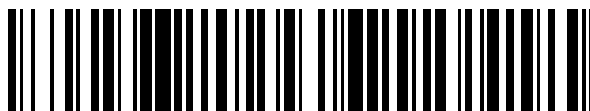


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 746**

51 Int. Cl.:

A61K 38/08 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2014** **PCT/US2014/036128**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014** **WO14179440**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2014** **E 14728744 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017** **EP 2991663**

54 Título: **Curación acelerada de lesiones oculares utilizando péptidos de angiotensina**

30 Prioridad:

30.04.2013 US 201361817596 P

12.02.2014 US 201461938851 P

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

22.01.2018

73 Titular/es:

UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA
(100.0%)

1150 South Olive Street, Suite 2300
Los Angeles, CA 90015-2477, US

72 Inventor/es:

RODGERS, KATHLEEN, E.;
DIZEREGA, GERE, S.;
HUMAYUN, MARK;
LOUIE, STAN y
ABDALLAH, WALID, FOUAD, AHMED

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 650 746 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

Curación acelerada de lesiones oculares utilizando péptidos de angiotensina.

5 **Referencia cruzada**

La presente solicitud reivindica la prioridad de las solicitudes de patente provisional US nº de serie 61/817596 presentada el 30 de abril de 2013 y 61/938851 presentada el 12 de febrero de 2014.

10 **Antecedentes**

La lesión ocular puede producirse como consecuencia de una diversidad de agresiones, entre ellos las intervenciones quirúrgicas, la exposición química, traumatismo, infecciones o a través de la lesión por cuerpo extraño del ojo. Estas lesiones curan con gran lentitud, en caso de curar en absoluto, y la lesión persistente es una puerta de entrada para la infección y otro tipo de contaminación que puede conducir a la pérdida de agudeza visual o a la ceguera.

Sumario de la invención

En un primer aspecto, la invención proporciona un péptido de angiotensina que consta de por lo menos 5 aminoácidos contiguos de Nle3-A(1-7) (SEC ID nº 14) para la utilización en el tratamiento de lesiones oculares, en el que el péptido de angiotensina se administra en el sujeto con una lesión ocular en una cantidad eficaz de péptido de angiotensina para tratar la lesión ocular. En un segundo aspecto, la invención proporciona un péptido de angiotensina que comprende Nle3-A(1-17) (SEC ID nº 14) para la utilización en el tratamiento de una lesión ocular, en el que el péptido de angiotensina se administra en el sujeto con una lesión ocular en una cantidad eficaz de péptido de angiotensina para tratar la lesión ocular. En una forma de realización, la angiotensina consiste en Nle3-A(1-7) (SEC ID nº 14). En una forma de realización dada a conocer, la invención proporciona métodos para el tratamiento de lesiones oculares, que comprende administrar en el sujeto con una lesión ocular una cantidad eficaz de un péptido de angiotensina para tratar la lesión ocular. En una forma de realización, la lesión ocular es causada por un traumatismo, luz/radiación o exposición química, enfermedad o un procedimiento quirúrgico. En otra forma de realización, la lesión ocular comprende una lesión seleccionada de entre el grupo que consiste en inflamación post-quirúrgica, fibrosis postoperatoria, un incremento post-quirúrgico de la presión intraocular, una lesión corneal, una incisión de catarata, cortes de queratomileusis asistida por láser (LASIK), ojo seco y una lesión por queratectomía fotorrefractiva (PRK, por sus siglas en inglés).

En una forma de realización adicional, la lesión ocular es una lesión corneal, en la que la lesión corneal comprende la penetración del epitelio corneal, el endotelio corneal, la membrana de Bowman corneal, la membrana de Descemet y/o la parte anterior del estroma corneal. En otra forma de realización, la lesión ocular comprende una abrasión corneal o una laceración corneal. En una forma de realización adicional, el tratamiento comprende reducir el desarrollo y/o la gravedad de un síntoma seleccionado de entre el grupo que consiste en fibrosis, inflamación, edema, incrementos de la presión intraocular, dolor ocular, incremento del lagrimeo respecto al nivel normal, visión borrosa, sensibilidad a la luz, agudeza visual alterada y sensación de cuerpo extraño en el ojo. En otra forma de realización dada a conocer, el tratamiento comprende un tiempo reducido hasta la curación corneal y/o formación de la cámara anterior respecto al control.

