

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 898**

51 Int. Cl.:

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

A61K 38/12 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2013 PCT/JP2013/060460**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014 WO14010281**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2013 E 13816538 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2870971**

54 Título: **Medicamento para la prevención/tratamiento de enfermedades oculares**

30 Prioridad:

09.07.2012 JP 2012153729

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

05.07.2017

73 Titular/es:

**JAPAN BIOPRODUCTS CO., LTD. (50.0%)
44-4 Tomigaya 1-chome Shibuya-ku
Tokyo 151-0063, JP y
THE DOSHISHA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KAKU TAIICHI;
KADOTA YOSHIHARU;
YAMAGUCHI SHUMPEI;
NAKAMURA TAKAHIRO y
AKITSU MASASHI**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 621 898 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

Medicamento para la prevención/tratamiento de enfermedades oculares

5 Campo técnico

[0001] La presente invención se refiere a un medicamento para prevenir o tratar una enfermedad ocular. La presente invención se refiere en particular a un medicamento para prevenir o tratar la sequedad ocular y un estimulador de la secreción de mucina.

10

Estado de la técnica

[0002] La sequedad ocular es una enfermedad crónica, provocada por varios factores, del fluido lagrimal y del epitelio corneal/conjuntival y es una enfermedad ocular que va acompañada de incomodidad y alteración ocular.

15

Se estima que el número de pacientes de sequedad ocular en Japón es de 20 millones. Los ejemplos de un medicamento para tratar la sequedad ocular se limitan al colirio de hialuronato sódico y/o a la administración de fluido lagrimal artificial, pero un medicamento que comprende diquafosol sodio o rebamipida como principio activo y que tiene una acción de estimular la secreción de mucina de un tejido conjuntival está disponible en el mercado.

20

Entre las mucinas, Muc5ac es una proteína que se secreta desde las células caliciformes de un tejido conjuntival ocular y que es un componente importante que constituye el fluido lagrimal. Una disminución en la cantidad de mucina es uno de los factores que provocan la sequedad ocular.

[0003] Por otro lado, la ciclo-trans-4-L-hidroxi prolinil-L-serina es un derivado de la hidroxiprolina, y se conoce por tener acciones de proliferación celular y de protección celular (Literatura de patentes 1) y por ser eficaz en la prevención o el tratamiento enfermedades alérgicas e inflamatorias (Literaturas de patentes 2 y 3).

25

Lista de citas**30 Literatura de patentes**

[0004]

[Literatura de patente 1] Patente japonesa nº 3969831

35

[Literatura de patente 2] Patente japonesa nº 4253161

[Literatura de patente 3] Patente japonesa nº 4601118

40 Resumen de la invención**Problema técnico**

[0005] Es un objeto de la presente invención proporcionar un medicamento nuevo para prevenir o tratar una enfermedad ocular, en particular proporcionar un medicamento para prevenir o tratar la sequedad ocular, y especialmente proporcionar un medicamento para prevenir o tratar la sequedad ocular que tiene una acción de estimulación de la secreción de mucina y una acción de estimulación de la reparación del daño al tejido ocular provocado por la sequedad ocular.

45

50 Solución al problema

[0006] Los presentes inventores han descubierto que la ciclo-trans-4-L-hidroxi prolinil-L-serina (de ahora en adelante, también denominada Compuesto 1) mejora la secreción de mucina de una manera dependiente de la concentración.

55

La acción estimuladora de la secreción de mucina del Compuesto 1 difiere totalmente de las acciones conocidas del Compuesto 1, y dicha acción es un resultado inesperado.

[0007] Los presentes inventores han descubierto, además, que el Compuesto 1 también estimula la reparación del daño en el tejido ocular provocado por la sequedad ocular. Aunque la literatura de patente 1 divulga que el Compuesto 1 es útil para la reparación y regeneración de tejidos, la literatura de patente 1 sólo describe una acción de protección del hígado y no menciona nada acerca de la reparación de tejido ocular.

60

El hígado y los ojos son tejidos totalmente diferentes y sus mecanismos de reparación/regeneración también son totalmente diferentes. Por lo tanto, la acción del Compuesto 1 en la estimulación de la reparación del daño en el tejido ocular provocado por la sequedad ocular es un efecto inesperado.

65

[0008] Vistas las conclusiones anteriores, los presentes inventores han completado la presente invención.

Específicamente, la presente invención proporciona un medicamento para prevenir o tratar la sequedad ocular que comprende el Compuesto 1 como principio activo. En particular, la presente invención proporciona un medicamento para prevenir o tratar la sequedad ocular que comprende el Compuesto 1 como principio activo, donde la sequedad ocular es provocada por una disminución en una cantidad de mucina. El medicamento para prevenir o tratar la sequedad ocular según la presente invención también estimula la reparación de daño en el tejido ocular provocado por la sequedad ocular.

[0009] La presente invención también proporciona un estimulador de secreción de mucina que comprende el Compuesto 1 como principio activo.

