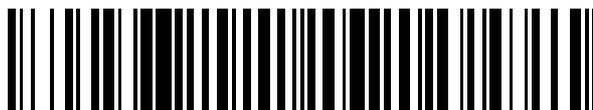


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 122**

51 Int. Cl.:

A61K 9/127 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2009 E 09728723 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2268299**

54 Título: **Composiciones para reducir la formación de cicatrices durante la cicatrización de una herida**

30 Prioridad:

01.04.2008 US 41278 P

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

13.11.2013

73 Titular/es:

**MOSAMEDIX B.V. (100.0%)
Monnikendijk 4
4474 ND Kattendijke, NL**

72 Inventor/es:

**MOONEN, PETER JOZEF JACOBUS;
REUTELINGSPERGER, CHRISTIAAN PETER
MARIA y
VERMAIRE, AD**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 429 122 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

Composiciones para reducir la formación de cicatrices durante la cicatrización de una herida

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a composiciones e intervenciones, cuyo objetivo es mejorar la cicatrización de una herida reduciendo la formación de fibroblastos y la deposición de matriz extracelular y, por lo tanto, la formación de cicatrices.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La formación de cicatrices durante la cicatrización de una herida es un proceso no deseado cosméticamente, especialmente si las cicatrices se forman en la cara y otras partes del cuerpo visibles o que determinan la identidad. La formación de cicatrices también puede tener repercusiones sobre la salud. Un ejemplo destacado es la formación de la cicatriz de miocardio que tiene lugar después de un infarto de miocardio que afecta a la función cardíaca induciendo una remodelación cardíaca, reduciendo la adaptabilidad cardíaca y comprometiendo la conducción eléctrica normal a través del corazón.

15

[0003] Cuando estamos heridos, el cuerpo lanza una operación de rescate compleja. Unas células especializadas conocidas como fibroblastos que están presentes justo debajo de la superficie de la piel empiezan a actuar, entran en la matriz de la herida provisional (el coágulo) y empiezan a secretar colágeno para cerrar la herida tan rápido como sea posible. En principio, esta matriz es blanda y está cargada con factores de crecimiento. Los fibroblastos "se arrastran" alrededor de la matriz, atrayendo y reorganizando las fibras. La matriz se vuelve más resistente y, en un determinado momento, los fibroblastos paran de migrar y se convierten en células contráctiles potentes que se anclan a la matriz y unen los bordes de la herida.

20

[0004] Aunque este proceso cura una herida rápidamente, también puede llevar a un incremento del tejido fibroso. Después de un traumatismo en los órganos vitales tales como el corazón, pulmón, hígado y riñón, los fibroblastos excesivamente activos pueden continuar construyendo cadenas fibrosas, llevando a la formación de tejido de cicatrización que puede perjudicar la función del órgano. Esta condición, llamado "fibrosis", puede ser fatal. Los fibroblastos son también los culpables de los problemas provocados por implantes; si el implante es demasiado liso, nunca se incorpora debidamente en el tejido conjuntivo. No obstante, si es demasiado texturizado, se crea tejido de cicatrización a su alrededor y el tejido no funciona como es debido. Ocasionalmente, después de la cirugía plástica, también se puede crear en la piel un excesivo tejido de cicatrización antiestético. El proceso también puede causar problemas en los cultivos de célula madre mesenquimal; si el sustrato del cultivo es resistente, se deben hacer unos esfuerzos considerables para prevenir que las células madre se conviertan prematuramente en fibroblastos en lugar de en el tipo de célula deseada. Por tanto, el control de la rigidez del cultivo celular es fundamental.

30

35

[0005] Un fibroblasto es un tipo de célula que sintetiza y mantiene la matriz extracelular de muchos tejidos animales. Los fibroblastos proveen de una estructura (estroma) a muchos tejidos, y desempeñan un papel fundamental en la cicatrización de una herida. Son las células más comunes del tejido conjuntivo en animales.

40

[0006] La función principal de los fibroblastos es mantener la integridad estructural de los tejidos conjuntivos mediante la secreción continua de precursores de la matriz extracelular. Los fibroblastos segregan los precursores de todos los componentes de la matriz extracelular, principalmente la sustancia básica y una variedad de fibras. La composición de la matriz extracelular determina las propiedades físicas de los tejidos conjuntivos.

