidas utilizando técnicas analíticas habituales, algunas de las cuales están disponibles comercialmente. Expresado numéricamente, después de la aplicación de la película utilizada en la invención en la herida crónica sometida a tratamiento, la actividad global de las MPM en la herida se reducirá preferentemente en por lo menos aproximadamente 5 %, p. ej., por lo menos aproximadamente 10 %, 15 %, 20 %, 25 % o 30 %.

20 En determinadas realizaciones puede resultar necesario mantener un determinado nivel de actividad total de las MPM, y en particular de actividad de MPM contra proteínas de la MEC y/o factores peptídicos de crecimiento o diferenciación, y en tales realizaciones, la reducción de la actividad total de las MPM, en particular la actividad de las MPM contra proteínas de la MEC y/o factores peptídicos de crecimiento o diferenciación no es superior a aproximadamente 90 %, p. ej., no superior a aproximadamente 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 %. Todas y cada una de las combinaciones de extremos de intervalo derivables a partir de cualquiera de dichos valores se encuentran específicamente contempladas.

25 En otras realizaciones, se considera la actividad global de MPM particulares, p. ej., MMP-2, MMP-8 y/o MMP-9. En dichas realizaciones, la actividad general de las MPM es la actividad de MPM específicas en cuestión contra todos los sustratos en la herida.

30 En una realización, el método en el que pueden utilizarse las películas utilizadas en la invención puede incluir una etapa en la que se diagnostica al sujeto que tiene una herida que está en riesgo de sufrir niveles inapropiados, es decir, excesivos, de actividad de MPM contra proteínas de la MEC y/o factores peptídicos de crecimiento o diferenciación (o niveles generales de actividad de MPM) o que se beneficiará de tener actividad de MPM contra proteínas de la MEC y/o factores peptídicos de crecimiento o diferenciación reducidos (p. ej., mantenidos). En otras realizaciones, el método en el que se pueden utilizar las películas utilizadas en la invención puede comprender una etapa en la que se diagnosticará al sujeto que presenta una herida que corre el riesgo de sufrir niveles inadecuados, es decir, excesivos, de proteínas de la MEC y/o de degradación de factores peptídicos de crecimiento o diferenciación.

35 En una realización adicional, el método en el que pueden utilizarse las películas utilizadas en la invención puede comprender, tras la aplicación de la película utilizada en la invención en la herida, una etapa en la que se realiza un seguimiento de la degradación de las proteínas de la MEC y/o de los factores peptídicos de crecimiento o diferenciación, y/o se realiza un seguimiento de la actividad de las MPM contra proteínas de la MEC y/o factores peptídicos de crecimiento o diferenciación. En otras realizaciones, se consideran las MPM 2, 8 y/o 9 en lugar de las MPM en general.

40 Alternativa o adicionalmente, el método en el que se pueden utilizar las películas utilizadas en la invención puede incluir, tras la aplicación de la película utilizada en la invención en la herida, una etapa en la que se controla un indicador clínico de la herida (p. ej., el tamaño de la herida (la profundidad y/o la superficie), el tiempo de cicatrización, el malestar general o el dolor en la herida o el tejido circundante). Estas etapas de seguimiento pueden implicar la comparación con la misma métrica inmediatamente antes de la aplicación de la película utilizada en la invención en la herida u otro punto incluso anterior en el tratamiento del sujeto.

45 En dichas realizaciones, una "cantidad suficiente (o eficaz)" de la película utilizada en la invención es la cantidad de película tal como se define en la presente memoria que resulta en efectos sobre la actividad de las MPM y la degradación de las proteínas de la MEC y/o efectos de los factores peptídicos de crecimiento o diferenciación indicados anteriormente y que, de esta manera, promueve la cicatrización de la herida. El experto en la materia podrá determinar fácilmente qué sería una cantidad eficaz (suficiente) de la película utilizada en la invención a partir de los protocolos habituales de respuesta a dosis y, convenientemente, las técnicas habituales de evaluación de la actividad de las MPM

y de la degradación de las proteínas de la MEC y/o de los factores peptídicos de crecimiento o diferenciación comentados anteriormente. En otras realizaciones, una "cantidad suficiente (o eficaz)" de la película utilizada en la invención es la cantidad de película tal como se define en la presente memoria, que da lugar a efectos positivos en los indicadores clínicos de la herida descritos anteriormente.

El proceso normal de cicatrización de heridas implica una etapa inflamatoria, pero en algunos casos el proceso de cicatrización queda bloqueado en esta etapa inflamatoria y la respuesta inflamatoria se vuelve excesiva. De esta manera, un tratamiento de cicatrización de heridas que sea capaz de lidiar con una respuesta inflamatoria excesiva en la herida resultaría ventajoso.

Según la invención, el tratamiento de una herida crónica con la película utilizada en la invención, tal como se define en la presente memoria, con el fin de promover la cicatrización, puede reducir o limitar la inflamación en la herida. De acuerdo con lo anterior, el método en el que se pueden utilizar las películas utilizadas en la invención puede considerarse que comprende un método para promover la cicatrización de una herida crónica en la que se reduce o se limita la inflamación en la herida, en donde se aplica en dicha herida una película utilizada en la invención tal como se define en la presente memoria en una cantidad suficiente para reducir o limitar la inflamación en la misma.

La inflamación en una herida puede manifestarse como eritema, hinchazón, calor local, edema y/o producción de pus. Una reducción en la extensión y/o intensidad anatómica de uno o más de dichos signos de inflamación equivale a una reducción de la inflamación. El mantenimiento o la prevención de un aumento de la extensión y/o intensidad anatómicas de uno o más de dichos signos de inflamación equivale a una limitación de la inflamación.

Alternativa o adicionalmente, se pueden medir los niveles o la actividad de marcadores proinflamatorios y/o antiinflamatorios, p. ej., citoquinas y quimioquinas, y/o células inmunitarias en la herida, p. ej., en una muestra de tejido de la herida y/o en una muestra del interior de la herida. Más específicamente, se pueden medir los niveles o actividad de TNF α , IL-1, IL-6, NF- κ B, ROS, histamina, macrófagos, monocitos, mastocitos y/o neutrófilos. Lo anterior puede llevarse a cabo, p. ej., mediante inmunoensayo o citometría de flujo de una muestra de la 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 la herida puede considerarse que equivale a una reducción de 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 la herida puede considerarse 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 o la prevención de una disminución en el nivel o la actividad de uno o más marcadores antiinflamatorios en la muestra de la herida pueden considerarse como una limitación de la inflamación en la herida.

En dichas realizaciones, una "cantidad suficiente (o eficaz)" de la película utilizada en la invención es la cantidad de película que produce los efectos sobre la inflamación de una herida indicados anteriormente, en particular los efectos sobre los niveles o actividades de marcadores proinflamatorios y/o antiinflamatorios y/o los niveles o actividades de las células inmunitarias, y de esta manera promueve adicionalmente la cicatrización de la herida. El experto en la materia podrá determinar fácilmente qué cantidad de la película utilizada en la invención resultaría eficaz (suficiente) a partir de los protocolos habituales de respuesta a dosis y, convenientemente, las técnicas habituales de evaluación de la inflamación de una herida, tal como se ha comentado anteriormente.