En una forma de realización, la lesión ocular comprende el ojo seco. En una forma de realización, la lesión es una lesión corneal. En otra forma de realización dada a conocer, el tratamiento comprende reducir el desarrollo y/o gravedad de un síntoma seleccionado de entre el grupo que consiste en irritación ocular, picazón, enrojecimiento, sensación de arenosidad, comezón, quemazón, descarga conjuntival, sensación de un cuerpo extraño en los ojos, lagrimeo excesivo y visión borrosa.

En una forma de realización adicional, la lesión en el ojo resulta de la cirugía ocular. En diversas formas de realización dadas a conocer, la cirugía ocular se selecciona de entre el grupo que consiste en queratomileusis, queratomileusis *in situ* asistida por láser (LASIK), queratoplastia lamelar automatizada (ALK), queratomileusis subepitelial asistida por láser (LASEK), queratectomía fotorrefractiva (PRK), queratoplastia térmica láser (LTK), queratoplastia conductiva (CK), incisiones relajantes limbares (LRI), queratotomía astigmática (AK), queratotomía radial (RK), queratotomía radial mini-asimétrica (M.A.R.K.), queratotomía hexagonal (HK), lentes de contacto implantables, presbiopia inversa, esclerotomía ciliar anterior (ACS), reversión con láser de la presbiopia (LRP), bandas de expansión escleral, el implante Karmra, cirugía de refuerzo escleral, cirugía de trasplante corneal, queratoplastia penetrante (PK), implante de queratoprótesis (KPro), cirugía de catarata, inserción de lentes intraoculares, queratectomía fototerapéutica (PTK), escisión de pterigión, tatuaje corneal, vitrectomía, fotocoagulación panretiniana (PRP), reparación del desprendimiento retiniano, fotocoagulación láser, retinopexia neumática, criopexia retiniana, reparación de agujero macular, esclerouvectomía lamelar parcial, esclerociclocoroidectomía lamelar parcial, esclerocoroidectomía lamelar parcial, esclerotomía posterior, neurotomía óptica radial, cirugía de traslocación macular, cirugía de músculo ocular, cirugía oculoplástica y cirugía para tratar cataratas, glaucoma y retinopatía diabética.

En otra forma de realización dada a conocer, el tratamiento comprende reducir el desarrollo y/o gravedad de un síntoma seleccionado de entre el grupo que consiste en fibrosis postoperatoria, inflamación postoperatoria, incrementos postoperatorios de la presión intraocular, laceraciones, descarga conjuntival, perforaciones, dolor ocular, lagrimeo incrementado respecto a lo normal, visión borrosa, sensibilidad a la luz, agudeza visual alterada y una sensación de cuerpo extraño en el ojo.

En una forma de realización, el péptido de angiotensina comprende o consiste en Nle3 A(1-7) (SEC ID nº 14). En otra forma de realización, el péptido de angiotensina se administra a una concentración de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 1% en peso (mg)/volumen (ml) o en peso/peso (mg). En una forma de realización dada a conocer, el péptido de angiotensina se administra a una concentración de entre aproximadamente 0,03% y aproximadamente 0,3% en peso (mg)/volumen (ml) o en peso/peso (mg). En una forma de realización adicional, el péptido de angiotensina se administra en una formulación tópica. En diversas formas de realización dadas a conocer, la formulación tópica se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrogeles, cremas, viscoelásticos, pomadas, pastas, gotas, nanopartículas, formulaciones a base de polímeros y lociones. En otra forma de realización dada a conocer, la formulación se administra mediante un adyuvante de administración seleccionado de entre el grupo que consiste en una lente de contacto tipo vendaje, lente de contacto, implante en el fórnix, parche ocular u ojo con parche, parche de presión y protector ocular. En una forma de realización adicional, la formulación tópica comprende entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 4% (o entre aproximadamente 1% y aproximadamente 3%) de hidroxietilcelulosa (HEC) en peso (mg)/volumen (ml) o en peso/peso (mg).