45

[0007] Los fibroblastos son morfológicamente heterogéneos con aspectos diversos dependiendo de su localización y actividad. Aunque son morfológicamente poco visibles, los fibroblastos transplantados de forma ectópica frecuentemente pueden retener la memoria posicional de la ubicación y contexto de tejido donde se han alojado previamente, al menos durante algunas generaciones.

50

[0008] A diferencia de las células epiteliales que recubren las estructuras del cuerpo, los fibroblastos no forman monocapas planas y no están restringidos por una fijación de polarización a una lámina basal lateral, aunque ellos pueden contribuir en los componentes de lámina basal en algunas situaciones (p. ej., los miofibroblastos subepiteliales en el intestino pueden segregarse el componente de la laminina que contiene la cadena α -2, que sólo está ausente en zonas epiteliales asociadas al folículo que carecen del revestimiento de miofibroblastos). Los fibroblastos también pueden migrar lentamente sobre el sustrato como células individuales, de nuevo a diferencia de las células epiteliales. Mientras las células epiteliales forman el revestimiento de las estructuras del cuerpo, son los fibroblastos y el tejido conjuntivo los que esculpen el "volumen" de un organismo.

55

60

[0009] Nakao y compañeros han estudiado los efectos de la anexina A5 en los queratinocitos humanos normales (NHK) in vitro y en unos ensayos de herida quirúrgica para reepitelización (Nakao et al.: A new function of calphobindin I (annexin A5): Promotion of both migration and urokinase-type plasminogen activator activity of normal human keratinocytes; Eur. J. Biochem. (1994) 223: 901-908). Estos estudios in vitro mostraron estimulación por parte de la

65

calfobindina de la síntesis de uPA de queratinocitos epiteliales y su migración (pero no proliferación). La aplicación tópica de calfobindina en las lesiones cutáneas de la piel de rata parecían estimular la reepitelización en estos experimentos.

5 [0010] Watanabe y compañeros han declarado que la anexina A5 estimula la cicatrización de una herida epitelial corneal in vitro e in vivo y que el aumento de uPA liberado de células epiteliales corneales puede contribuir a este efecto de la anexina A5 (Watanabe et al.; Promotion of Corneal Epithelial Wound Healing In Vitro and In Vivo by Annexin A5; Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006 47: 1862-1868).

10 [0011] No obstante, estos autores no sugieren el uso de anexinas de forma farmacéutica en el contexto de la formación de cicatrices.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

15 [0012] Según la invención, se descubrió que la formación de cicatrices que tiene lugar durante la cicatrización de una herida de un mamífero se puede evitar o reducir administrándole al mamífero una anexina, que es un compuesto de unión de fosfatidilserina.

20 [0013] La reducción de la formación de cicatrices puede llevarse a cabo como parte de una terapia cosmética. Como alternativa, esto puede efectuarse como parte de la cirugía plástica, o como parte de un post-tratamiento de cirugía plástica.

[0014] La reducción de la formación de cicatrices también puede llevarse a cabo como parte de un tratamiento de prevención del colapso cardíaco.

25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN PREFERIDAS

[0015] En un primer aspecto, la invención se refiere a una anexina (un compuesto de unión de fosfatidilserina) para su uso en la prevención, inhibición o, de otra manera, para la reducción en la formación de cicatrices en la piel de un mamífero. Las formulaciones adecuadas farmacéuticamente son, especialmente, formulaciones para la administración intravenosa o tópica, tales como pomadas, cremas, emplastos y soluciones o suspensiones inyectables.