[0010] La presente invención también proporciona los siguientes aspectos

- (1) ciclo-trans-4-L-hidroxi-prolil-L-serina para usar en la prevención o tratamiento de la sequedad ocular;
- (2) ciclo-trans-4-L-hidroxi-prolil-L-serina para usar en la prevención o tratamiento de la sequedad ocular provocada por una disminución en una cantidad de mucina;
- (3) ciclo-trans-4-L-hidroxi-prolil-L-serina para usar para la estimulación de la secreción de mucina;
- (4) ciclo-trans-4-L-hidroxi-prolil-L-serina para usar en la estimulación de la reparación de daño en el tejido ocular provocado por la sequedad ocular;

Efectos beneficiosos de invención

[0011] La presente invención proporciona un medicamento nuevo para prevenir o tratar una enfermedad ocular, y en particular, proporciona un medicamento para prevenir o tratar la sequedad ocular, un medicamento para prevenir o tratar la sequedad ocular provocada por una disminución en una cantidad de mucina, y un medicamento para prevenir o tratar la sequedad ocular que estimula la reparación de daño en el tejido ocular provocado por la sequedad ocular y un estimulador de la secreción de mucina.

Breve descripción de los dibujos

[0012]

La Figura 1 muestra gráficos que ilustran una cantidad de Muc5ac en un sobrenadante de cultivo de un tejido conjuntival en presencia o ausencia del Compuesto 1. Después de que el tejido se hubo cultivado durante un tiempo indicado en una solución salina equilibrada de Hank (de ahora en adelante, también denominada una HBSS) con una concentración indicada del Compuesto 1, el sobrenadante del cultivo fue recogido y la cantidad de Muc5ac fue cuantificada mediante ELISA.

La Figura 2 es un gráfico que muestra la dependencia de la concentración del Compuesto 1 respecto a una cantidad de Muc5ac en un sobrenadante de cultivo de un tejido conjuntival. Después de que el tejido se hubo cultivado durante 6 horas en una HBSS con una concentración indicada del Compuesto 1, el sobrenadante del cultivo fue recogido y la cantidad de Muc5ac fue cuantificada mediante ELISA.

La Figura 3 es un gráfico que muestra una evolución temporal de un efecto de cicatrización de una herida del Compuesto 1 en un tejido epitelial corneal. Los asteriscos indican una diferencia significativa ($p < 0,01$).

La Figura 4 muestra gráficos que ilustran un efecto del Compuesto 1 en la estimulación de la secreción de Muc5ac *in vivo*.

La Figura 4(a) muestra los resultados de la cuantificación de Muc5ac segregada en un sobrenadante de cultivo mediante ELISA. El término "total" significa una cantidad total de Muc5ac que se cuantificó de 0 a 1,5 horas y de 1,5 a 3 horas.

La Figura 4(b) muestra los resultados de la cuantificación de una cantidad de proteína Muc5ac en un tejido conjuntival.

La Figura 5 muestra los resultados de una tinción PAS que demuestran un efecto del Compuesto 1 para estimular la secreción de Muc5ac *in vivo*.

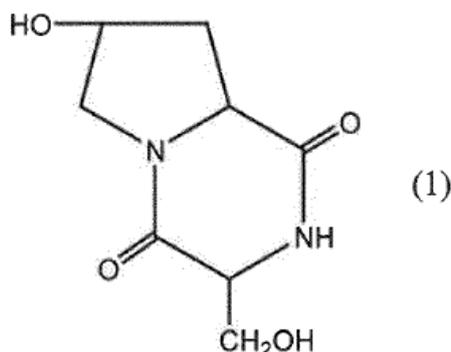
Descripción de formas de realización

[0013] A continuación, se describen en detalle formas de realización preferibles de la presente invención.

La presente invención, sin embargo, no se limita a estas formas de realización.

[0014] La presente invención proporciona un medicamento para prevenir o tratar la sequedad ocular que comprende el Compuesto 1 como un principio activo. La administración del medicamento para prevenir o tratar la sequedad ocular puede reducir la probabilidad de que ojos normales padezcan sequedad ocular y puede reducir un síntoma de un paciente que padece sequedad ocular.

[0015] Como se utiliza en este caso, el Compuesto 1 es un compuesto representado por la siguiente fórmula química (1). La forma del Compuesto 1 puede ser una forma libre, o se puede formar una sal del mismo aceptable farmacológicamente.



[0016] Los ejemplos de un proceso para producir el Compuesto 1 incluyen, pero de forma no limitativa, los procesos descritos en las Literaturas de patente 1 y 3.

5 [0017] Un medicamento para prevenir o tratar la sequedad ocular que comprende el Compuesto 1 como principio activo de esta forma de realización se puede utilizar mediante la mezcla con componentes farmacológicamente esenciales, tales como aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos de tales aditivos incluyen portadores, excipientes, modificadores de pH y diluyentes.