En una realización, el método en el que se pueden utilizar las películas utilizadas en la invención puede comprender una etapa en la que se diagnosticará que el sujeto que presenta una herida está en riesgo de desarrollar inflamación o que se beneficiará del tratamiento (es decir, reducción o limitación) de la inflamación en la misma.

En una realización adicional, el método en el que pueden utilizarse las películas utilizadas en la invención puede comprender, tras la aplicación de la película utilizada en la invención en la herida, una etapa en la que se realiza un seguimiento del alcance de la inflamación en la herida. Estas etapas de seguimiento pueden implicar la comparación con la misma métrica inmediatamente antes de la aplicación de la película utilizada en la invención en la herida u otro punto incluso anterior en el tratamiento del sujeto.

El proceso normal de cicatrización de la herida implica una etapa de proliferación en la que las células del tejido de la herida migran hacia el interior de la herida y/o proliferan formando tejido *de novo*, pero en algunos casos el proceso de cicatrización se bloquea en una etapa anterior.

Un tratamiento de cicatrización de heridas que pueda promover la viabilidad y/o el crecimiento de las células del tejido de la herida resultaría, por lo tanto, especialmente ventajoso.

Según la invención, el tratamiento de una herida crónica con una película utilizada en la invención, tal como se define en la presente memoria, con el fin de promover la cicatrización, puede promover la viabilidad y/o el crecimiento de las células del tejido de la herida. En consecuencia, el método en el que se pueden utilizar las películas utilizadas en la invención puede considerarse que comprende un método para promover la cicatrización de una herida crónica en el

que se promueve la viabilidad y/o crecimiento de las células del tejido de la herida, en el que se aplica una película utilizada en la invención tal como se define en la presente memoria en una cantidad suficiente para promover la viabilidad y/o crecimiento de las células del tejido de la herida.

5 La expresión "viabilidad y/o crecimiento" debe interpretarse de manera consistente con el comentario a continuación 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.

10 La expresión "promover el crecimiento de las células del tejido de la herida" se refiere a que el crecimiento medible (p. ej., la replicación y/o la diferenciación) de las células del tejido de la herida, o la velocidad del mismo, se incrementa o por lo menos se mantiene o se impide que disminuya. Preferentemente, el crecimiento medible (p. ej., replicación y/o diferenciación) de las células del tejido de la herida, o la velocidad del mismo, se incrementa por lo menos en 5 %, más preferentemente en por lo menos 10 %, 20 %, 30 % o 40 %, p. ej., por lo menos 50 %.

15 En una realización, el método en el que se pueden utilizar las películas utilizadas en la invención puede comprender una etapa en la que se diagnosticará que el sujeto presenta una herida que se beneficiaría de la promoción de la viabilidad y/o crecimiento de las células del tejido de la herida.

20 En una realización posterior, el método en el que pueden utilizarse las películas utilizadas en la invención puede comprender, tras la aplicación de la película utilizada en la invención en la herida, una etapa en la que se realiza un seguimiento de la viabilidad y/o el crecimiento de las células del tejido de la herida y/o formación de tejido de *novo*. Estas etapas de seguimiento pueden implicar la comparación con la misma métrica inmediatamente antes de la aplicación de la película utilizada en la invención en la herida u otro punto incluso anterior en el tratamiento del sujeto.

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

30 Según la invención, el tratamiento de una herida crónica con una película utilizada en la invención, tal como se define en la presente memoria, con el fin de promover la cicatrización, puede promover la migración de células del tejido de la herida hacia el interior de la misma. De acuerdo con lo anterior, el método en el que se pueden utilizar las películas utilizadas en la invención puede considerarse que comprende un método para promover la cicatrización de una herida crónica en el que se promueve la migración de las células del tejido de la herida hacia el interior de la misma, en el que se aplica una película utilizada en la invención tal como se define en la presente memoria en dicha herida en una cantidad suficiente para promover la migración de las células del tejido de la herida hacia el interior de la misma.

35 La expresión "promover la migración" se refiere a que se incrementa o por lo menos se mantiene o se evita que disminuya la migración medible de las células del tejido de la herida hacia el interior de la misma, o la velocidad de la migración. Preferentemente, la migración medible de las células del tejido de la herida, o la velocidad de la misma, se incrementa por lo menos en 5 %, más preferentemente en por lo menos 10 %, 20 %, 30 % o 40 %, p. ej., por lo menos 50 %.

40 En una realización, el método en el que se pueden utilizar las películas utilizadas en la invención puede comprender una etapa en la que se diagnosticará que el sujeto presenta una herida que se beneficiaría de la promoción de la migración de las células del tejido de la herida al interior de la misma.

45 En una realización adicional, el método en el que pueden utilizarse las películas utilizadas en la invención puede comprender, tras la aplicación de la película utilizada en la invención en la herida, una etapa en la que se realiza un seguimiento de la extensión de la migración de las células del tejido de la herida hacia el interior de la misma y/o la formación de tejido de *novo*. Estas etapas de seguimiento pueden implicar la comparación con la misma métrica inmediatamente antes de la aplicación de la película utilizada en la invención en la herida u otro punto incluso anterior en el tratamiento del sujeto.

50 La promoción de la migración y/o proliferación y/o diferenciación puede promover la formación de tejido de *novo*. La migración de las células del tejido de la herida hacia el interior de la misma, la proliferación y diferenciación de la misma, y la formación de tejido de *novo* en la herida pueden ser seguidas y cuantificadas mediante análisis de microscopía de la herida o de una muestra de la misma. Dichos análisis pueden implicar tinciones químicas y/o inmunológicas para detectar marcadores moleculares en las células del tejido de la herida y/o tejido de *novo* en la herida.

55 En estas realizaciones, las células de la herida se ponen en contacto con la película utilizada en la invención después de la aplicación de la película utilizada en la invención en la herida. Más particularmente las células de la herida se ponen en contacto con una cantidad eficaz de la película utilizada en la invención, eficaz para promover la viabilidad y/o crecimiento de las células del tejido de la herida, para promover la migración de las células del tejido de la herida hacia el interior de la herida o para promover la formación de tejido de *novo*.

60 En estas realizaciones, una "cantidad suficiente (o eficaz)" de la película utilizada en la invención tal como se define

en la presente memoria es la cantidad de película que da lugar a los efectos de promoción de la proliferación o de la migración descritos anteriormente, o que promueve la formación de tejido *de novo*, y de esta manera promueve adicionalmente la cicatrización de la herida. El experto en la materia podrá determinar fácilmente cuál sería la cantidad eficaz (suficiente) de la película utilizada en la invención a partir de los protocolos habituales de respuesta a dosis y, convenientemente, las técnicas habituales de evaluación de la viabilidad, crecimiento y migración celulares en la herida comentadas anteriormente.

