

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 068**

51 Int. Cl.:

A61K 38/18 (2006.01)

A61K 35/407 (2015.01)

A61K 35/12 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2004 E 10005293 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2233150**

54 Título: **Eritropoyetina para uso en el tratamiento de heridas o el trasplante de células**

30 Prioridad:

30.12.2003 DE 10361813

30.12.2003 EP 03029961

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

17.03.2017

73 Titular/es:

BADER, AUGUSTINUS (100.0%)
Krankenhausstrasse 7
04668 Parthenstein / OT Klinga, DE

72 Inventor/es:

BADER, AUGUSTINUS

74 Agente/Representante:

ILLESCAS TABOADA, Manuel

Observaciones:

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

ES 2 606 068 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

Eritropoyetina para uso en el tratamiento de heridas o el trasplante de células

- 5 La presente solicitud es una solicitud divisional de la patente EP 1 699 915 B1 y se refiere a un método para inducir el crecimiento estructural de tejido con ayuda de factores de crecimiento, en particular de eritropoyetina (EPO).

10 En la ontogénesis, se expresan factores de crecimiento que son capaces de desencadenar procesos estructurales fundamentales, que son numerosos con respecto al recuento celular, para el desarrollo de un tejido. Sin embargo, durante el crecimiento y en el organismo adulto, la capacidad de desarrollar o - en el caso del daño tisular - de regenerar tejido, estructural y funcionalmente intacto, se pierde sustancialmente. Se cree que la reducción de la expresión de factores de crecimiento, que por sí mismos controlan la expresión de proteínas necesarias para el desarrollo de tejido, es responsable de esta reducción de la capacidad de regeneración.

15 Por lo tanto, el reemplazo de la masa del órgano por proliferación celular por sí solo no representa una base adecuada para la terapia de un paciente que tiene un daño orgánico considerable. Por lo tanto, se conocen diversos enfoques para la inducción del crecimiento estructural - es decir, para el crecimiento creador de forma - de tejidos, pero ninguno ha dado como resultado un éxito satisfactorio. Sin embargo, el crecimiento celular estructural de este tipo podría tener una importancia considerable, especialmente para procesos terapéuticos o biotecnológicos.

20 Las publicaciones más recientes indican que las citoquinas hematopoyéticas, tales como eritropoyetina (EPO), en realidad pueden ser eficaces para la regeneración de tejido.

25 Por lo tanto, Haaron *et al.*, (2003, Am. J. Pathol., 163 (3), pp. 993-1000) describen una nueva acción de la eritropoyetina (EPO). Por consiguiente, se desvela la acción de EPO en la curación de heridas en experimentos con animales, en particular en la curación de heridas inducida por fibrina (cámara de fibrina Z), de acuerdo con la administración local y exógena de EPO, inyectada en una cámara llena de fibrina, da como resultado una formación significativa de tejido de granulación con aumento de la angiogénesis.

30 Buemi *et al.*, (2002, Acta Dermato-Venereologica, 82 (6), pp. 411-417) desvelan la capacidad de la EPO para acelerar los procesos de curación de heridas y muestran que la administración subcutánea de EPO en ratas con colgajos cutáneos isquémicos da como resultado una formación más rápida de tejido de granulación y un aumento de la revascularización de los colgajos cutáneos isquémicos.

35 Las afirmaciones en los dos documentos mencionados se basan en resultados de experimentos que se realizaron más o menos en condiciones artificiales. Sin embargo, ambos grupos de autores no desvelan que la formación de tejido de granulación observada en condiciones *in vivo* reales de una lesión en la administración de EPO, también podría ejercer un efecto de formación de estructura tisular que por último podría contribuir a la curación de heridas deseada sin cicatrices (sin tejido de granulación).

40 Por lo tanto, el objeto de la presente invención es proporcionar un método que induzca la inducción del crecimiento esencialmente estructural de un tejido. Preferentemente, este crecimiento debería dar como resultado una capacidad esencialmente funcional y estructural del tejido en cuestión para funcionar, en particular, en el caso de la curación de heridas en relación con quemaduras y escaldaduras.