10 [0018] Una forma de dosificación del medicamento anterior para prevenir o tratar la sequedad ocular no está particularmente limitada, pero es preferible preparar un producto farmacéutico con una forma de dosificación tal como colirio, medicamentos internos o inyecciones.
El contenido del Compuesto 1 en la preparación anterior puede ser ajustado de manera adecuada por expertos en la técnica, y los ejemplos de un método para la preparación de la preparación anterior incluyen, pero sin limitarse particularmente a ellos, los métodos conocidos.

15 [0019] Una dosificación y un programa de dosificación eficaces del medicamento para prevenir o tratar la sequedad ocular se pueden determinar adecuadamente por los expertos en la técnica dependiendo de, por ejemplo, un método de administración, condiciones, peso, y edad de un paciente.

20 [0020] Puesto que el Compuesto 1 posee una acción de estimulación de la mucina, el compuesto es particularmente eficaz como un medicamento para prevenir o tratar la sequedad ocular provocada por una disminución en una cantidad de mucina. Nótese que, tal y como se utiliza en este caso, la mucina no está particularmente limitada y los ejemplos de mucina incluyen Muc5ac.

25 [0021] Además, un medicamento para prevenir o tratar la sequedad ocular de la presente invención también estimula la reparación del daño en el tejido ocular provocado por la sequedad ocular.
En vista de esto, el medicamento para prevenir o tratar la sequedad ocular de esta forma de realización puede estimular la cicatrización de un daño en el tejido ocular provocado por la sequedad ocular.

30 [0022] El tejido ocular no está limitado particularmente siempre y cuando sea un tejido que constituye un ojo, y preferiblemente es una córnea o una conjuntiva, y más preferiblemente un tejido epitelial corneal o un tejido epitelial conjuntival.

35 [0023] La presente invención también proporciona un estimulador de la secreción de mucina que comprende el Compuesto 1 como principio activo. La administración del estimulador de la secreción de mucina que comprende el Compuesto 1 como principio activo puede aumentar la secreción de mucina, que es un componente del fluido lagrimal.

40 Ejemplos

[0024] A continuación se describe específicamente la presente invención haciendo referencia a ejemplos, pero la presente invención no se limita a estos ejemplos.

45 (Ejemplo 1: efecto del Compuesto 1 en la secreción de Muc5ac)

[0025] Para examinar un efecto del Compuesto 1 en una cantidad de secreción de Muc5ac, se llevaron a cabo experimentos *ex vivo* utilizando tejido conjuntival de un conejo blanco (cepa Slc:JW/CSKSlc:NZW).

50 [0026] Específicamente, se usó un trépano con un diámetro de 3 mm para obtener una muestra de tejido conjuntival de un conejo blanco. A continuación, la muestra de tejido se impregnó con una HBSS que contenía 100 μ M del Compuesto 1 durante 90 minutos, 3 horas, 6 horas, o 12 horas. El tejido conjuntival del grupo de control se impregnó con una HBSS que tenía un suero fisiológico con un volumen igual al del Compuesto 1.

Después de que el tejido conjuntival estuvo impregnado durante un tiempo predeterminado, su sobrenadante de cultivo fue recogido. Para cada grupo, el experimento se realizó a $n = 5$.

[0027] La cantidad de Muc5ac incluida en el sobrenadante de cultivo se detectó utilizando la siguiente prueba.

5

Prueba para secreción de Muc5ac (técnica ELISA)

[0028] En primer lugar, el sobrenadante del cultivo del tejido conjuntival del grupo de control se diluyó utilizando una HBSS, y se preparó una curva estándar a una concentración de Muc5ac de 500, 250, 125, 62,5, 31,25, 15,63, y 7,81 UA/mL (UA representa una unidad arbitraria). Las soluciones de muestra se diluyeron con una HBSS, de manera que la absorbancia a una longitud de onda de 450 nm encajaba dentro de un rango de la absorbancia de la curva estándar a una longitud de onda de 450 nm. A continuación, las soluciones para la curva estándar, las soluciones de muestra para el grupo de prueba y las soluciones de muestra para el grupo de control se añadieron a una microplaca de 96 pocillos (#3590, fabricada por Corning Incorporated) a 100 μ l/pocillo, y se incubaron durante toda la noche a 40°C. Para cada muestra, la medición se realizó a $n = 2$.

10

15

[0029] Después de retirar las soluciones para la curva estándar y las soluciones de muestra, 200 μ L del tampón de lavado se usaron para lavar los pocillos tres veces. El tampón de lavado (de ahora en adelante, también denominado solución TBST) se preparó añadiendo Tween-20 a una concentración final de 0,05 % a TBS (pH 7.6).

20

[0030] Luego se añadieron 200 μ L de tampón de bloqueo (solución TBST con albúmina de suero bovino al 1 %) a cada pocillo, y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de retirar el tampón de bloqueo, una solución de anticuerpo primario (un anticuerpo Muc5ac antihumano, fabricado por NeoMarkers, Inc.; Clon 45M1), que se diluyó 100 veces con el tampón de bloqueo, se añadió a la placa a 100 μ l/pocillo, y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de retirar la solución de anticuerpo primario, se usaron 200 μ L del tampón de lavado para lavar los pocillos tres veces.