35 [0016] La formación de cicatrices reducida es importante en condiciones donde puede darse una fibrosis excesiva. Dicha condición puede ser una forma de formación patológica de la cicatriz de la piel (p. ej., formación de cicatriz hipertrófica o queloides) o una cicatriz interna o fibrosis. Como alternativa, la condición puede ser también una enfermedad fibrótica o trastorno como se ha mencionado anteriormente. Otras condiciones que se pueden tratar incluyen trastornos fibróticos de la piel tales como: esclerodemia, esclerosis sistémica, síndrome de Crest, esclerosis tuberosa con parches cutáneos, colagenoma cutáneo familiar, trastornos inmunológicos y metabólicos de la piel (porfiria cutánea tarda, enfermedad de injerto contra huésped crónica), fascitis eosinofílica, lupus discoide eritematoso, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, fibrosis cutánea inducida por fármacos, enfermedad de Peyronie, fibrosis submucosa oral, fibrosis inducida después de exposiciones medioambientales y dietéticas, trastornos fibróticos de otros órganos que incluyen: fibrosis pulmonar/cardíaca, fibrosis/cirrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis del tracto gastrointestinal, fibrosis inducida por fármacos (p. ej., después del trasplante de órganos), fibrosis del sistema nervioso periférico y central, fibrosis del sistema vascular (venas y arterias), fibrosis del tracto genitourinario masculino y femenino, y fibrosis ginecológica (fibrosis de las trompas de Falopio, fibromas uterinos).

50 [0017] En una forma de realización preferida, la invención se refiere a la prevención de la formación de la cicatriz de miocardio, reduciendo así la posibilidad de colapso cardíaco. De este modo, la invención comprende una anexina para prevenir, inhibir o, de otra manera, reducir la fibrosis en el corazón de un mamífero. Las formulaciones farmacéuticamente adecuadas son especialmente formulaciones para la administración intrapericárdica e intravenosa, tales como soluciones o suspensiones inyectables.

55 [0018] La reducción de la fibrosis en el corazón puede ser parte de un programa de tratamiento de mamíferos que sufren de infarto de miocardio o de sus efectos. Dicho programa comprende la administración de anexina A5 o un derivado de la misma, por ejemplo, a un paciente que ha sufrido un infarto de miocardio en un período de tiempo de siete días antes de la administración de la anexina A5. La cantidad de anexina A5 o derivados puede variar entre 0,002 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal, más particularmente de 0,02 a 2 mg/kg de peso corporal.

60 [0019] Alternativamente o además, la anexina se puede administrar a un mamífero como parte de un tratamiento para reducir la posibilidad de desarrollar un colapso cardíaco.

[0020] Se cree que la anexina sirve para inhibir o reducir la carga de fibroblastos en el tejido deteriorado y circundante, y por lo tanto para reducir o atenuar la formación de tejido conjuntivo y reducir la cicatriz.

65 [0021] Como se describe en este caso, una anexina es un compuesto de unión de fosfatidilserina en particular un compuesto proteínico capaz de unirse a la fosfatidilserina, especialmente con una disociación constante de

fosfatidilserina $K_d < 10^{-6}$ M, preferiblemente $K_d < 10^{-8}$ M, y preferiblemente sin unirse a la fosfatidilcolina, especialmente con una constante de disociación para la fosfatidilcolina $K_d > 10^{-7}$, preferiblemente $> 10^{-6}$. Algunos ejemplos de los mismos son los compuestos de la familia de la denominada anexina y derivados de las anexinas, incluyendo la anexina humana descrita en el documento WO 2007/069895, tales como anexina A4, anexina A5 y anexina A8. En particular, el compuesto de unión de la fosfatidilserina es una anexina A5 o un derivado de la misma.

[0022] Como resultado de su capacidad de reconocimiento de la fosfatidilserina expuesta en la superficie celular de células que están presentes en cicatrices, el compuesto de unión de fosfatidilserina administrado se concentra en la zona de la herida de curación.

[0023] La anexina, tal como la anexina A5, puede ser la forma no modificada, con la secuencia de aminoácidos (en el caso de A5) de la figura 1 del documento WO 2007/069895. Como tal, la anexina puede ser una anexina nativa, o puede ser una anexina recombinante producida mediante métodos conocidos en el estado de la técnica. La anexina no modificada puede comprender o no un residuo de metionina N-terminal u otra secuencia líder.