45 De forma sorprendente, se ha encontrado que la administración de los factores de crecimiento hematopoyético tales como la EPO, inicia no solo la multiplicación de las células, sino también el crecimiento estructural. Este crecimiento comienza, en particular, en tejidos previamente traumatizados. Por lo tanto, el crecimiento inducido da como resultado *in vivo* la regeneración del tejido en el sentido verdadero, es decir, no solo se produce crecimiento
50 proliferativo, sino también crecimiento diferenciado, dirigido para el aumento de estructuras complejas.

La invención se refiere a la eritropoyetina (EPO) para su uso en la curación de heridas sin formación de cicatrices después de lesiones por quemadura usando un injerto de piel.

- 55 La invención se refiere adicionalmente a la eritropoyetina (EPO) para uso sistémico o tópico, en la regeneración de tejido traumatizado por quemaduras o escaldaduras usando un injerto, implante o material de soporte.

60 En su núcleo, el uso de factores de crecimiento hematopoyético para la regeneración de tejidos se basa esencialmente en dos efectos desconocidos de la EPO hasta ahora, siendo en primer lugar la estimulación del crecimiento estructural de forma sincronizada y coordinada de diversos tipos de células entre unas y otras y entre sí (tal como, por ejemplo, fibroblastos, células del músculo liso con células endoteliales en el área vascular en conjunto con la reconstrucción de la arquitectura de un vaso completo, teniendo en cuenta la matriz extracelular (colágeno, elastina, fibronectina, entactina)) y terminación del tejido parenquimático real. Además de la formación de un árbol vascular real y la interconexión del mismo, la regeneración tisular en el sentido de *restitutio ad integrum* se induce de
65 este modo de acuerdo con la invención.

Como ya se ha indicado, la acción de los factores de crecimiento hematopoyéticos comienza, en particular, en tejidos y células traumatizados. En este documento, el término traumatismo se define como el proceso opuesto al de histogénesis (formación de tejido). En consecuencia, un traumatismo es un proceso que contrarresta la histogénesis como un proceso de formación de tejido en el organismo del individuo en las localizaciones afectadas, o niega el resultado de la histogénesis. El traumatismo, como daño tisular, se puede desencadenar por una multiplicidad de sucesos, por ejemplo, por lesiones, por inflamación o por enfermedades autoinmunes con daño propio. Este daño o destrucción tisular desencadena a su vez una multiplicidad de reacciones, por ejemplo, la activación de macrófagos, mastocitos y células inmunocompetentes, que secretan agentes quimiotácticos, vasoactivos y promotores de la curación de heridas y de este modo, regulan los mecanismos sistémicos y regioselectivos.

Las ventajas del uso de factores de crecimiento hematopoyético, en particular EPO, se extienden a la regeneración de tejidos de los cuatro tipos básicos de tejido, a saber; tejido conectivo, tejido muscular, tejido epitelial y tejido nervioso. Estos tejidos se obtienen de forma ontogenética a partir del mesodermo (tejido conectivo, músculo, endotelio (como forma particular del epitelio)), el endodermo (el epitelio que reviste el tracto gastrointestinal) o el ectodermo (tejido nervioso). En el pasado se ha demostrado que el receptor de la EPO se expresa tanto en células de origen mesodérmico como endodérmico y en células neuronales. En estos tejidos, el uso de EPO da como resultado el reclutamiento local de la población precursora específica de los tejidos (células madre), la migración de las células y la diferenciación o transdiferenciación de las células en células parenquimáticas y estructurales. Antes y durante esta formación de tejido, las células se multiplican debido a la administración de EPO.

En el uso del método, la regeneración del órgano previamente dañado para dar un tejido parenquimático completo se puede conseguir con células endoteliales. Con la formación adicional de un árbol vascular, es posible de este modo, la regeneración tisular es posible de acuerdo con la invención, *restitutio ad integrum*.

Una ventaja en particular del método es, por lo tanto, que no solo se estimula la microcapilarización del tejido regenerador a través de la formación de brotes endoteliales, sino que también se estimula la regeneración parenquimática y la formación de estructuras de pared. Solo esto da como resultado el efecto deseado de un crecimiento tridimensional coordinado para el aumento de un órgano funcional.