25

[0031] Después, una solución de anticuerpo secundario (un anticuerpo IgG anti ratón de oveja marcado con HRP, fabricado por GE Healthcare, Inc.), que se diluyó 2000 veces con el tampón de bloqueo, se añadió a la placa a 100 μ l/pocillo, y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de retirar la solución de anticuerpo secundario, se usaron 200 μ L del tampón de lavado para lavar los pocillos tres veces.

30

[0032] Para cuantificar la Muc5ac contenida en cada muestra, se añadieron 100 μ L de 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina a cada pocillo y la placa se incubó para tinción a temperatura ambiente durante 30 minutos; y luego se añadieron 100 μ L de solución de 0,5 M de ácido sulfúrico a cada pocillo para detener la reacción. A continuación, se usó un lector de microplacas para medir la absorbancia de cada pocillo a una longitud de onda de 450 nm. La Muc5ac contenida en cada muestra se calculó utilizando la curva estándar.

35

[0033] Como se muestra en la figura 1(a), cuando el tejido conjuntival se cultivó en presencia del Compuesto 1 durante 3 horas, la cantidad de Muc5ac aumentó en comparación con el caso en el que el tejido conjuntival se cultivó en ausencia del Compuesto 1. Además, como se muestra en la figura 1(b), se observó un aumento en una cantidad de Muc5ac en presencia del Compuesto 1 cuando el tejido conjuntival se cultivó en presencia del Compuesto 1 durante 6 y 12 horas. A las 6 horas de cultivo, la diferencia en la cantidad de Muc5ac entre la presencia y la ausencia del Compuesto 1 es más prominente.

40

45

(Ejemplo 2: dependencia de la concentración en el Compuesto 1 respecto a la secreción de Muc5ac)

[0034] Se usó un trépano con un diámetro de 3 mm para obtener una muestra de tejido conjuntival de un conejo blanco, y el tejido se impregnó con una HBSS que contenía 0, 1, 10, o 100 μ M del Compuesto 1. El tejido conjuntival del grupo de control se impregnó con una HBSS con una solución de suero fisiológico que tenía un volumen igual al del Compuesto 1. Después de que el tejido conjuntival se hubo impregnado durante 6 horas, su sobrenadante de cultivo fue recogido. Para cada grupo, el experimento se realizó a $n = 5$.

50

[0035] La cantidad de Muc5ac incluida en el sobrenadante de cultivo se detectó usando el mismo ensayo ELISA que en el ejemplo 1.

55

[0036] Como se muestra en la figura 2, la cantidad de Muc5ac incluida en el sobrenadante de cultivo aumentó dependiendo de la concentración del Compuesto 1 en la HBSS.

60

[0037] Los resultados anteriores demostraron que el Compuesto 1 tiene una acción de estimulación de la secreción de mucina de un tejido conjuntival.

(Ejemplo 3: efecto sobre la cicatrización de heridas del Compuesto 1 en el tejido epitelial corneal)

65

[0038] Para examinar un efecto sobre la cicatrización de heridas del Compuesto 1 en un tejido epitelial corneal,

se llevaron a cabo experimentos *in vivo* usando conejos blancos (cepa Slc:JW/CSKSlc:NZW).

5 [0039] Específicamente, se usó un trépano con un diámetro de 8 mm para crear una herida en un tejido epitelial corneal de un conejo blanco. Desde el día de la creación de la herida, el grupo de prueba se sometió a la administración por instilación de una solución que contenía 100 μM del Compuesto 1, que habían sido disueltos en un suero fisiológico, a una dosificación de 30 μL a 50 μL /dosis 4 veces al día. El grupo de control se sometió a administración por instilación de un suero fisiológico a una dosificación de 30 μL a 50 μL /dosis 4 veces al día. Para cada grupo, el experimento se realizó a $n = 5$.

10 [0040] Para determinar el área de la herida en el tejido epitelial corneal, se usaron un suero fisiológico y una tira reactiva de fluoresceína para realizar una tinción con fluoresceína del tejido epitelial corneal; y se observó un cambio de evolución temporal en la zona de la herida en el epitelio corneal mientras se tomaban fotografías de ésta.

15 Se tomaron imágenes del área de la herida utilizando el programa Image J y se analizaron de manera estadística.

20 [0041] Los resultados del análisis estadístico del área de la herida según se determinaron mediante el procedimiento anterior se muestran en la figura 3. El área de la herida del grupo de administración del Compuesto 1 era más pequeña respecto al Día 1 de la administración que la del grupo de control, y los resultados del análisis estadístico usando la prueba T demostraron que la diferencia entre ambos era significativa ($p < 0,01$). Además, el tiempo requerido para una cicatrización completa de la herida fue de 5 días para el grupo de control, pero el tiempo requerido fue de 4 días para el grupo de administración del Compuesto 1. Por lo tanto, se demostró que Compuesto 1 tiene una acción de estimulación de la cicatrización de heridas de un tejido epitelial corneal.