Las heridas son un ambiente ideal para la infección, particularmente la infección crónica, debido a la falta de barrera epitelial y la disponibilidad de sustrato y superficie para la fijación microbiana y la colonización. Problemáticamente, la infección de una herida a menudo retrasa la cicatrización, al aumentar la inflamación y la necrosis en la herida y los tejidos circundantes de la herida, y por lo tanto hace que esa 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 lidiase con infecciones de la herida (la llamada "biocarga" de la herida) resultaría especialmente ventajoso.

Según la invención, el tratamiento de una herida crónica con una película utilizada en la invención tal como se define en la presente memoria para promover la cicatrización puede inhibir la viabilidad y/o el crecimiento de un microorganismo presente en la herida y, de esta manera, combatir una infección microbiana presente en la herida. De acuerdo con lo anterior, el método en el que se pueden utilizar las películas utilizadas en la invención puede considerarse que comprende un método para promover la cicatrización de una herida crónica en el que se inhibe la viabilidad y/o crecimiento de un microorganismo presente en la herida, o en el que se combate una infección microbiana en la herida, en donde se aplica una película utilizada en la invención tal como se define en la presente memoria para inhibir la viabilidad y/o crecimiento del microorganismo, o para combatir la infección microbiana.

El término "microorganismo" tal como se utiliza en la presente memoria incluye cualquier organismo microbiano celular, es decir, cualquier organismo celular que es microscópico, es decir, demasiado pequeño para ser visto a ojo desnudo. En particular, tal como se utiliza en la presente memoria, el término incluye los organismos típicamente considerados como microorganismos, particularmente bacterias, hongos, arqueobacterias, algas y protistas. El microorganismo puede ser procariótico o eucariótico, y puede ser de cualquier clase, género o especie de microorganismo. El microorganismo puede ser aeróbico o anaeróbico. El microorganismo puede ser patógeno o no patógeno, o puede ser un microorganismo de deterioro o un microorganismo indicador. El microorganismo puede ser resistente a fármacos (es decir, fármacos antimicrobianos, p. ej., antibióticos o antifúngicos) o multirresistente. En realizaciones preferentes particulares, el microorganismo es capaz de colonizar una herida y retrasar la cicatrización de la misma.

Las bacterias u hongos representan las clases preferentes de microorganismos y, de acuerdo con ello, las películas utilizadas en la invención pueden considerarse preferentemente como antibacterianas o antifúngicas (p. ej., bactericidas, bacteriostáticas, fungicidas o fungistáticas).

Se cree que no resulta necesario que las películas utilizadas en la invención recluten sistemas o mecanismos fisiológicos (p. ej., el sistema inmunitario) para impartir sus efectos microbicidas o microbiostáticos (p. ej., sus efectos citotóxicos o citostáticos). Por el contrario, las películas utilizada en la invención (o por lo menos la MCH en forma de partículas de las películas) actúan directamente sobre el microorganismo.

Preferentemente las bacterias se seleccionan de los siguientes géneros: *Achromobacter*, *Acinetobacter*, *Actinobacillus*, *Aeromonas*, *Agrobacterium*, *Alcaligenes*, *Alteromonas*, *Bacteroides*, *Bartonella*, *Borrelia*, *Bordetella*, *Brucella*, *Burkholderia*, *Campylobacter*, *Cardiobacterium*, *Chlamydomydia*, *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*.

Por lo tanto, las bacterias pueden ser bacterias gram positivas o gram negativas, o incluso bacterias gram-indeterminadas. Las bacterias gram-negativas son importantes. Dentro de las bacterias gram-negativas, cabe destacar las *Enterobacteriaceae* y las bacterias gram-negativas no fermentadoras.

Preferentemente, las bacterias pueden seleccionarse de los géneros *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Providencia*, *Moraxella*, *Staphylococcus*, p. ej., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia* spp., *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia multivorans*, *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei*, *Acinetobacter Iwoffii*, *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia alcalifaciens*, *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas anguilliseptica*, *Pseudomonas oryzihabitans*, *Pseudomonas plecoglossicida*, *Pseudomonas luteola*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus oralis*, *Staphylococcus aureus* (p. ej., MRSA).

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

El microorganismo puede encontrarse en una película biológica, o dicho de manera diferente, el microorganismo puede encontrarse en un modo de crecimiento de película biológica. La expresión "película biológica" se refiere a una comunidad de microorganismos caracterizada 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 incluidos en una matriz de polímeros extracelulares (más específicamente, polímeros extracelulares que han producido) caracterizados porque los microorganismos de esta colonia muestran un fenotipo alterado con respecto a la tasa de crecimiento y transcripción génica (por ejemplo, en comparación con sus contrapartidas "no de película biológica" o de crecimiento libre o planctónico). La expresión "en una película biológica" se entiende que el microorganismo está comprendido dentro (total o parcialmente), sobre o asociado a la matriz polimérica de una película biológica. Visto de otra manera, los microorganismos que "no están en una película biológica" son microorganismos que viven aisladamente, p. ej. organismos planctónicos, o si viven en una agregación de una pluralidad de microorganismos, esa agregación no está organizada y/o está desprovista de la característica de matriz de una película biológica. En cada caso, los microorganismos individuales no muestran el fenotipo alterado que se observa en sus homólogos que forman una película biológica.

La expresión "viabilidad de un microorganismo" significa la capacidad de un microorganismo para sobrevivir bajo determinadas condiciones, p. ej., en una herida. La supervivencia puede considerarse equivalente a mantenerse vivo. Las películas utilizadas 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 hacer utilizando las técnicas detalladas a continuación para medir la muerte (y viabilidad) celular de los microorganismos.

Por lo 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, dicha expresión comprende matar o destruir un microorganismo.

La expresión "eliminar un microorganismo" se refiere al acto de causar que un microorganismo deje de estar vivo, es decir, que muera. Se considera que un microorganismo está vivo si puede inducirse que se replique y/o que crezca, o por lo menos que muestre cambios morfológicos, al introducirlo en un medio que normalmente apoyaría el crecimiento de ese microorganismo y/o cuando el microorganismo está metabolizando nutrientes para liberar energía en apoyo de las funciones celulares. Típicamente, puede considerarse que un microorganismo está muerto si ha perdido la integridad de la membrana celular.

Se dispone de muchos ensayos habituales para determinar si un microorganismo está vivo (viable) o muerto. Una opción es introducir el microorganismo en condiciones que normalmente apoyarían el crecimiento de ese microorganismo y realizar un seguimiento del crecimiento del microorganismo por medios estándares apropiados, p. ej., mediante el seguimiento del tamaño del microorganismo, la morfología del microorganismo, el número 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, p. ej. cuerpos necróticos o apoptóticos, ampollas membranas, condensación nuclear y corte del ADN en fragmentos de tamaño uniforme, paredes o membranas celulares rotas y fuga de contenido celular al medio extracelular. Otros métodos aprovechan la pérdida característica de integridad de la membrana celular de los microorganismos muertos. Los tintes impermeables a la membrana (p. ej., azul de tripán y yoduro de propidio) se utilizan habitualmente para evaluar la integridad de la membrana. Una opción todavía adicional es medir el metabolismo del microorganismo. Lo anterior se puede hacer de manera habitual de varias maneras. Por ejemplo, se pueden medir los niveles de ATP.