Por lo tanto, el uso se basa en un efecto de la EPO que va mucho más allá del efecto de EPO conocido hasta la fecha como factor angiogénico en la multiplicación de células endoteliales (Journal of Nephrology 2002 15, 97 a 103). Dado que las estructuras microvasculares, tales como capilares y sinusoides, consisten simplemente en un revestimiento de células endoteliales y no tienen su propia estructura de pared, sin embargo, hasta la fecha solamente ha sido posible especular, basándose en la acción angiogénica de la EPO, si bien la EPO también podría tener una cierta importancia en la neovascularización y en la curación de heridas (Journal of Nephrology 2002 15, 97 a 103). Sin embargo, esta especulación no se ha corroborado hasta ahora. Por lo tanto, en la actualidad es tanto más importante que se haya encontrado, por primera vez, evidencia de la acción de la EPO sobre el crecimiento sincronizado y coordinado de los propios vasos, es decir, que incluye la formación de estructuras de pared y regeneración parenquimática. Una ventaja adicional del método, consiste en que el crecimiento estructural no requiere necesariamente una estructura tridimensional orgánica o inorgánica especificada previamente como punto de partida, sino que en su lugar se crea mucho más fácilmente una estructura (parte) del órgano *de novo*. De este modo, la administración del factor de crecimiento hematopoyético puede inducir una autorregeneración significativamente acelerada del tejido dañado, lo cual es de gran importancia en la práctica clínico-terapéutica.

En una realización particularmente ventajosa, los factores de crecimiento hematopoyético mencionados se usan para inducir la regeneración de un tejido que tiene regiones dañadas de forma traumática. En estas secciones de tejido, no sólo se puede cerrar la herida y por lo tanto estimularse por la formación de un tejido de granulación con inicio de angiogénesis, sino también la neoformación de la estructura tridimensional específica de tejido de la matriz extracelular, por ejemplo, de colágeno, elastina, fibronectina o entactina.

De acuerdo con la invención, se hace uso de EPO que estimula *in vivo* la formación de eritrocitos y la división y diferenciación celular de células precursoras de eritrocitos. La EPO se puede aislar de la orina o, como alternativa, se puede preparar con métodos recombinantes. El documento WO 86/03520 se refiere a la preparación de una EPO humana recombinante. Además, los documentos EP 0 148 605, EP 0 205 564, EP 0 209 539, EP 0 267 678 o EP 0 411 678 se refieren a EPO. También se conocen derivados de EPO nativa o recombinante.

De este modo, por ejemplo, se conoce un derivado de EPO (EP 0 640 619 B1) que tiene sitios de glicosilación adicionales y, por lo tanto, una proporción más elevada de carbohidratos con 22 restos de ácido siálico. La ventaja de esta modificación consiste en que la semivida de la EPO en plasma aumenta con una proporción de ácido siálico incrementada, ya que solo una EPO no sializada es capaz de unirse al receptor de galactosa del hígado que está implicado en la degradación de la EPO. Aunque este derivado de EPO - conocido con la abreviatura NESP (*nueva proteína estimulante de la eritropoyesis* o darbepoyetina) - tiene una secuencia de aminoácidos que se modifica en cinco posiciones en comparación con la EPO recombinante, se corresponde esencialmente, sin embargo, en su efecto en la estimulación de la formación de eritrocitos con la EPO nativa o recombinante (Fisher, J.W.: Erythropoietin: Physiology and Pharmacology Update. Erythropoietin 2003, 1-14). El documento EP 0 640 619 B1 se incorpora en su alcance completo a modo de referencia con respecto a la estructura y preparación de NESP. La

NESP, de forma ventajosa, también se puede conjugar químicamente con polietilenglicol (PEG) para prolongar adicionalmente la semivida *in vivo* sin un consiguiente cambio en la actividad biológica. A partir del documento WO 01/76640 se conoce una NESP modificada de esta manera, que se incorpora en el presente documento en su alcance completo a modo de referencia con respecto a la estructura y preparación de este derivado de EPO. Del mismo modo, el documento WO 02/49673 A2 y el documento WO 01/02017 A2 describen derivados pegilados de EPO que, además de prolongar la semivida en plasma, también presentan una eficacia clínica más elevada. Con este fin, en la secuencia de aminoácidos de EPO se introducen de 1 a 6 sitios de glicosilación adicionales, por ejemplo, por mutagénesis dirigida. Este derivado también se puede usar.