25 (Ejemplo 4: el Compuesto 1 mejora la secreción de Muc5ac *in vivo*)

30 [0042] Para examinar si el Compuesto 1 mejora la secreción de Muc5ac o no, se llevaron a cabo experimentos *in vivo* usando conejos blancos (cepa Slc:JW/CSKSlc:NZW).

35 [0043] Específicamente, el ojo derecho de un conejo blanco se sometió a la administración por instilación de una solución que contenía 100 μM del Compuesto 1, que había sido disuelto en suero fisiológico, a una dosificación de 30 μL a 50 μL /dosis 4 veces al día. El ojo izquierdo se sometió a la administración por instilación de un suero fisiológico como control a una dosificación de 30 μL a 50 μL /dosis 4 veces al día. Para cada grupo, el experimento se realizó a $n = 6$.

40 [0044] Después de 3 días con la administración anterior, cada conejo doméstico blanco fue eutanasiado y se obtuvieron muestras de su tejido conjuntival utilizando un trépano con un diámetro de 5 mm. La muestra fue impregnada con una HBSS; su sobrenadante de cultivo fue recogido después de una hora y media; además, después 3 horas, se recogió su sobrenadante de cultivo y tejido conjuntival. La cantidad de Muc5ac incluida en el sobrenadante de cultivo se cuantificó usando el mismo ensayo ELISA que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la figura 4a. Se reveló que, en comparación con la del grupo de control, la cantidad de Muc5ac incluida en el sobrenadante de cultivo del tejido conjuntival recogido del grupo de administración del Compuesto 1 fue considerablemente elevada.

45 [0045] Mientras tanto, 150 μL de tampón de lisis SDS(-) RIPA (fabricado por Nacalai Tesque, Inc.) se añadieron al tejido conjuntival obtenido, y el tejido se impregnó e incubó a 4°C durante 30 minutos, seguido de homogeneización.

50 Luego, el homogeneizado se centrifugó a 4°C y 15000 r.p.m. durante 10 minutos, y se recuperó su sobrenadante.

55 Después de medir una concentración de proteína utilizando Nano Drop (fabricado por Thermo Scientific, Inc.), la concentración de proteína se ajustó a 500 ng/ μL . Posteriormente, la cantidad de Muc5ac incluida en la solución de proteína preparada se cuantificó usando el mismo ensayo ELISA que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la figura 4b. La cantidad de proteína Muc5ac en el tejido conjuntival obtenido del grupo de administración del Compuesto 1 fue aproximadamente igual a la del grupo de control. Este resultado se combina con los resultados de que la cantidad de Muc5ac secretada desde el tejido del grupo de administración del Compuesto 1 fue considerablemente alta, y juntos demuestran que el Compuesto 1 tiene una acción de aumentar la síntesis y la secreción de mucina.

60 [0046] Además, los tejidos conjuntivales del grupo de control y del grupo de administración se sometieron a tinción PAS, que tiñe los polisacáridos y glicoproteínas neutros. Específicamente, se obtuvo un tejido conjuntival de un conejo; el tejido conjuntival obtenido se cortó en zonas en el lado superior, nasal, inferior, y de la oreja; y se prepararon secciones de parafina. A continuación, después del lavado con agua destilada para el desparafinado, las secciones se sumergieron en solución acuosa de ácido acético al 3% y se impregnaron en una solución de azul alcian durante 30 minutos. Después del lavado con agua destilada, las secciones se impregnaron con una solución acuosa de ácido periódico al 1% durante 10 minutos, se lavaron con agua

- corriente durante 5 minutos y se lavaron con agua destilada. Después de impregnarse en un reactivo de Schiff frío durante 10 minutos, las secciones se impregnaron en una solución de ácido sulfuroso durante 3 minutos y se sometieron a tratamiento con solución de ácido sulfuroso. Después de repetir este tratamiento 3 veces, las secciones se lavaron con agua corriente durante 5 minutos y se impregnaron durante 3 a 5 minutos en una solución de hematoxilina de Mayer, que tiñó los núcleos de las células. Después del lavado con agua corriente durante 10 minutos para la tinción, las secciones se sometieron a un tratamiento de deshidratación y limpieza, seguido de un sellado. Las secciones se observaron utilizando un microscopio y se fotografiaron.
- 5
- 10 [0047] Los resultados se muestran en la figura 5. La cantidad de Muc5ac (teñida de rojo-púrpura) en el tejido conjuntival del grupo de administración del Compuesto 1 fue aparentemente inferior a la del grupo de control. Esto indica que, en el grupo de administración del Compuesto 1, la Muc5ac no se retiene dentro de una célula, sino que se secreta fuera de la célula; y el Compuesto 1 mejora la secreción de mucina.