La expresión "crecimiento de un microorganismo" se refiere tanto a un aumento en el tamaño del microorganismo o a la cantidad y/o volumen de los componentes de un microorganismo (p. ej., la cantidad de ácido nucleico, la cantidad de proteína, el número de núcleos, el número o tamaño de los orgánulos, el volumen de citoplasma) como a un aumento en el número de un microorganismo, es decir, un aumento en la replicación de un microorganismo.

La expresión "inhibir el crecimiento de un microorganismo" se refiere a que el crecimiento medible (p. ej., la replicación) de un microorganismo, o su velocidad, se reduce. Preferentemente, el crecimiento medible (p. ej., la replicación) de un microorganismo, o su velocidad, se reduce por lo menos en 50 %, más preferentemente en por lo menos 60 %, 70 %, 80 % o 90 %, p. ej., por lo menos 95 %. Preferentemente, cesa el crecimiento medible (p. ej., la replicación). El crecimiento en términos de aumento de tamaño microbiano o expansión, etc. puede ser inhibido independientemente de la replicación, y viceversa. Las películas utilizada en la invención pueden inhibir la viabilidad de los microorganismos a través de un efecto microbiostático y/o un efecto microbicida.

"Combatir una infección" puede considerarse el tratamiento o la prevención de la infección, p. ej., la prevención o inhibición de la formación de una infección, la reducción o eliminación de una infección, la reducción del número de microbios en la colonia que constituye la infección, la reducción o cese de la tasa de crecimiento de la infección y/o de los microorganismos presentes en ella, o la reducción o cese de la tasa de expansión del número de microbios en una infección. "Combatir la película biológica" incluye medidas o tratamientos preventivos y reactivos. La lucha contra la película biológica, por lo tanto, incluye la prevención o inhibición de la formación de la película biológica, la eliminación o reducción de la película biológica, la reducción del tamaño de la película biológica, la reducción del número de microbios en una colonia de la película biológica, la reducción o cese de la velocidad de crecimiento de la película biológica, la reducción o cese de la tasa de expansión del número de microbios en una colonia de la película biológica, la reducción de la integridad física de la película biológica, un incremento de la sensibilidad de los microbios en una colonia de la película biológica frente a un agente antimicrobiano o un mecanismo inmunitario de defensa del huésped y un incremento de la permeabilidad de la película biológica a un agente antimicrobiano o mecanismo de defensa inmunitaria del huésped.

En dichas realizaciones, el microorganismo se pone en contacto con la película utilizada en la invención tal como se define en la presente memoria después de la aplicación de la película utilizada en la invención en la herida. La expresión "poner en contacto" comprende la aplicación de la película utilizada en la invención directamente a un microorganismo que ya está presente en la herida o sobre ella, o la aplicación de la película utilizada en la invención en una herida con la que el microorganismo posteriormente entra en contacto.

Más particularmente, el microorganismo se pondrá en contacto con una cantidad eficaz de la película utilizada en la invención, más particularmente una cantidad de la película utilizada en la invención eficaz directamente para inhibir la viabilidad (p. ej., para matar) del microorganismo o para inhibir directamente el crecimiento del microorganismo.

El término "directamente" se refiere a que la película utilizada en la invención no recluta sistemas o mecanismos fisiológicos (p. ej., el sistema inmunitario) para impartir sus efectos microbicidas o microbiostáticos (p. ej., sus efectos citotóxicos o citostáticos). Por el contrario, la película utilizada en la invención actúa directamente sobre el microorganismo.

En dichas realizaciones, una "cantidad suficiente (o eficaz)" de la película utilizada en la invención es la cantidad de película que da lugar a los efectos microbicidas o microbiostáticos descritos anteriormente, o que combate eficazmente la infección, y por lo tanto promueve la cicatrización de la herida. El experto en la materia podrá determinar fácilmente qué cantidad de la película utilizada en la invención resultaría eficaz (suficiente) a partir de los protocolos habituales de respuesta a dosis y, convenientemente, las técnicas habituales de evaluación de la muerte microbiana o la inhibición del crecimiento microbiano, etc. comentadas anteriormente. Los efectos directos de la película utilizada en la invención pueden evaluarse mediante el uso de sistemas *in vitro* habituales que resultarán familiares al experto en la materia que carezcan de sistemas fisiológicos completos o mecanismos que puedan interferir con la evaluación de los efectos microbicidas o microbiostáticos (p. ej., sistemas simples de cultivo celular, sistemas aislados de células/virus).

En una realización, el método en el que se pueden utilizar las películas utilizadas en la invención puede comprender una etapa en la que se diagnosticará que el sujeto presenta una herida que corre el riesgo de desarrollar una infección o que se beneficiará del tratamiento de la infección en la misma.

En una realización adicional de dicho aspecto de la invención, el método en el que pueden utilizarse las películas utilizadas en la invención puede comprender, tras la aplicación de una película utilizada en la invención tal como se define en la presente memoria en la herida, una etapa en la que se realiza un seguimiento del crecimiento y/o la viabilidad de un microorganismo en la herida o el grado de infección. Estas etapas de seguimiento pueden implicar la comparación con la misma métrica inmediatamente antes de la aplicación de la película utilizada en la invención en la herida u otro punto incluso anterior en el tratamiento del sujeto.

En determinadas realizaciones, el método en el que se pueden utilizar las películas utilizadas en la invención consigue promover la cicatrización de la herida con dos o más, o todos, los efectos de la herida descritos anteriormente, p. ej., la inhibición de la degradación de la MEC y/o factores peptídicos de crecimiento o diferenciación, en particular la inhibición de la actividad de las MMP frente a la MEC y/o factores peptídicos de crecimiento o diferenciación, y uno o más de los efectos en la herida descritos anteriormente, en particular los efectos antiinflamatorios, aunque también la promoción de la proliferación, migración y/o diferenciación de las células del tejido de la herida y/o la formación *de novo* de tejido y/o el efecto antimicrobiano.

En determinadas realizaciones de la invención, el método en el que se pueden utilizar las películas utilizadas en la invención consigue promover la cicatrización de heridas con (i) la inhibición de la degradación de la MEC y/o factores peptídicos de crecimiento o diferenciación (en particular, la inhibición de la actividad de las MPM contra la MEC y/o los factores peptídicos de crecimiento o diferenciación) y uno o más, o todos, los efectos antimicrobianos adicionales indicados anteriormente, en particular el efecto antimicrobiano y/o los efectos antiinflamatorios, o (ii) la reducción de la inflamación en la herida y uno o más, o todos, los efectos en la herida adicionales anteriormente descritos, en particular el efecto antimicrobiano y/o los efectos de inhibición de las MPM.