La EPO se puede usar de acuerdo con la invención tanto en su forma humana y también en su forma no humana.

Las concentraciones individuales de los factores de crecimiento en solución pueden ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 ng/ml, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 ng/ml, en particular de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 ng/ml. Sin embargo, en el caso de revestimientos locales (administración tópica), las concentraciones de los factores de crecimiento también pueden ser un múltiplo de las mismas.

De forma ventajosa, los factores de crecimiento hematopoyéticos también se pueden usar para el cultivo de cultivos tisulares *in vitro*. Con esta finalidad, las células se cultivan en aparatos y se usan métodos que son particularmente adecuados para el tejido, por ejemplo, en una malla que tiene una estructura de malla de intersección con un tamaño de 500 µm

En particular *in vitro*, las combinaciones de EPO con GH son ventajosas. En particular, es posible usar sistemas de bombeo controlados sin contacto, de forma automática o de forma manual, que consisten en, por ejemplo, en bombas de pistón o que generan chorros dirigidos por vía magnética o mediante compresión de tubos con aire comprimido. En presencia de células endoteliales, la tensión de cizallamiento en un biorreactor perfundido puede causar una confluencia espontánea de las células endoteliales en las superficies de los agregados, lo que puede ser ventajoso para el uso adicional.

Los materiales adecuados en los que se integran, por ejemplo, formas estructuradas o espacios que facilitan una estructura de crecimiento o ampliación *in situ* y que son conocidos por la persona experta en la materia son adecuados para la encapsulación. Como alternativa, las cápsulas se pueden omitir y se puede conseguir la endotelialización y, por lo tanto, la hemocompatibilidad óptima, por ejemplo, en presencia de células endoteliales.

La administración de EPO, ya sea sola o, en el caso de defectos estructurales relativamente grandes, también en combinación con materiales de armazón, da como resultado una sustitución del tejido biológico. Estos materiales de soporte se pueden colonizar previamente *in vitro* o por vía extracorpórea, se pueden modificar por vía biológica (biodegradables) y en el caso ideal, pueden ser lo más similares posible a la estructura a sustituir en términos micro y macroestructurales y bioquímicos. La cercanía o identidad bioquímica incluye la reconstrucción de la composición *in vivo* con colágenos y proteínas de la matriz (elastina, fibronectina y todos los componentes de la matriz del cuerpo en la extensión específica del tejido, tal como se sabe).

Las células madre se pueden obtener a partir de las diversas fuentes presentes en el cuerpo del paciente: médula ósea, sangre periférica, tejido graso, el propio tejido, sangre o tejido del cordón umbilical. Las células madre alogénicas se pueden obtener de la manera correspondiente, pero tienen desventajas inmunológicas. Se pueden usar células embrionarias no humanas de embrión, pero tienen las desventajas correspondientes.

En una realización particularmente preferente, el proceso de crecimiento estructurado de las células cultivadas se puede inducir por una matriz revestida con los factores de crecimiento. Con este fin, la matriz se puede tratar de forma secuencial con uno o más de dichos factores de crecimiento.

En el caso de una matriz biológica, es normalmente un implante (endoprótesis vascular, parche o catéter), un injerto (por ejemplo, injerto de piel), un material de soporte para el crecimiento de las células, por ejemplo, un material denominado de liberación lenta (por ejemplo, un hidrogel a base de fibrina y/o polímeros, tales como, por ejemplo, polilactida o polihidroxialcanoato, y/o alginatos), un material de reemplazo óseo (por ejemplo, fosfato tricálcico), un tejido acelularizado o no acelularizado autólogo o xenólogo, alogénico, (por ejemplo, válvula cardíaca, válvula venosa, válvula arterial, piel, vaso, aorta, tendón, córnea, cartílago, hueso, tráquea, nervio, menisco, disco intervertebral, uréter, uretra o vejiga (véanse, por ejemplo, los documentos EP 0 989 867 o EP 1 172 120)), o una matriz (por ejemplo, una laminina, una matriz de colágeno IV y/o matrigel) o preferentemente una capa alimentadora, tal como, por ejemplo, capa alimentadora de colágeno I, 3T3 y/o MRC-5, o un tejido de colágeno. De forma ventajosa, la matriz biológica se coloniza previamente con células específicas de tejido, células precursoras, células de médula ósea, sangre periférica, tejido graso y/o tejido fibrilar, por ejemplo, con células precursoras adultas de la médula ósea. La colonización previa da como resultado que el proceso de regeneración comience ya *in vitro* para que el tiempo de regeneración *in vivo* se acorte después del implante de la matriz en el cuerpo. Las matrices usadas también se pueden activar previamente. La activación de la matriz o de la estructura de soporte biológicas se puede realizar, por ejemplo, por medio de ionización por plasma, por ejemplo, usando peróxido de hidrógeno, o mediante