[0024] La anexina también puede ser encontrarse en una forma modificada, donde son sustituidos uno o más aminoácidos. Un ejemplo adecuado de una anexina modificada es una anexina con un único residuo de cisteína en la parte cóncava de la anexina, tal como un residuo de cisteína en una de las posiciones N-terminales 1-15 de la secuencia de aminoácidos de anexina A5. Tales modificaciones se describen, por ejemplo, en el documento WO 2006/003488. Tal modificación de los compuestos de anexina permite que el compuesto se una de forma covalente a compuestos biológicamente activos capaces de asistir en la reducción de la formación de matriz extracelular, o capaces de realizar otra función biológica deseada. Como alternativa, la anexina se puede acoplar a una nanopartícula, que se puede usar como un portador para compuestos biológicamente activos y aumentar la carga útil de compuestos biológicos acoplados a la anexina. Algunos ejemplos de dichos compuestos biológicamente activos incluyen compuestos antiinfecciosos tales como antibióticos (tetraciclina, minociclina, eritromicina, clindamicina, metronidazol, sulfacetamida, amoxicilina, trimetoprima, quinonas), compuestos antiapoptóticos (inhibidores de caspasa, inhibidores de calpaina, inhibidores de cathepsina), compuestos antiinflamatorios tales como esteroides, antimetaloproteinasas matriciales (TIMP-1, 2, 3 y 4), moléculas anti-MMP especialmente pequeñas (PM 150-750) tales como derivados de metilpentanamida (marimastato), prinomastato (AG-3340), inhibidores basados en péptidos (batimastato, ilomastato (GM6001), FN-439), inhibidores basados en hidroxámicos (RO113-2908), inhibidores de plasmina (inhibidor de plasmita α_2 , inhibidores a base de aminoácidos de veneno de serpiente, inhibidores a base de péptidos), compuestos antivirales. Las nanopartículas pueden ser, por ejemplo, de naturaleza sólida, semisólida o lipídica líquida, por ejemplo, según la tecnología convencional de nanopartículas lipídicas, y emulsiones de polímeros. Algunos ejemplos de nanopartículas adecuadas incluyen liposomas. La unión covalente se puede realizar usando métodos conocidos, tales como los descritos en los documentos WO 2006/003488 y WO 2007/069895, por ejemplo, mediante acoplamiento del residuo de cisteína a través de un enlazador activado por maleimida hacia el compuesto biológicamente activo o la nanopartícula que contiene dicho compuesto activo.

[0025] La anexina se administra a un mamífero, especialmente humano, sujeto a una cantidad eficaz en una formulación farmacéuticamente adecuada. Una cantidad eficaz se determina de acuerdo con la condición y estado general, edad, peso corporal, forma de administración, etc., del paciente. Esta puede ser, por ejemplo, entre 0,15 mg y 150 mg por paciente al día, o en particular entre 0,5 y 50 mg por paciente al día o más en particular entre 1 y 20 mg por paciente al día. En caso de administración por vía tópica, la cantidad de dosificación puede ser particularmente, por ejemplo, entre 0,15 y 50, más en particular entre 0,25 y 20, muy especialmente entre 0,5 y 10 mg por paciente al día. En caso de administración sistémica (p. ej., intravenosa), la cantidad de dosificación puede ser particularmente, por ejemplo, entre 0,5 y 200 mg, más en particular entre 1 y 100 mg, muchos especialmente entre 5 y 50 mg por paciente al día. Se prefiere expresar la cantidad de dosificación en mg por kg de peso corporal al día. Así, la cantidad de dosificación es por ejemplo de 0,002 mg/kg a 10 mg/kg al día, o en particular entre 0,01 y 1 mg/kg al día o más particularmente entre 0,02 y 0,4 mg/kg al día. Para la administración sistémica, la cantidad de dosificación preferida es de 0,01 a 5, más preferiblemente de 0,02 a 2,5, de forma más preferible entre 0,05 y 1 mg/kg.

[0026] La formulación farmacéuticamente adecuada generalmente puede ser una formulación adecuada para la administración sistémica (es decir, atópica). Algunas formas adecuadas de administración comprenden inhalación, inyección intravenosa, inyección intrapericárdica, inyección intradérmica, y un parche de fármaco transdérmico.

[0027] La administración intrapericárdica se puede llevar a cabo usando técnicas endoscópicas (toracoscópica o laparoscópica) con incisiones mínimas y control visual local de una inyección a través del pericardio. Como alternativa, la administración intrapericárdica se puede realizar mediante el uso de inyección sin incisión y control visual externo. La administración intrapericárdica se describe, por ejemplo, en el documento WO 2000/44443.