La herida puede encontrarse en o sobre un sujeto. La expresión "en un sujeto" se utiliza ampliamente en la presente memoria para incluir sitios o ubicaciones dentro de un sujeto o sobre un sujeto, p. ej., una superficie corporal externa, y puede incluir en particular una herida que contenga un dispositivo médico implantable.

De esta manera, la herida puede encontrarse en o sobre la piel, o en o sobre cualquier superficie susceptible de la cavidad oral (p. ej., encías, hendidura gingival, bolsillo periodontal), el tracto reproductivo (p. ej., cuello uterino, útero o trompas de Falopio), el peritoneo, el tracto gastrointestinal, el oído, el ojo, la próstata, el tracto urinario, el sistema respiratorio, el corazón, los riñones, el hígado, el páncreas, el sistema nervioso, o el cerebro. Las "células del tejido de la herida" deben interpretarse en consecuencia. Preferentemente la herida es una herida en la piel (cutánea), es decir, una herida dérmica o dermatológica, que incluye heridas de cualquier profundidad de la epidermis y/o dermis y el tejido subyacente.

Entre los dispositivos médicos implantables se incluyen, aunque sin limitación, cualquier tipo de dispositivo y/o línea percutánea que resulte en una herida (p. ej., catéteres venosos centrales, en particular catéteres con manguitos, p. ej., Dacron o manguitos de colágeno), dispositivos protésicos, p. ej., válvulas cardíacas, articulaciones artificiales, implantes dentales e implantes artificiales de tejidos blandos (p. ej., implantes de mama, glúteos y labios), endoprótesis, marcapasos y tubos de traqueotomía. Un producto sanitario "implantable" puede incluir un producto en el que cualquier parte del mismo esté contenida dentro del cuerpo, es decir, el producto puede estar total o parcialmente implantado.

Las heridas pueden ser causadas quirúrgicamente, por lesiones físicas (p. ej., lesiones mecánicas; lesiones térmicas, p. ej., las resultantes de calor o frío excesivos; lesiones eléctricas, p. ej., las causadas por el contacto con fuentes de potencial eléctrico; y daños por radiación causados, p. ej., por exposición prolongada y extensa a radiaciones infrarrojas, ultravioletas o ionizantes) o por una lesión que se forma espontáneamente, tal como una úlcera cutánea (p. ej., una úlcera venosa, diabética o por presión), una fisura anal, una úlcera bucal o acné vulgar. El tejido quirúrgicamente injertado se considera una herida.

En el campo de la medicina, las heridas se definen típicamente como agudas o crónicas. Las heridas agudas son heridas que pasan ordenadamente a través de las tres etapas reconocidas del proceso de cicatrización después de la hemostasia (es decir, la etapa inflamatoria, la etapa proliferativa y la fase de remodelación) sin seguir un curso temporal prolongado. Las heridas crónicas se definen como aquellas que no cicatrizan o en las que se produce una pérdida excesiva de piel, tal como por quemadura. Dichas heridas no completan la secuencia ordenada de sucesos bioquímicos del proceso de cicatrización porque la herida se estanca en una de las etapas de cicatrización. Comúnmente, las heridas crónicas se estancan en la etapa inflamatoria. Las heridas crónicas son una fuente importante de morbilidad de los pacientes.

Según un aspecto particular de la presente invención, una herida crónica puede considerarse una herida que no ha cicatrizado en el tiempo esperado, p. ej., por lo menos 5, 10, 15, 20 o 30 días más de lo esperado. Lo anterior puede considerarse como una herida que no ha cicatrizado en por lo menos 30, por lo menos 40 días, particularmente por lo menos 50 días, más particularmente por lo menos 60 días, más particularmente por lo menos 70 días.

También son de particular importancia las heridas por quemaduras. 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 frecuentemente es un proceso largo.

Los agentes causantes de quemaduras típicos son las temperaturas extremas (p. ej., fuego y líquidos y gases a temperaturas extremas), la electricidad, productos químicos corrosivos, la fricción y la radiación. La extensión y duración de la exposición, junto con la intensidad/fuerza del agente, resultan en quemaduras de diversa gravedad. La escaldadura (es decir, el traumatismo asociado a líquidos y/o gases a alta temperatura) se considera una quemadura.

En determinadas realizaciones, la herida es una herida en riesgo de presentar un nivel inapropiado, o bien que presenta un nivel inapropiado, es decir, excesivo, de actividad de MPM, p. ej. MPM-2, MPM-8 y/o MPM-9, contra las proteínas de la MEC y/o factores peptídicos de crecimiento o diferenciación. En otras realizaciones, la herida es una herida en riesgo de presentar un nivel inapropiado, o bien que presenta un nivel inapropiado, es decir, excesivo, de actividad general de las MPM. En otras realizaciones, la herida es una herida en riesgo de presentar un nivel inapropiado, o que presenta un nivel inapropiado, es decir, excesivo, de degradación de la MEC y/o de factores peptídicos de crecimiento o diferenciación. Las heridas con dichas características se pueden identificar mediante los métodos descritos anteriormente para la medición de la degradación de las proteínas de la MEC y/o de factores peptídicos de crecimiento o diferenciación, o para el seguimiento de la actividad total o específica de las MPM contra las proteínas de la MEC y/o los factores peptídicos de crecimiento o diferenciación o sustratos en la herida en general.

En determinadas realizaciones, la herida es una herida que corre el riesgo de inflamarse o que ya está inflamada, p. ej., una herida que contiene células inmunitarias (p. ej., macrófagos, monocitos, mastocitos y/o neutrófilos) y/o niveles inadecuados, es decir, niveles excesivos, de marcadores proinflamatorios (p. ej., los divulgados en la presente

memoria) y/o inadecuados, es decir, niveles insuficientes de marcadores antiinflamatorios (p. ej., los divulgados en la presente memoria).

En determinadas realizaciones, la herida es una herida en riesgo de presentar niveles inadecuados, o que presenta niveles inadecuados, es decir, insuficientes, de migración de células de tejido de la herida hacia el interior del a misma y/o de proliferación o diferenciación de células de tejido de la herida y/o de formación de tejido *de novo*.

En determinadas realizaciones, la herida es una herida que corre el riesgo de sufrir una infección microbiana, o que ya la presenta, p. ej., las que se dan a conocer en la presente memoria. La infección puede ser aguda, o alternativamente crónica, p. ej., una infección que ha persistido durante por lo menos 5 o por lo menos 10 días, en particular por lo menos 20 días, más particularmente por lo menos 30 días, lo más particularmente por lo menos 40 días.

En realizaciones todavía adicionales, la herida tiene dos o más, o todas, las características de herida indicadas anteriormente, p. ej., hiperactividad de las MPM (en particular contra la MEC y factores de crecimiento) o degradación excesiva de la MEC y factores de crecimiento, y una o más de las características de la herida indicadas anteriormente, en particular, inflamación pero también infección y/o niveles insuficientes de migración de células de tejido de la herida hacia el interior de la herida y/o proliferación o diferenciación de células de tejido de la herida y/o formación de tejido *de novo*.