activación por láser. Como alternativa, se puede realizar un revestimiento con una capa de (bio)polímero biodegradable que contiene dicho el factor o factores de crecimiento mencionados. Para este fin son adecuados, por ejemplo, fibrina, plasma, sangre, colágeno y/o polilactidas.

- 5 El método es particularmente adecuado para células adultas, es decir, células diferenciadas principalmente, que ya no tienen un fenotipo embrionario o fetal. Es particularmente adecuado para células adultas humanas, por ejemplo, para células precursoras adultas, células específicas de tejido, preferentemente osteoblastos, fibroblastos, hepatocitos y/o células de músculo liso.
- 10 Además del cese o reducción del suministro de los factores de crecimiento descritos con respecto al cultivo, la somatostatina y/o TGF beta y/o prostaglandinas también son adecuados para la terminación de procesos de crecimiento. Es particularmente ventajoso usar el método por vía local *in vivo*. Con este fin, los factores de crecimiento se pueden aplicar, por ejemplo, a la superficie de resección de un órgano (por ejemplo, de un hígado). Se pueden administrar por vía tópica o alternativamente por vía local o por vía sistémica a través de la ayuda de un catéter. Del mismo modo, es posible inyectar los factores de crecimiento (por ejemplo, para la estimulación de la regeneración del cartílago) directamente en el tejido o en la articulación en cuestión. Por lo tanto, los factores de crecimiento pueden actuar directamente en la formación de una nueva estructura de cartílago a través del fluido sinovial.
- 15 En una realización en particular, se pueden administrar uno o más de los siguientes factores de crecimiento además de los factores de crecimiento hematopoyético: "factor de crecimiento transformante beta" (TGF beta), prostaglandinas, estimulante de granulocitos (macrófagos) (G(M)-CSF), "hormona liberadora de la hormona del crecimiento" (GHRH), "hormona liberadora de tirotropina" (TRH), "hormona liberadora de gonadotropina" (GnRH), "hormona liberadora de corticotropina" (CRH), dopamina, "hormona antidiurética" (ADH), oxitocina, prolactina, adrenocorticotropina, tropina de células beta, lutotropina y/o vasopresina, o además de uno o más factores de regeneración nerviosa, preferentemente "factor de crecimiento nervioso" (NGF) y/o uno o más factores de regeneración vascular, preferentemente "factor de crecimiento endotelial vascular" (VEGF) y/o "factor de crecimiento derivado de plaquetas" (PDGF).
- 20 Los factores de crecimiento hematopoyético se pueden administrar por vía parenteral como microesferas inyectables, partículas erosionables, compuestos poliméricos (con polipéptido, ácido poliglicólico), liposomas y partículas pequeñas. También son posibles dispositivos de suministro de fármacos inyectables o implantables. Las sustancias también se pueden inhalar, inyectar por vía subcutánea o intramuscular o - para aplicación tópica - se pueden administrar como parche cutáneo. De forma simultánea, las sustancias que consiguen hiperemia local y por lo tanto aumentan la permeabilidad de la piel (por ejemplo, veneno de abeja) se pueden mezclar con los parches. Las estructuras hiperiónicas con y sin acoplamiento de EPO directo o revestimiento de las sales, se pueden transportar mejor a través de las barreras de la piel y se pueden conectar a las estructuras de ionización preferentemente positiva. También es posible la ionización negativa. Los factores se pueden usar con aceite de almendras o aceite de yoyoba para mejorar el transporte a través de las membranas mucosas en el área del
- 25 intestino o de la piel. Es posible la combinación con polietilenglicol (PEG) para superar las barreras de transporte (mucosa en la boca, estómago, intestino, membranas mucosas, córnea). Se sabe que se pueden preparar preparaciones mixtas a partir de proteínas. Son posibles suspensiones, emulsiones en gel, compuestos sólidos, polvos deshidrogenados o liofilizados. Los factores de crecimiento se pueden absorber en partículas o estar encapsulados.
- 30 Puede ser particularmente ventajoso usar células madre (precursoras en el sentido real) junto con EPO para la regeneración de tejidos con el fin de acelerar de forma significativa el reclutamiento de las células de tejido de los cuatro tipos de tejidos básicos para el proceso de regeneración. La EPO y los otros factores mencionados se pueden administrar mezclados con las células madre y, por ejemplo, adhesivo de fibrina como matriz de soporte. Si fuera necesario, la matriz de soporte se puede omitir o sustituir con una matriz de soporte más fuertemente preestructurada y conformada. Los factores también se pueden administrar por vía sistémica o por vía tópica sin ninguna matriz de soporte biológico, por ejemplo, solo en suspensión acuosa.
- 35 La administración de EPO mejora esta regeneración tisular mediante la formación específica de tejido de las células madre y la diferenciación después de la multiplicación e integración, y coordina el crecimiento con respecto a los tipos de tejidos básicos.