[0028] Las formas de inyección comprenden soluciones acuosas, dispersiones y similares, por ejemplo, suspensiones de nanopartículas lipídicas, que contienen un compuesto de unión de fosfatidilserina en una concentración que varía de 0,1 mg/ml a 50 mg/ml. El medio portador es ventajosamente una solución isoosmolar (o isotónica) que contiene sal fisiológica y/o niveles de azúcar.

[0029] La administración sistémica, incluyendo la intravenosa, se puede llevar a cabo usando una administración

continua (infusión gota a gota) o mediante inyecciones únicas (bolo) o repetidas.

5 [0030] Otra forma de inyección sistémica es a través de un parche del dispositivo transdérmico, permitiendo que el fármaco pase a través de la piel hasta la circulación sanguínea. Se puede combinar la administración transdérmica con la aplicación tópica mediante parches apropiados.

10 [0031] La formulación farmacéuticamente adecuada también puede ser en general una formulación adecuada para la administración tópica. Las formas de administración adecuadas comprenden cremas, pomadas, geles y lociones. Las cremas y las lociones son emulsiones de aceite en agua y contienen emulsionantes. Se pueden formular compuestos de unión de fosfatidilserina en cremas y loción en una concentración que varía de 0,1 mg/ml a 50 mg/ml, especialmente entre 1 y 20 mg/ml. Las emulsiones pueden contener agentes estabilizantes del pH, fragancias, conservantes, antioxidantes, y aditivos de color. Los geles se basan en polímeros hidrofílicos tales como polisacáridos, polímeros acrílicos, oxietileno, oxipropileno y polímeros similares. Los compuestos de unión de fosfatidilserina pueden estar formulados en geles en una concentración que varía de 0,1 mg/ml a 50 mg/ml. Los geles pueden contener agentes estabilizantes de pH, fragancias, conservantes, antioxidantes y aditivos de color.

20 [0032] La invención también se refiere a una composición farmacéutica, en la que el compuesto de unión de fosfatidilserina está formulado con excipientes farmacéuticamente aceptables. Algunos ejemplos de dichos excipientes incluyen agua, cationes, aniones, proteínas estabilizantes, carbohidratos estabilizantes, y agentes quelantes, etc.

25 [0033] La reducción de la formación de cicatrices puede llevarse a cabo como parte de una terapia cosmética, especialmente dónde la cicatriz está presente en zonas expuestas, como la cara. Como alternativa, esto puede efectuarse como parte de la cirugía plástica, o como parte de un post-tratamiento de cirugía plástica, donde la cirugía plástica produce, o tiene el riesgo de dar como resultado, una formación de cicatriz. La forma de administración y dosificaciones pueden ser las mismas para el tratamiento cosmético o cirugía plástica en cuanto al tratamiento terapéutico como se ha descrito anteriormente, aunque la administración tópica se prefiere frecuentemente.

Ejemplo:

30 [0034] Este experimento fue diseñado para estudiar el efecto de la anexina A5 en la infiltración de fibroblastos y la deposición de tejido conjuntivo en la piel que fue deteriorado debido a una incisión con un escalpelo. Este diseño es un modelo general para la cicatrización de una herida y representa procesos fundamentales de cicatrización de una herida como pueden ocurrir en el corazón como consecuencia, por ejemplo, de un infarto de miocardio.

35 [0035] Se anestesió a los ratones usando técnicas estándar. Se hizo una incisión en la piel dorsal con un escalpelo. Se implantó una mini bomba osmótica dorsalmente y subcutáneamente. Las mini bombas osmóticas fueron rellenas bien con una solución de anexina A5 o bien una solución salina. La dosis de administración fue 2,8 mg/kg por día. Se cosió la incisión de la piel y se permitió a los ratones moverse libremente y beber y comer ad libitum.

40 [0036] Dos semanas más tarde, los ratones fueron sacrificados y se tomaron muestras de la piel para hacer análisis histoquímicos. Las muestras fueron fijadas con paraformaldehído y, además, procesadas según técnicas estándar.

45 [0037] Se seccionaron muestras introducidas en parafina y las secciones fueron, además, procesadas según técnicas estándar. Las secciones fueron teñidas con hematoxilina y eosina (H&E) y técnicas de coloración de tejido conjuntivo estándar. Se detectaron fibroblastos en las secciones teñidas de H&E.