En una forma de realización adicional dada a conocer, el método comprende además administrar en el sujeto una cantidad eficaz para tratar una lesión ocular de un agente activo seleccionado de entre el grupo que consiste en lágrimas artificiales, antibióticos, antiviricos, antifúngicos, analgésicos y fármacos antiinflamatorios.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas, que comprenden:

- (a) un péptido de angiotensina que consta de por lo menos 5 aminoácidos contiguos de Nle3-A(1-7) (SEC ID nº 14),
- (b) un agente activo que comprende lágrimas artificiales y
- (c) un portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas,

- (a) un péptido de angiotensina que comprende Nle3-A(1-7) (SEC ID nº 14),
- (b) un agente activo que comprende lágrimas artificiales y
- (c) un portador farmacéuticamente aceptable.

En una forma de realización dada a conocer, el agente activo se selecciona de entre el grupo que consiste en anticuerpos, antiviricos, antifúngicos, analgésicos y fármacos antiinflamatorios. En otra forma de realización, el péptido de angiotensina comprende o consiste en Nle3 A(1-7) (SEC ID nº 14). En una forma de realización adicional, el péptido de angiotensina se administra a una concentración de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 1% (o de entre aproximadamente 0,03% y aproximadamente 0,3%) en peso (mg)/volumen (ml) o en peso/peso (mg).

En otra forma de realización, la composición farmacéutica se proporciona en forma de una formulación tópica. En una forma de realización dada a conocer, la formulación tópica se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrogeles, cremas, viscoelásticos, pomadas, pastas, gotas, nanopartículas, formulaciones a base de polímeros y lociones. En una forma de realización dada a conocer adicional, la formulación tópica se proporciona en un adyuvante de administración seleccionado de entre el grupo que consiste en una lente de contacto de tipo venda, lente de contacto, implante en el fórnix, parche ocular u ojo con parche, parche de presión y protector ocular. En otra forma de realización, la formulación tópica comprende entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 4% (o entre aproximadamente 1% y aproximadamente 3%) de hidroxietilcelulosa (HEC) en peso (mg)/volumen (ml) o en peso/peso (mg).

Breve descripción de las figuras

Figura 1. La tinción de hematoxilina y eosina del sitio de incisión corneal mostró una arquitectura normalizada con fibrosis reducida con el tratamiento activo utilizando Nle3-A(1-7) (Panel C) en comparación con el control de vehículo (Panel B). Se muestra un control de no incisión en el Panel A.

Figura 2. Las imágenes de microscopía confocal muestran una organización regular de las lamelas estromales de colágeno en la vecindad de la lesión corneal en los dos grupos de tratamiento con Nle3-A(1-7), en comparación con la organización gruesa y caótica observada en el grupo de vehículo después de 1 mes de tratamiento diario.

Descripción detallada de la invención

Tal como se utiliza en la presente memoria, entre las fórmulas singulares "un" o "una" y "el" o "la" se incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. El término "y" tal como se utiliza en la presente memoria se utiliza intercambiabilmente con "o", a menos que se indique expresamente lo contrario.

Todas las formas de realización dentro y entre diferentes aspectos de la invención pueden combinarse a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "aproximadamente" se refiere a +/- 5% respecto a la medición o unidad relevante.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un péptido de angiotensina que consiste en por lo menos 5 aminoácidos contiguos de Nle3-A(1-7) (SEC ID nº 14) para la utilización en el tratamiento de una lesión ocular, en el que el péptido de angiotensina se administra en el sujeto con una lesión ocular en una cantidad eficaz de péptido de angiotensina para tratar la lesión ocular. En una forma de realización dada a conocer, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de una lesión ocular, que comprende administrar en el sujeto que presenta una lesión ocular una cantidad eficaz de un péptido de angiotensina para tratar la lesión ocular.

En el contexto de la presente invención se ha descubierto que los péptidos de angiotensina (tal como se definen posteriormente) pueden utilizarse para tratar una diversidad de lesiones oculares para curar la lesión con una opacificación limitada o nula de la córnea. Actualmente las únicas modalidades en desarrollo para cerrar las lesiones oculares son las suturas, los adhesivos o pegamentos. No estimulan la curación y ya no resultan eficaces tras retirar el dispositivo.