La EPO se emplea como sigue a continuación:

- 60 Los procesos reparadores después de quemaduras, traumatismos, escaldaduras, lesiones mecánicas o inflamaciones en la región de la piel son muy variados. La administración de EPO permite conseguir una regeneración con y sin estructuras de sustitución estructurales.
- 65 La EPO puede intervenir en forma de modelación, en particular en el caso de enfermedades crónicas, alteraciones en la perfusión, úlceras diabéticas, también en fenómenos de naturaleza inmunológica. En términos histológicos, se produce la modificación de una epidermis, dermis e hipodermis normales, que consigue la vascularización

correspondiente con las macroestructuras. En las palmas y plantas de los pies, se produce la formación del estrato basal, el estrato granuloso, el estrato lúcido, el estrato cónico. En la dermis y en el exterior, se produce la formación de la papila dérmica. En la epidermis (superficie interior) se modifican los correspondientes hoyuelos de la epidermis. Además, también se apoyan los apéndices y la formación de los mismos a partir de precursores. Hasta la fecha, un problema en la ingeniería de tejidos era la conexión de la reparación estructural a la formación de apéndices cutáneos en la región de la piel.

La administración de EP permite que se consigan procesos de interacción en la región del sistema de melanocitos humanos. Se tienen en cuenta los procesos fisiológicos de retroacoplamiento entre los ojos, meninges y la formación de la pigmentación, ya que no son conexiones celulares aisladas sino productos de regeneración habituales de órganos. Los procesos reparadores de la porción dérmica incluyen estructuras musculares (músculo erector de los pelos), estructuras táctiles, la vaina externa de la raíz del cabello y la vaina interna de la raíz y también la estructura del bulbo piloso. Bajo ciertas circunstancias, esto se proyecta hacia el tejido adiposo. En el caso de los folículos capilares y del pelo, se forman las vainas de la raíz del tejido, que incluyen una importante estructura funcional en la regeneración. A partir de los mismos se forman la membrana vítrea, vaina externa de la raíz, la vaina interna de la raíz y por último el pelo. Se pueden apoyar procesos similares y efectuar en el área de la regeneración de las uñas. Las glándulas sudoríparas también se forman dentro de la estructura del tejido. Las estructuras de la red perifolicular, redes, redes subcapilares y arteriales, redes venosas terminales se modifican en las estructuras cutáneas.

A modo de ejemplo, en el tratamiento de 8 pacientes con lesiones por quemadura, el sitio donante del injerto de piel se curó un 50 % más rápidamente en un caso específico en el caso de la administración de EPO. Las heridas por quemadura de segundo grado (grado 2B) en la cara se curaban sin la formación de cicatrices si se administraba EPO a los pacientes. Sin la administración de EPO, tales heridas cicatrizaban con formación de cicatrices.