50 [0038] Unos análisis histoquímicos revelaron que la anexina A5 reducía la infiltración y la deposición de tejido conjuntivo en la zona de la piel donde se hizo la incisión y posteriormente se cosió en comparación con los ratones que fueron tratados con muestras en blanco. Los análisis también mostraban que la formación de cicatrices se redujo notablemente. La reducción de la formación de cicatrices posiblemente resulta de la infiltración disminuida de fibroblastos y la deposición de tejido conjuntivo reducida.

55 [0039] En este ejemplo, la anexina A5 se aplicó a través de una mini bomba osmótica que libera anexina A5 en el intersticio subcutáneo. La anexina A5 puede aplicarse también de forma tópica mediante el uso de sistemas portadores tales como cremas, lociones y geles, localmente a través de inyecciones subcutáneas y sistémicamente a través de inyecciones intravenosas.

REFERENCIAS

60 [0040]

Nakao et al. patente estadounidense 5,360,789 (noviembre 1,1994)

65 Hiroshi Nakao, Masanao Watanabe y Masahiro MA: A new function of calphobindin I (annexin V) Promotion of both migration and urokinase-type plasminogen activator activity of normal human keratinocytes ; Eur. J. Biochem. (1994) Vol. 223, Págs. 901-908.

Masanao Watanabe, Shoichi Kondo, Ken Mizuno, Wataru Yano, Hiroshi Nakao, Yukio Hattori, Kazuhiro Kimura, y Teruo Nishida; Promotion of Corneal Epithelial Wound Healing In Vitro and In Vivo by Annexin A5 Invest. Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47:1862-1868.

REIVINDICACIONES

1. Anexina para el uso en la reducción de cicatrices durante la cicatrización de heridas.
- 5 2. Anexina para el uso según la reivindicación 1, donde la anexina debe ser administrada sistémicamente.
3. Anexina para el uso según la reivindicación 2, donde la anexina debe ser administrada a través de una inyección intravenosa.
- 10 4. Anexina para el uso según la reivindicación 1, donde la anexina debe ser administrada tópicamente a través de una crema, gel o loción.
5. Anexina para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la anexina es una anexina A5.
- 15 6. Anexina para el uso según la reivindicación 5, donde dicha anexina es una anexina que contiene un único residuo de cisteína en la parte cóncava de la molécula.
7. Anexina para el uso según la reivindicación 6, donde dicha anexina se acopla a una nanopartícula, preferiblemente un liposoma.
- 20 8. Anexina para el uso según la reivindicación 5 o 6, donde dicha anexina se acopla a un agente antiinfeccioso, antiinflamatorio, antimetaloproteinasa matricial, o un agente antiapoptótico, ya sea directamente o a través de una nanopartícula.
- 25 9. Anexina para el uso según la reivindicación 8, donde dicho antiinfeccioso pertenece a la clase de los antibióticos, dicho antiinflamatorio pertenece a la clase de los esteroides, o dicha antimetaloproteinasa matricial pertenece a la clase de compuestos químicos con un peso molar de 150-750 Da.
- 30 10. Anexina para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la anexina debe ser administrada en una dosis diaria entre 0,002 y 10 mg/kg de peso corporal del paciente al día.
11. Anexina para el uso según la reivindicación 1, donde dicha cicatrización de herida es la cicatrización de un traumatismo de corazón.
- 35 12. Anexina para el uso en la prevención, inhibición o, de otra manera, reducción de la fibrosis en el corazón de un mamífero.
13. Anexina para el uso según la reivindicación 12, donde la anexina debe ser administrada a través de una inyección intravenosa, una inyección intradérmica o una inyección intrapericárdica.
- 40 14. Anexina para el uso según la reivindicación 12, donde el compuesto debe ser administrado a un mamífero que sufra un infarto de miocardio.
- 45 15. Anexina para el uso según la reivindicación 13 o 14, donde el compuesto debe ser administrado a un mamífero como parte de un tratamiento para reducir la posibilidad de desarrollar un colapso cardíaco.
16. Anexina para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para el uso como parte de un procedimiento de intervención cardiovascular.
- 50 17. Anexina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para el uso como parte de la cirugía plástica.