Aunque sin limitarse a ningún mecanismo de acción, los inventores creen que los métodos/usos de la invención estimulan la curación avascular de las lesiones oculares, lo que resulta inesperado para el experto en la materia ya que la curación de lesiones de los tejidos siempre se ha asociado a un proceso de curación vascular (es decir, mediada por glóbulos rojos y blancos, así como canales endoteliales o vasculares). Los métodos/usos de la presente invención aceleran la curación ocular sin neovascularización o distorsión de la visión y reducen la inflamación y el edema.

El sujeto puede ser cualquier sujeto que haya sufrido una lesión ocular, incluyendo, aunque sin limitación, seres humanos u otros primates, cabras, perros, gatos, caballos, vacas, ovejas, cerdos y otros mamíferos.

Tal como se utiliza en la presente memoria, una "lesión ocular" es cualquier lesión del ojo que resulta en daños al ojo que podrían conducir a una reducción de la agudeza visual o a la opacificación de la córnea, inflamación y/o retraso de la curación. Los métodos/usos pueden utilizarse con cualquiera de dichas lesiones oculares, incluyendo, aunque sin limitación, laceraciones del tejido ocular, penetraciones en el tejido ocular, inflamación postoperatoria, fibrosis postoperatoria, un incremento postoperatorio de la presión intraocular, una lesión corneal, una incisión de catarata, opacificación corneal, lesiones de queratomileusis *in situ* asistida por láser (LASIK), una lesión de queratectomía fotorrefractiva (PRK), radiación o exposición química, trasplante corneal, ojo seco o infección ocular.

Las lesiones oculares pueden ser provocadas de otras maneras, entre ellas, aunque sin limitación, los procedimientos quirúrgicos, traumatismos (arena, vidrio, madera y suciedad aéreas, proyectiles militares, metal, piedra u otros materiales; objetos a alta velocidad, tales como pelotas de béisbol, pelotas de tenis, puños, BB, petardos, etc.), exposición química o de radiación, infección, ulceración, queratoconjuntivitis seca (KCS), enfermedad, trastornos autoinmunitarios, envejecimiento y/o inflamación.

En otra forma de realización, la lesión ocular comprende una lesión corneal. Tal como se utiliza en la presente memoria, una "lesión corneal" se refiere a cualquier lesión producida en la córnea. La córnea es el tejido transparente que cubre la parte delantera del ojo. Funciona con la lente del ojo enfocando las imágenes sobre la retina. Cualquier lesión corneal puede tratarse mediante los métodos/usos de la invención, entre ellos, aunque sin limitación, lesiones corneales que comprenden la penetración del epitelio corneal, membrana de Bowman corneal, endotelio corneal, membrana de Descemet y/o parte anterior del estroma corneal. La curación corneal es importante, no sólo para reestablecer el epitelio protector, sino también para restaurar la transparencia corneal y la visión clara. La respuesta de curación corneal depende de diversos factores, entre ellos el tipo, tamaño y grado de la lesión; la naturaleza del agente lesionante, el estado del ojo y el estado general del sujeto. Las lesiones corneales más comunes implican la penetración superficial del epitelio, incluyendo incisiones y escisiones, así como abrasiones, membrana de Bowman y la parte anterior del estroma. Los defectos corneales superficiales pueden estar asociados a traumatismos o enfermedades, tales como distrofias, queratitis neurotrófica, tóxica o infecciosa, incluyendo las de origen bacteriano, fúngico o vírico, aunque también pueden ser secundarios a procedimientos quirúrgicos, tales como el desbridamiento epitelial, la queratectomía foterapéutica, la queratectomía fotorrefractiva o la queratomileusis *in situ* con láser. Debido a la exposición del sitio y convexidad, las lesiones de la superficie corneal son la queja oftálmica más común y se desarrollan erosiones recurrentes en una subpoblación de pacientes con lesiones superficiales, así como en individuos con alteraciones de las

células madre localizadas en el limbo.

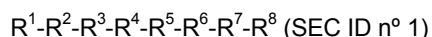
En otra forma de realización ejemplar, la lesión corneal comprende una abrasión corneal o una laceración corneal. La abrasión o laceración corneal puede resultar de cualquier causa, entre ellas, aunque sin limitación, la irritación química, la utilización excesiva de lentes de contacto o la utilización de lentes de contacto mal ajustadas, rascaduras, cuerpos extraños en el ojo, infección o abrasiones corneales debidas a luz (luz solar, lámparas de sol, reflexión de la luz en nieve o agua, soldadura por arco, etc.).