En el presente documento también se describen las siguientes materias:

- Uso de factores de crecimiento hematopoyético, en particular eritropoyetina (EPO) o derivados, análogos o partes de los mismos, para la preparación de un medicamento para estimular la regeneración estructural de, en particular, tejido traumatizado, en particular en el caso de quemaduras y escaldaduras, en el que el dominio de unión a receptor de los factores de crecimiento o derivados o análogos de los mismos está implicado preferentemente.
- Un uso correspondiente con la participación adicional de los siguientes factores: somatostatina, factor neurotrópico ciliar (CNTF), factor de crecimiento transformante beta (TGF beta), prostaglandinas, factor estimulante de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de granulocitos (G-CSF), hormona liberadora de hormona de crecimiento (GH-RH), dopamina, hormona antidiurética (ADH), oxitocina, prolactina, adrenocorticotropina, tropina de células beta, lutotropina, vasopresina, factores de regeneración nerviosa, preferentemente factor de crecimiento nervioso (NGF), factores de regeneración vascular, preferentemente factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).
- Un uso correspondiente en presencia de células endoteliales.
- Un uso análogo en el que la regeneración del tejido está dirigida de forma local.
- Un uso correspondiente en el que el medicamento que contiene EPO se administra por vía tópica y/o por vía sistémica.
- Un uso de EPO descrito hasta ahora, en el que el proceso de crecimiento está apoyado por una estructura de soporte, en el que la estructura de soporte se trata con el factor de crecimiento.
- Un uso de EPO descrito hasta ahora, en el que un implante, un injerto o un material de soporte se usa como estructura de soporte para el crecimiento de las células.
- Un uso de EPO descrito hasta ahora, en el que la estructura de soporte se ha colonizado previamente con células, preferentemente células específicas de tejido, células precursoras, células de médula ósea, sangre periférica, tejido graso o tejido fibrilar o se ha preparado para colonización *in vivo* o remodelación inductora *in vitro*.
- Un uso de EPO descrito hasta ahora, en el que la estructura de soporte se reviste con al menos uno de los factores de crecimiento, derivados, análogos o partes de los mismos, en el que preferentemente se coloniza previamente *in vitro* con células, preferentemente células específicas de tejido, células precursoras, células de médula ósea, sangre periférica, o tejido fibrilar.
- Un uso de EPO descrito hasta ahora en el que el proceso de crecimiento está apoyado por la administración de células madre de la médula ósea, sangre, tejido, tejido graso, tejido o sangre del cordón umbilical.

REIVINDICACIONES

- 5
1. Eritropoyetina (EPO) para uso en la curación de heridas sin formación de cicatrices después de lesiones por quemadura usando un injerto de piel.
- 10
2. Eritropoyetina (EPO) para uso sistémico o tópico en la regeneración de tejido traumatizado por quemaduras o escaldaduras usando un injerto, un implante o un material de soporte.
3. Eritropoyetina (EPO) para uso tópico de acuerdo con la reivindicación 2.
- 15
4. Eritropoyetina (EPO) para uso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3 en lesiones por quemadura usando un injerto de piel.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La lista de referencias citadas por el solicitante es, únicamente, para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha tenido gran cuidado al compilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- EP 1699915 B1 [0001]
- WO 8603520 A [0019]
- EP 0148605 A [0019]
- EP 0205564 A [0019]
- EP 0209539 A [0019]
- EP 0267678 A [0019]
- EP 0411678 A [0019]
- EP 0640619 B1 [0020]
- WO 0176640 A [0020]
- WO 0249673 A2 [0020]
- WO 0102017 A2 [0020]
- EP 0989867 A [0029]
- EP 1172120 A [0029]

10

Literatura no patente citada en la descripción

- HAARON et al. *Am. J. Pathol.*, 2003, vol. 163 (3), 993-1000 [0005]
- BUEMI et al. *Acta Dermato-Venereologica*, 2002, vol. 82 (6), 411-417 [0006]
- *Journal of Nephrology*, 2002, vol. 15, 97-103 [0017]
- FISHER, J.W. Erythropoietin: Physiology and Pharmacology Update. *Erythropoietin*, 2003, 1-14 [0020]