REVINDICACIONES

- 5 1. Ciclo-trans-4-L-hidroxirolil-L-serina para usar en la prevención o el tratamiento de la sequedad ocular.
2. Ciclo-trans-4-L-hidroxirolil-L-serina para usar en la prevención o el tratamiento de la sequedad ocular provocada por una disminución en una cantidad de mucina.
- 10 3. Ciclo-trans-4-L-hidroxirolil-L-serina para usar en la estimulación de la reparación del daño en el tejido ocular provocado por la sequedad ocular.

Fig.1

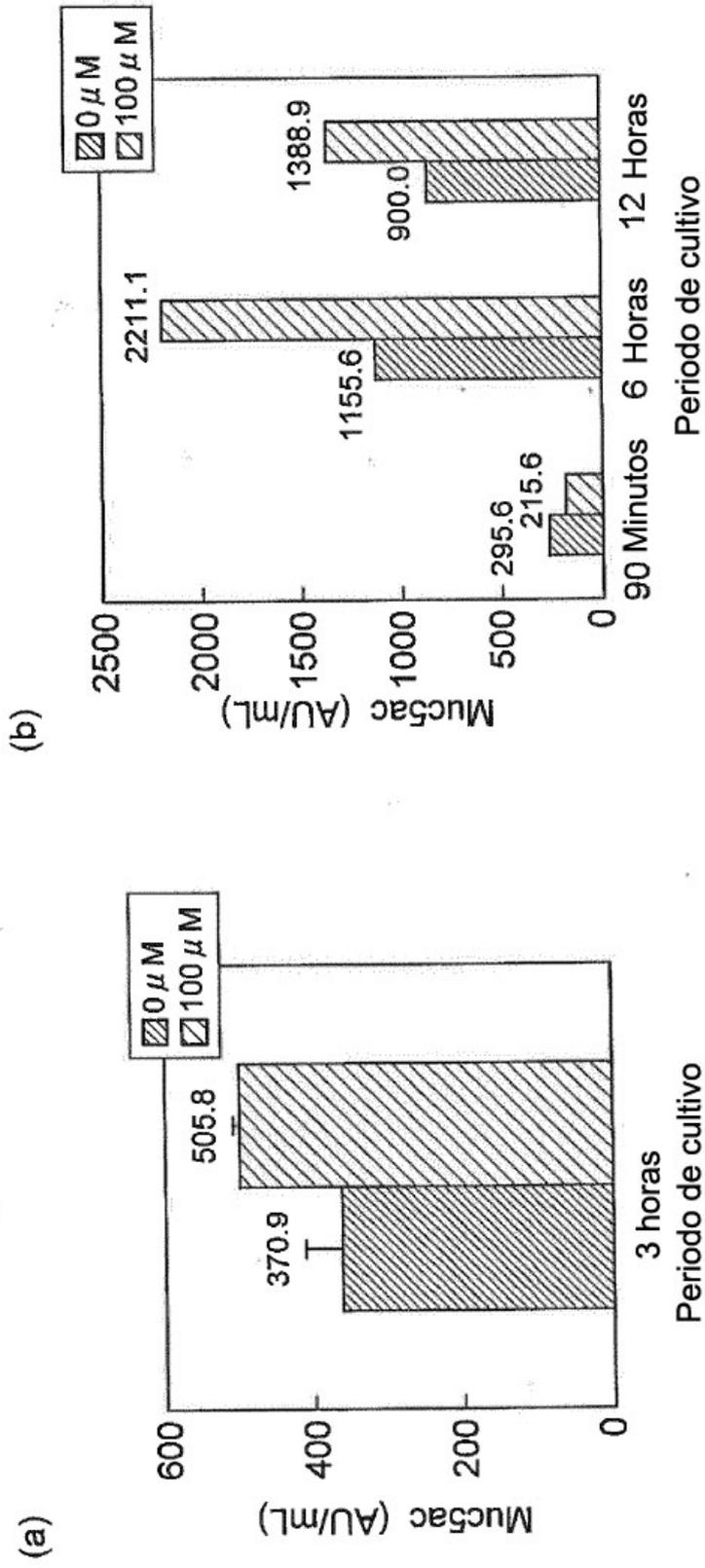