La lesión corneal puede producirse como consecuencia de intervenciones quirúrgicas o mediante la lesión por cuerpos extraños en el ojo. Estas lesiones son de curación muy lenta, si es que curan en absoluto, y la lesión persistente es una puerta para la infección y otra contaminación que puede llevar a una reducción de la agudeza visual y/o la ceguera.

En una forma de realización, la lesión ocular está causada por la cirugía ocular. El método/uso puede utilizarse para tratar una lesión ocular que resulte de cualquier cirugía ocular, entre ellas, aunque sin limitación, la cirugía refractiva (incluyendo, aunque sin limitación, la queratomileusis, la queratomileusis *in situ* asistida por láser (LASIK), la queratoplastia lamelar automatizada (ALK), la queratomileusis subepitelial asistida por láser (LASEK), la queratectomía fotorrefractiva (PRK), la queratoplastia térmica láser (LTK), la queratoplastia conductiva (CK), las incisiones relajantes limbares (LRI), la queratotomía astigmática (AK), la queratotomía radial (RK), la queratotomía radial mini-asimétrica (M.A.R.K.), la queratotomía hexagonal (HK), las lentes de contacto implantables, la presbiopia inversa, la esclerotomía ciliar anterior (ACS), la reversión con láser de la presbiopia (LRP), las bandas de expansión escleral, el implante Karmra y la cirugía de refuerzo escleral), la cirugía comeal (incluyendo, aunque sin limitación, las cirugías refractivas anteriormente indicadas y la cirugía de trasplante corneal, la queratoplastia penetrante (PK), el implante de queratoprótesis (KPro), la cirugía de catarata, la inserción de lentes intraoculares, la queratectomía fototerapéutica (PTK), la escisión del pterigión y el tatuaje corneal), la cirugía vitreoretiniana (incluyendo, aunque sin limitación, la vitrectomía, la fotocoagulación panretiniana (PRP), la reparación del desprendimiento retiniano, la fotocoagulación láser, la retinopexia neumática, la criopexia retiniana, la reparación de agujero macular, la esclerouvectomía lamelar parcial, la esclerociclocoroidectomía lamelar parcial, la esclerocoroidectomía lamelar parcial, la esclerotomía posterior, la neurotomía óptica radial y la cirugía de traslocación macular), la cirugía de músculo ocular, la cirugía oculoplástica y la cirugía para tratar las cataratas, el glaucoma y la retinopatía diabética.

En otra forma de realización, la lesión ocular es el ojo seco. Las personas con ojo seco pueden experimentar síntomas de ojos irritados, picor, enrojecimiento, sensación de arena, comezón o quemazón en los ojos, una sensación de cuerpo extraño en los ojos, lagrimeo excesivo y visión borrosa. En el caso de que no se trate, esta condición puede conducir a dolor, úlceras o curación en la córnea. El ojo seco puede ser más propenso a infecciones bacterianas o inflamación. El ojo seco avanzado puede dañar la superficie frontal del ojo y perjudicar la visión. En diversas formas de realización, el ojo seco puede ser una consecuencia de la cirugía, la queratoconjuntivitis seca (KCS), una enfermedad autoinmunitaria, el envejecimiento y/o la inflamación y/o la incapacidad de producir adecuadamente lágrimas o en el caso de que éstas no presenten la consistencia correcta y se evaporen con rapidez.

En una forma de realización, los péptidos de angiotensina para la utilización en la invención comprenden o consisten en una secuencia de por lo menos cuatro aminoácidos contiguos de grupos R¹-R⁸ en la secuencia de fórmula general I:



en la que R¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, Asp, Glu, Asn, Acpc (ácido 1-aminociclopentano-carboxílico), Ala, Me²Gly, Pro, Bet, Glu(NH₂), Gly, Asp(NH₂) y Suc, o se encuentra ausente,

R² se selecciona de entre el grupo que consiste en Arg, Lys, Ala, Cit, Orn, Ser(Ac), Sar, D-Arg y D-Lys,

R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en Val, Ala, Leu, norLeu, Ile, Gly, Lys, Pro, Aib, Acpc y Tyr,

R⁴ se selecciona de entre el grupo que consiste en Tyr, Tyr(PO₃)₂, Thr, Ser, homoSer, azaTyr y Ala,

R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste en Ile, Ala, Leu, norLeu, Val y Gly;

R⁶ se selecciona de entre el grupo que consiste en His, Arg o 6-NH₂-Phe,

R⁷ se selecciona de entre el grupo que consiste en Pro o Ala, y

R⁸ se selecciona de entre el grupo que consiste en Phe, Phe(Br), Ile y Tyr, excluyendo secuencias que incluyen R⁴ como grupo Tyr terminal.