En realizaciones todavía adicionales, la herida diana presenta: (i) hiperactividad de las MPM (en particular contra la MEC y factores de crecimiento) o degradación excesiva de la MEC y factores de crecimiento, y una o más de las demás características de la herida indicadas anteriormente, en particular infección microbiana e inflamación, o (ii) inflamación excesiva y una o más de las demás características de la herida indicadas anteriormente, en particular infección microbiana e hiperactividad de las MPM (en particular contra la MEC y factores de crecimiento) o degradación excesiva de la MEC y de los factores de crecimiento.

El sujeto puede ser cualquier sujeto animal humano o no humano, pero más particularmente puede ser un vertebrado humano o no humano, p. ej., un animal no humano seleccionado de mamíferos, aves, anfibios, peces y reptiles. El animal no humano puede ser un animal de ganado, un animal doméstico o un animal de valor comercial, incluidos animales de laboratorio o un animal en un parque zoológico o parque de caza. Por lo tanto, entre los animales no humanos representativos se incluyen perros, gatos, conejos, ratones, cobayas, hámsteres, caballos, cerdos, ovejas, cabras, vacas, pollos, pavos, aves de indias, patos, gansos, loros, periquitos, palomas, salmón, trucha, tilapia, pez gato, dorada, barramundi, mero, salmonete, pez limón, pargo, rohu, gobio, bacalao, eglefino, lubina y carpa. Por lo tanto, quedan cubiertos los usos veterinarios de la invención. El sujeto puede considerarse como un paciente. Preferentemente el sujeto es un ser humano.

El "tratamiento" cuando se utiliza en relación con el tratamiento de una afección médica (p. ej., una herida) o una infección en un sujeto según la invención se utiliza ampliamente en la presente memoria para incluir cualquier efecto terapéutico, es decir, cualquier efecto beneficioso sobre la afección o en relación con la infección. De esta manera, no solo se incluye la erradicación o eliminación de la afección/infección, o la curación de la afección/infección del sujeto, sino también una mejora en la infección/afección del sujeto. De esta manera, se incluye, por ejemplo, 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 superficie), una aceleración del tiempo de cicatrización, uno o más de los efectos de la herida descritos en la presente memoria, o una reducción en el malestar general o dolor en la herida o tejido circundante). De esta manera, el tratamiento incluye tanto la terapia curativa como la paliativa, p. ej., de una infección/afección preexistente o diagnosticada, es decir, un tratamiento reactivo.

El término "prevención" tal como se usa en la presente memoria se refiere a cualquier efecto profiláctico o preventivo. De esta manera, incluye retrasar, limitar, reducir o prevenir la afección (p. ej., un aumento del tamaño de la herida o el desarrollo de una herida crónica o de una herida de mala cicatrización) o la infección o la aparición de la afección/infección, o uno o más síntomas o indicaciones de la misma, por ejemplo, respecto a la afección/infección o síntoma o indicación antes del tratamiento profiláctico. De esta manera, la profilaxis incluye explícitamente tanto la prevención absoluta de la aparición o desarrollo de la afección/infección, o síntoma o indicación de la misma, como cualquier retraso en la aparición o desarrollo de la afección/infección o síntoma o indicación, o la reducción o limitación en el desarrollo o progresión de la afección/infección o síntoma o indicación.

Específicamente, una película utilizada en la invención tal como se define en la presente memoria puede utilizarse como tratamiento profiláctico, por ejemplo para prevenir, o por lo menos minimizar el riesgo, un aumento en el tamaño de la herida o el desarrollo de una herida crónica o de mala cicatrización.

La invención se describirá con más detalle en referencia a los siguientes ejemplos no limitativos, en los que:

La figura 1 muestra el efecto de una película de colágeno desintegrable que contiene MCH en comparación con los factores de crecimiento recombinantes en la cicatrización de heridas en un modelo de ratón diabético. Control positivo

(factores de crecimiento): triángulos; control negativo: cuadrados; película de MCH: rombos. Todos los grupos: medias \pm e.s.m.

Ejemplos

Ejemplo 1 (comparativo). Preparación de películas desintegrables secas de colágeno-MCH y gelatina-MCH

La membrana de cáscara de huevo se preparó de acuerdo con el documento n.º WO 2015058790 y después se molió en partículas finas utilizando un molino de cuchillas giratorias.

Las suspensiones de colágeno se prepararon mediante la adición de 1 o 2 g de colágeno dérmico bovino a 200 ml de ácido acético 0,5 M (suspensiones al 0,5 a 1 % en peso). Estas suspensiones se mezclaron con un mezclador de sobremesa (Ultra Turrax, IKA Works) durante 15 minutos en un recipiente de reacción bajo enfriamiento (7 °C). Después se añadió MCH en forma de polvos (2 a 12 g, 1 % a 6 % en peso) a la suspensión y se mezcló durante 15 minutos adicionales. Mediante este método se preparó un abanico de proporciones de mezcla de colágeno:MCH.

Se prepararon suspensiones en gelatina mediante la adición de 20 g de gelatina a 200 ml de ácido acético 0,5 M (suspensión al 10 % en peso) que se calentaron a 40 °C en una placa caliente y se sometieron a agitación con un agitador magnético durante 20 min. La MCH en polvo (6 g, al 3 % en peso) se añadió a la suspensión y se mezcló durante 15 minutos adicionales.

Las suspensiones de MCH-[colágeno/gelatina] se vertieron directamente sobre láminas de plástico de acetato con un borde elevado para evitar derrames y poder modificar el grosor de la película seca final. A continuación, se secaron a 37 °C en un horno de secado. Seguidamente, las películas se irradiaron con radiación gamma (25 kGy) para la esterilización.

Ejemplo 2 (comparativo). Preparación de películas desintegrables secas de colágeno-MCH y gelatina-MCH

Se evaluaron las películas del Ejemplo1 en el intervalo de 1:1 a 1:6 de MCH:colágeno o de MCH:gelatina en cuanto a propiedades físicas. Se encontró que las películas 1:1 eran más manejables, con mejores características de manejo que las películas 1:6. Se encontró que las películas de colágeno 1:3 eran robustas y presentaban un perfil óptimo de solubilización.

La cantidad de MCH por cm² se varió mediante modificación de la profundidad de la mezcla en el molde de la lámina de acetato. Las suspensiones de MCH-[colágeno/gelatina] pueden verse hasta profundidades de 1 mm a 5 mm. Para una película de MCH:colágeno o de MCH:gelatina 1:6, ello corresponde a 3 mg de MCH/cm² a 15 mg de MCH/cm² y un grosor final de película seca de 0,2 mm a 1 mm. Una película preparada con una proporción de MCH:colágeno de 1:6 correspondiente a 3 mg de MCH/cm² en la película seca final (0,2 mm) resultó ser óptima. Esto proporcionó una película robusta con características de manipulabilidad apropiadas, un perfil de solubilidad adecuado y una concentración eficaz de MCH en forma de partículas para la entrega y liberación en la superficie de la herida.