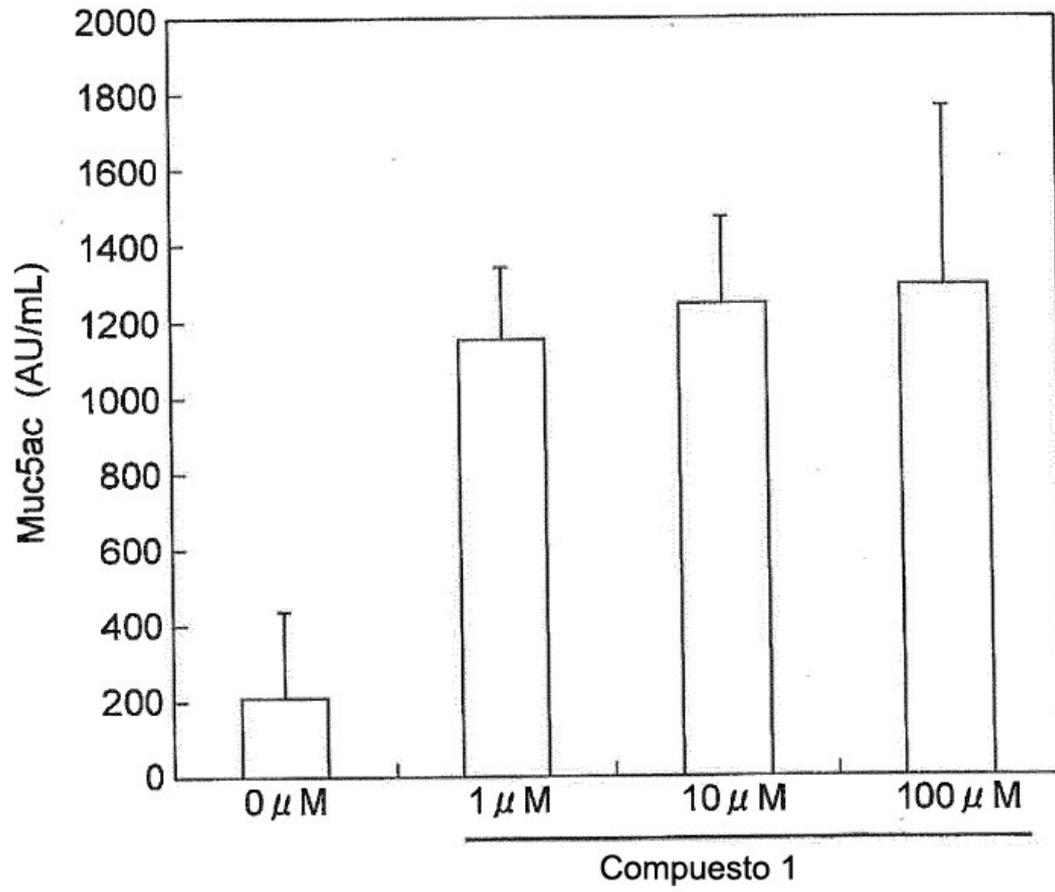
Fig.2

Fig.3

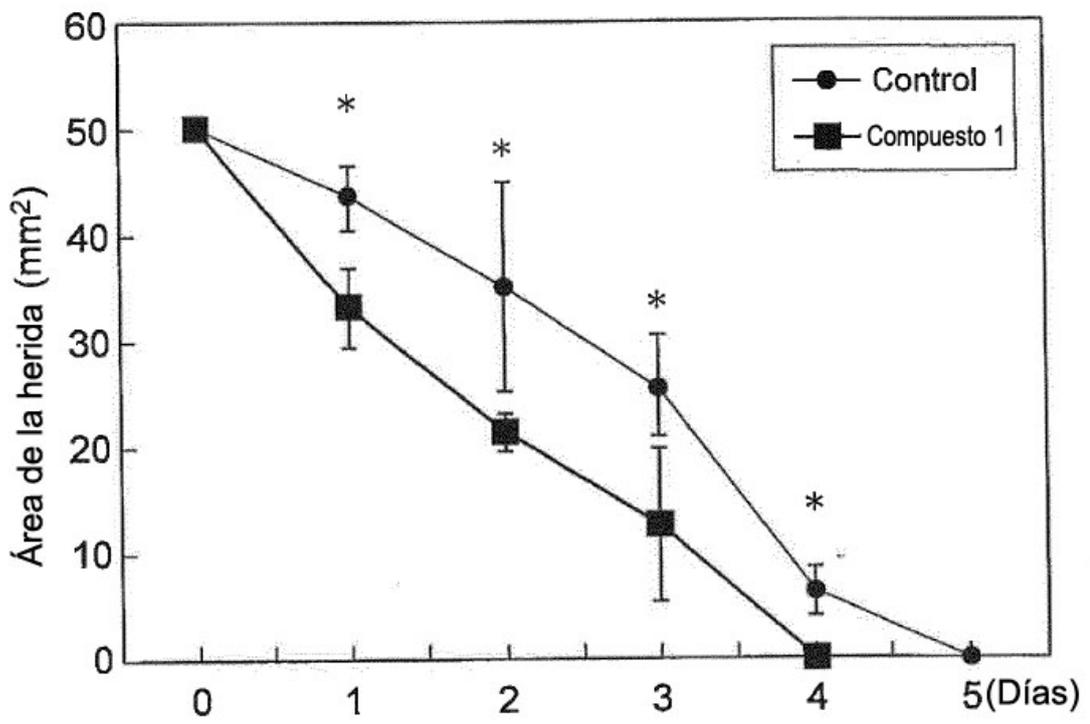


Fig.4

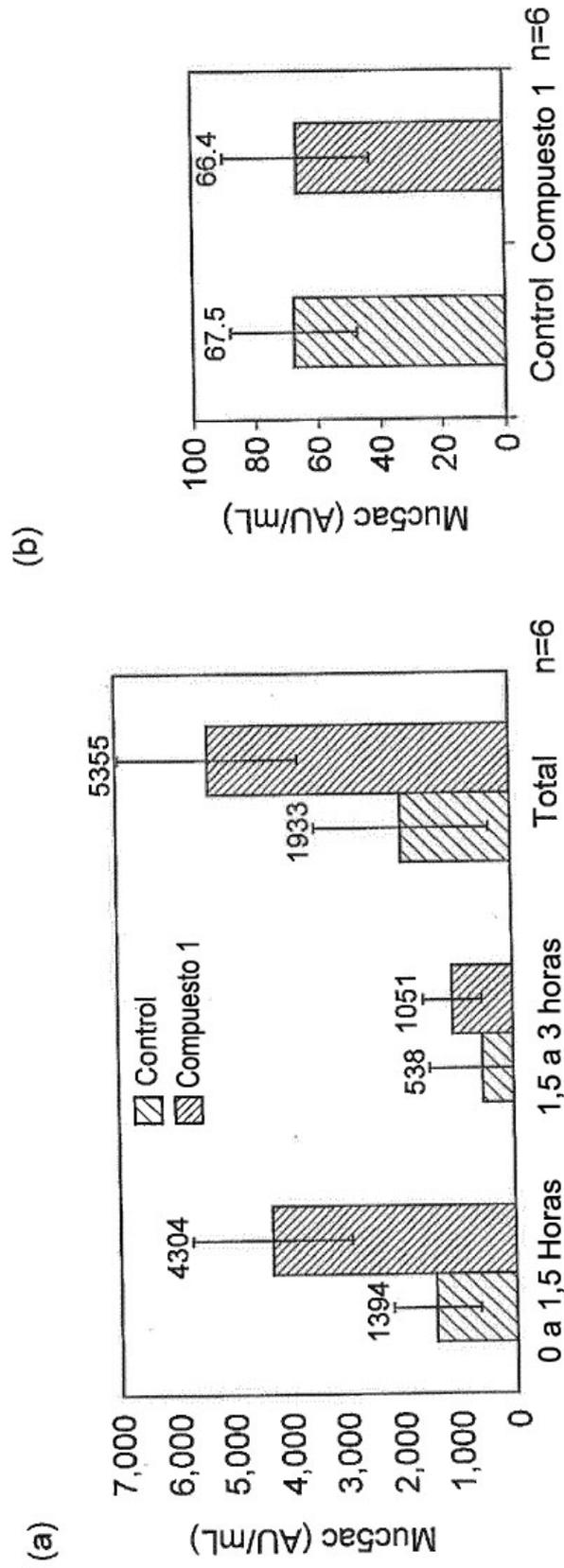
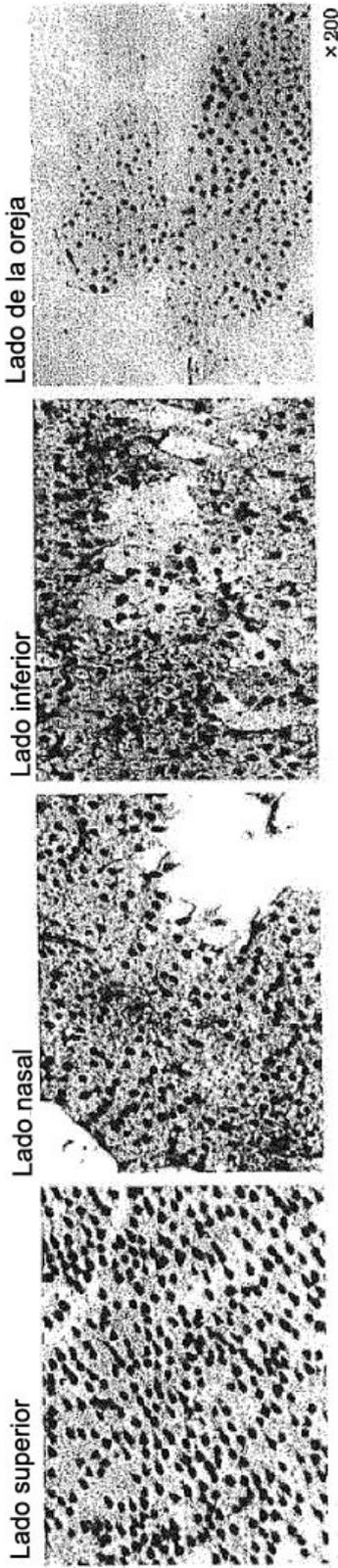


Fig.5

Control



Compuesto 1