Entre los agonistas AT₂ ejemplares que resultan útiles en la práctica de la invención se incluyen los análogos AII indicados anteriormente, bajo la restricción de que R⁶ es p-NH₂-Phe.

En una forma de realización preferente adicional de cada una de las formas de realización anteriormente indicadas (SEC ID n° 15),

R¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en Asp y Glu, o se encuentra ausente,

R² se selecciona de entre el grupo que consiste en Arg, Lys y Ala,
 R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en Val, Ala, Leu, norLeu, Ile, Gly, Lys y Pro,
 R⁴ se selecciona de entre el grupo que consiste en Tyr y homoSer,
 R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste en Ile, Ala, Leu, norLeu, Val y Gly,
 5 R⁶ se selecciona de entre el grupo que consiste en His y Arg,
 R⁷ se selecciona de entre el grupo que consiste en Pro o Ala, y
 R⁸ se selecciona de entre el grupo que consiste en Phe, Ile o se encuentra ausente.

10 Entre otros agonistas de AT2 para la utilización en la presente invención se incluyen los dados a conocer en Wallinder C., Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Selective Nonpeptide AT2 Receptor Agonists and Antagonists. Acta Universitatis Upsaliensis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy 78. 96 pp. UPPSALA. ISBN 978-91-554-7263-4.

15 En formas de realización alternativas, los péptidos de angiotensina comprenden o consisten en por lo menos cinco, seis, siete u ocho aminoácidos contiguos de los grupos R¹-R⁸ en la secuencia de la fórmula general I. En una alternativa adicional, los péptidos de angiotensina consisten en esencialmente una secuencia de por lo menos cuatro, cinco, seis, siete u ocho aminoácidos contiguos de los grupos R¹-R⁸ en la secuencia de la fórmula general I.

20 Las combinaciones particularmente preferentes para R¹ y R² son Asp-Arg, Asp-Lys, Glu-Arg y Glu-Lys. Entre las formas de realización particularmente preferidas de dicha clase se incluyen los siguientes: AIII o AII(2-8), Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe [SEC ID nº 2]; AII(3-8), también conocido como des1-AIII o AIV, Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe [SEC ID nº 3]; AII(1-7), Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro [SEC ID nº 4]; AII(2-7), Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro [SEC ID nº 5]; AII(3-7), Val-Tyr-Ile-His-Pro [SEC ID nº 6]; AII(5-8), Ile-His-Pro-Phe [SEC ID nº 7]; AII(1-6), Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His [SEC ID nº 8]; AII(1-5), Asp-Arg-Val-Tyr-Ile [SEC ID nº 9]; AII(1-4), Asp-Arg-Val-Tyr [SEC ID nº 10] y AII(1-3), Asp-Arg-Val. entre otras formas de
 25 realización preferentes se incluyen: Arg-norLeu-Tyr-Ile-His-Pro-Phe [SEC ID nº 11] y Arg-Val-Tyr-norLeu-His-Pro-Phe [SEC ID nº 12]. Todavía otra forma de realización preferente comprendida dentro del alcance de la invención es un péptido que presenta la secuencia Asp-Arg-Pro-Tyr-Ile-His-Pro-Phe [SEC ID nº 13].

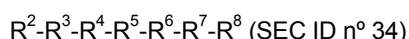
30 En otra forma de realización, los péptidos de angiotensina para la utilización en la presente invención consisten en por lo menos 5 aminoácidos contiguos de Nle3-A(1-7).

Nle3-A(1-7) es un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos Asp-Arg-Nle-Tyr-Ile-His-Pro (SEC ID nº 14). En diversas formas de realización adicionales, el péptido administrado en el sujeto puede ser Asp-Arg-Nle-Tyr-Ile (SEC ID nº 16), Asp-Arg-Nle-Tyr-Ile-His (SEC ID nº 17) o Asp-Arg-Nle-Tyr-Ile-His-Pro (SEC ID nº 14).