Ejemplo 3 (comparativo). Evaluación de la película seca desintegrable que contiene MCH en un modelo preclínico de eficacia:

Se mostró la eficacia de la película de MCH:colágeno 1:3 de los Ejemplos 1 y 2 en el modelo de ratón diabético db/db de retraso de la cicatrización de heridas. En este modelo, se extirpó una sección de 1 cm² de grosor completo de la piel de la región dorsal. A continuación, se cubrió la herida con un apósito protector simple transparente y se evaluó la disminución de la superficie de la herida durante el tiempo en comparación con los controles. El control positivo fue el ingrediente activo de Regranex™, un producto farmacológico recombinante de cicatrización de heridas basado en factor de crecimiento de plaquetas humano. El modelo es problemático para un dispositivo médico, ya que el control es un material farmacológicamente activo que representa la máxima cicatrización de heridas alcanzable dentro del modelo durante 20 días.

La respuesta de cicatrización de las heridas tratadas con dicha formulación de película se comparó con la de las heridas expuestas a (i) "ausencia de tratamiento" (control negativo) y (ii) tratamiento de control positivo (factor de crecimiento derivado de plaquetas-BB [rh-PDGF-BB] + factor de crecimiento transformante-alfa [rh-TGF- α]). En todos los casos, las heridas se cubrieron después del tratamiento con un apósito transparente, el apósito de película oclusiva (APO), que proporcionó una barrera estéril y protegió la herida frente a infecciones y daños físicos e irritaciones. Se muestran los grupos en la Tabla 1. El control positivo se administró diariamente durante 6 días al inicio del tratamiento y se aplicó la película de MCH los días 0 y 4.

Tabla 1. Detalles de los grupos de tratamiento utilizados en el estudio

Grupo de tratamiento	Tratamiento (APO=Apósito de película oclusiva)	Nombre del grupo
1	Solo APO	Control negativo

(continuación)

Grupo de tratamiento	Tratamiento (APO=Apósito de película oclusiva)	Nombre del grupo
2	Película MCH + APO	Película-MCH
3	rh-PDGF-BB [10 µg] + rh-TGF-α [1 µg] + APO	Control positivo

Se expresó la superficie de una herida dada, en un punto temporal dado, como porcentaje de la superficie de herida inmediatamente después de la lesión (es decir, el día 0). Se calculó el porcentaje medio de superficie de herida restante (y error estándar de la media) para cada grupo y se representó gráficamente. Los resultados se muestran en la figura 1.

Se mostró lo siguiente:

- 1) Se encontró que los perfiles de cierre de heridas diferían notablemente entre los diferentes grupos de tratamiento. Las heridas que recibieron la combinación de factores de crecimiento (control positivo) mostraron la velocidad de cierre más rápida - mostrando un cierre prácticamente completo de la herida el día 16 después de provocar la herida y niveles significativamente mayores de cierre de la herida que las heridas no tratadas a partir del día 8 en adelante durante el período de estudio ($p=0,000$, prueba U de Mann-Whitney).
- 2) El tratamiento con película de MCH resultó en un cierre significativamente incrementado de la herida respecto a la "ausencia de tratamiento", a partir del día 8 en adelante ($p\leq 0,034$, prueba U de Mann-Whitney)
- 3) El efecto del MCH se retrasa respecto al del control positivo PDGF/TGF en aproximadamente 4 días.
- 4) El efecto mostrado por la película de MCH era equivalente al conseguido con la MCH en polvo a la misma dosis y frecuencia de administración (datos no mostrados), lo que muestra que el portador de colágeno no tiene un efecto negativo sobre la potencia del material de MCH en la cicatrización de heridas.

En conclusión, las películas de MCH de los Ejemplos 1 y 2 tienen una actividad comparable a los productos basados en PDGF y el retraso en la respuesta de cicatrización de heridas es aceptable a la luz de la menor preocupación por riesgos de cáncer asociados al uso de factores de crecimiento. Además, las películas de MCH resultan fáciles de aplicar y pueden usarse con cualquier apósito oclusivo secundario disponible actualmente, por lo que dicha película representa una alternativa rentable a los productos farmacológicamente activos para la cicatrización de heridas.

Ejemplo 4. Película desintegrable seca a base de carboximetilcelulosa

	% p/p seco
Carboximetilcelulosa	80-90 (representativo: 88 %)
Glicerol	2-4 (representativo: 2 %)
Partículas de MCH	6-18 (representativo: 10 %)

Ejemplo 5. Película desintegrable seca a base de hidroxipropilcelulosa

	% p/p seco
Hidroxipropilcelulosa	80-90 (representativo: 84 %)
Glicerol	2-4 (representativo: 3 %)
Partículas de MCH	6-18 (representativo: 13 %)

Ejemplo 6. Película desintegrable seca a base de hidroxietilcelulosa

	% p/p seco
Hidroxietilcelulosa	80-90 (representativo: 82 %)
Glicerol	2-4 (representativo: 4 %)
Partículas de MCH	6-18 (representativo: 14 %)

REIVINDICACIONES

1. Composición para la utilización en un método para promover la cicatrización de una herida crónica, en el que dicha composición presenta la forma de una película biocompatible seca que comprende por lo menos una película formadora de material y membrana de cáscara de huevo (MCH) en forma de partículas, en donde dicha MCH en forma de partículas se distribuye de manera sustancialmente uniforme dentro y/o sobre la película, y dicha película, o una parte de la misma, se desintegra al contacto con la herida o exudado de la misma, y en donde: (i) dicho material o materiales formadores de película son una celulosa, y (ii) dicha MCH en forma de partículas es una partícula o está formada de por lo menos una partícula de MCH que presenta un diámetro de partícula medio inferior a 80 μm y está libre de cáscara de huevo.
2. Composición según la reivindicación 1 para la utilización en un método para promover la cicatrización de una herida crónica, en la que (i) el material formador de película de la película es soluble en agua y otros líquidos acuosos, o (ii) la película degrada y/o se degrada al entrar en contacto con un componente de la herida.
3. Composición según la reivindicación 2 para la utilización en un método para promover la cicatrización de una herida crónica, en la que dicho componente de la herida es un enzima, una célula inflamatoria, una célula de la herida, un microorganismo de la herida, una sal, o una especie reactiva de oxígeno.
4. Composición según la reivindicación 3 para la utilización en un método para promover la cicatrización de una herida crónica, en la que:
 - (i) el enzima se selecciona de una metaloproteinasas de matriz, colagenasa, elastasa o quimasa, o
 - (ii) la célula inflamatoria se selecciona de un macrófago, un neutrófilo o un monocito.
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la utilización en un método para promover la cicatrización de una herida crónica, en la que dicha celulosa se selecciona de celulosa regenerada oxidada, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o carboximetilcelulosa.
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la utilización en un método para promover la cicatrización de una herida crónica, en la que, al entrar en contacto con una herida o exudado de la misma, dicha película se desintegra en aproximadamente 3 a aproximadamente 25 minutos.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la utilización en un método para promover la cicatrización de una herida crónica, en la que la película comprende:
 - (i) entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 95 %, p. ej., entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 90 % p/p de dicha MCH en forma de partículas, en donde el resto está compuesto de por lo menos un material formador de película y, opcionalmente, excipientes o agentes activos adicionales,
 - o
 - (ii) entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 95 %, p. ej., entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 90 % en peso de dicho material o materiales formadores de película, en donde el resto está compuesto por dicha MCH en forma de partículas y, opcionalmente, excipientes o agentes activos adicionales.
8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la utilización en un método para promover la cicatrización de una herida crónica, en la que dicha MCH en forma de partículas y por lo menos un material formador de película están presentes en una proporción de 1:19 a 19:1 (MCH:material formador de película).
9. Composición según la reivindicación 8 para la utilización en un método para promover la cicatrización de una herida crónica, en la que dicha MCH en forma de partículas y el material o materiales formadores de película están presentes en una proporción de 1:10 a 10:1, de 1:9 a 9:1, de 1:8 a 8:1, de 1:7 a 7:1, de 1:6 a 6:1, de 1:5 a 5:1, de 1:4 a 4:1, de 1:3 a 3:1 de 1:2 a 2:1, o de aproximadamente 1:1 (MCH:material formador de película).
10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la utilización en un método para promover la cicatrización de una herida crónica, en la que la película consiste esencialmente en:
 - (i) dicha MCH en forma de partículas, y
 - (ii) un derivado de celulosa soluble seleccionado de hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y/o carboximetilcelulosa, y, opcionalmente,
 - (iii) un plastificador.
11. Composición según la reivindicación 10 para la utilización en un método para promover la cicatrización de una herida crónica, en la que la MCH en forma de partículas y el derivado de celulosa están presentes en proporciones de 1:19 a 1:1.

- 5
12. Composición según la reivindicación 11 para la utilización en un método para promover la cicatrización de una herida crónica, en la que la MCH en forma de partículas y derivado de celulosa están presentes en una proporción de aproximadamente 1:6, de aproximadamente 1:4, de aproximadamente 1:3, de aproximadamente 1:2 o de aproximadamente 1:1.
- 10
13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la utilización en un método para promover la cicatrización de una herida crónica, en la que dicha MCH en forma de partículas es esencialmente esférica, prismática, cilíndrica, en forma de varilla, en forma de aguja o fibrosa, preferentemente en la que dicha MCH en forma de partículas presenta una relación de aspecto entre la primera dimensión de longitud y la segunda dimensión de longitud dispuesta perpendicular a la primera de por lo menos 1,5 (primera dimensión de longitud:segunda dimensión de longitud).
- 15
14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la utilización en un método para promover la cicatrización de una herida crónica, en la que dicha MCH en forma de partículas es MCH de los huevos de *Gallus gallus domesticus*.
- 20
15. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la utilización en un método para promover la cicatrización de una herida crónica, en la que dicha película comprende, además, un agente antimicrobiano clínicamente útil, un factor de crecimiento, o un agente antiinflamatorio.

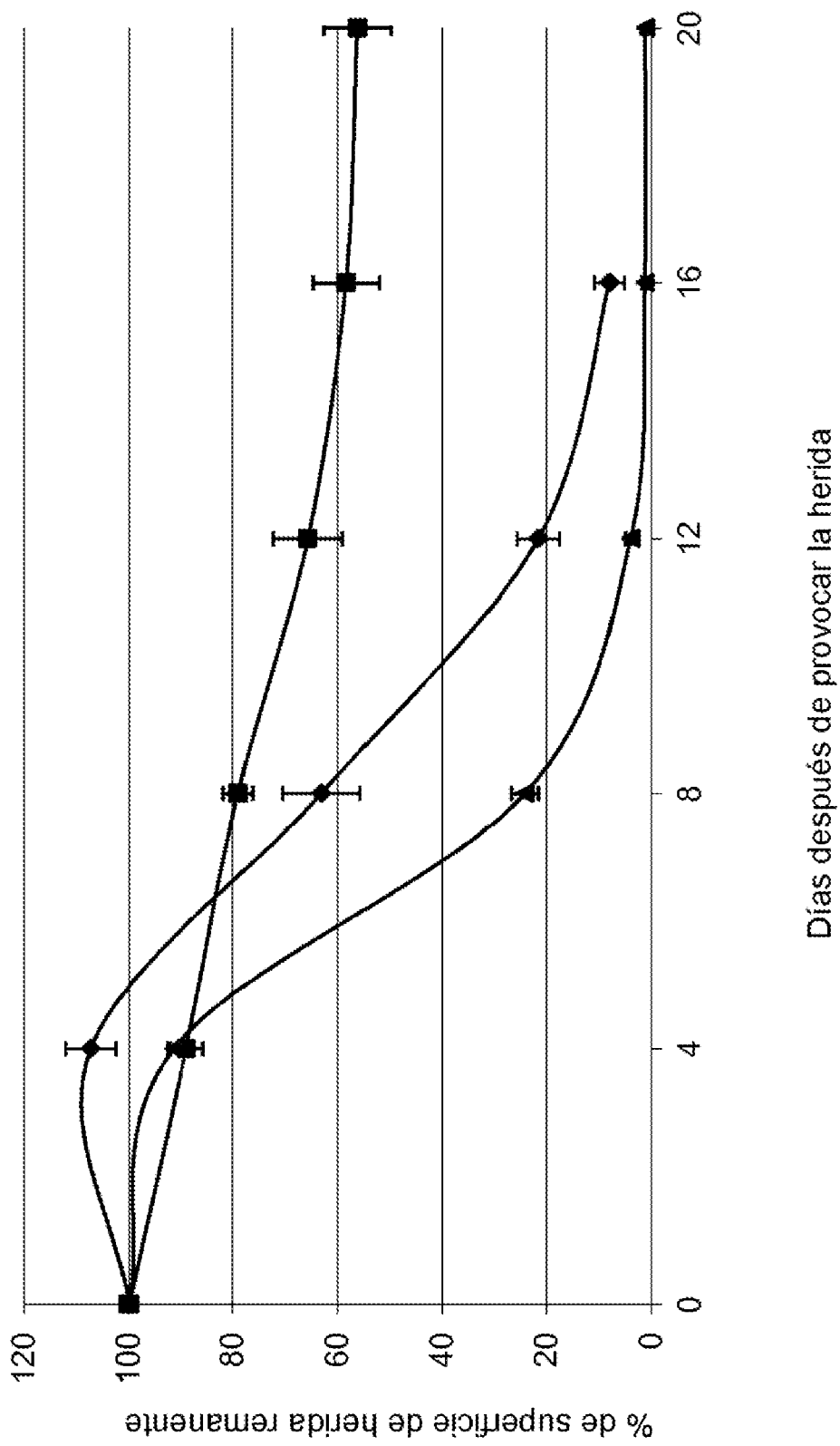


FIG. 1