35 Otras formas de realización preferidas comprenden o consisten en:

Asp-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe	SEC ID nº 18
Asn-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe	SEC ID nº 19
Ala-Pro-Gly-Asp-Arg-Ile-Tyr-Val-His-Pro-Phe	SEC ID nº 20
Glu-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	SEC ID nº 21
Asp-Lys-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	SEC ID nº 22
Asp-Arg-Ala-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	SEC ID nº 23
Asp-Arg-Val-Thr-Ile-His-Pro-Phe	SEC ID nº 24
Asp-Arg-Val-Tyr-Leu-His-Pro-Phe	SEC ID nº 25
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-Arg-Pro-Phe	SEC ID nº 26
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Ala-Phe	SEC ID nº 27
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Tyr	SEC ID nº 28
Pro-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	SEC ID nº 29
Asp-Arg-Pro-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	SEC ID nº 13
Asp-Arg-Val-Tyr(PO ₃) ₂ -Ile-His-Pro-Phe	SEC ID nº 30
Asp-Arg-norLeu-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	SEC ID nº 31
Asp-Arg-Val-Tyr-norLeu-His-Pro-Phe	SEC ID nº 32
Asp-Arg-Val-homoSer-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	SEC ID nº 33

40 Otra clase de péptidos de angiotensina de particular interés según la presente invención son los de fórmula general II:



en la que R² se selecciona de entre el grupo que consiste en H, Arg, Lys, Ala, Orn, Citron, Ser(Ac), Sar, D-Arg y D-Lys,

45 R³-R⁸ son tal como se ha definido anteriormente y excluyendo secuencias que incluyen R⁴ como grupo Tyr terminal.

Una subclase particularmente preferente de compuestos de fórmula general II presenta la fórmula:

R²-R³-Tyr-R⁵-His-Pro-Phe [SEC ID nº 35]

5 en la que R², R³ y R⁵ son tal como se ha definido anteriormente. Resulta particularmente preferente la angiotensina III de fórmula Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe [SEC ID nº 2]. Entre otros compuestos preferentes se incluyen péptidos que presentan las estructuras Arg-Val-Tyr-Gly-His-Pro-Phe [SEC ID nº 36] y Arg-Val-Tyr-Ala-His-Pro-Phe [SEC ID nº 37].

10 En las fórmulas anteriormente indicadas, se utilizan las abreviaturas estándares de tres letras para los residuos aminoácidos. Otros residuos se abrevian de la manera siguiente:

Tabla 1

Abreviaturas de algunos aminoácidos	
Me ² Gly	N,N-dimetilglicilo
Bet	Sal interna hidróxido de 1-carboxi-N,N,N-trimetilmetanaminio (betaína)
Suc	Succinilo
Phe(Br)	p-bromo-L-fenilalanilo
azaTyr	aza- α '-homo-L-tirosilo
Acpc	Ácido 1-aminociclopentano-carboxílico
Aib	Ácido 2-aminoisobutírico
Sar	N-metilglicilo (sarcosina)
Cit	Citron
Orn	Ornitina
NorLeu (Nle)	NorLeucina
HomoSer	HomoSerina (isotretinoína)

15 Entre los análogos de interés particular se incluyen los siguientes:

Tabla 2

Análogos de la angiotensina II		
Nombre del análogo de AII	Secuencia de aminoácidos	Identificador de secuencia
Análogo nº 1	Asp-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe	SEC ID nº 18
Análogo nº 2	Asn-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe	SEC ID nº 19
Análogo nº 3	Ala-Pro-Gly-Asp-Arg-Ile-Tyr-Val-His-Pro-Phe	SEC ID nº 20
Análogo nº 4	Glu-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	SEC ID nº 21
Análogo nº 5	Asp-Lys-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	SEC ID nº 22
Análogo nº 6	Asp-Arg-Ala-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	SEC ID nº 23
Análogo nº 7	Asp-Arg-V al-Thr-Ile-His-Pro-Phe	SEC ID nº 24
Análogo nº 8	Asp-Arg-Val-Tyr-Leu-His-Pro-Phe	SEC ID nº 25
Análogo nº 9	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-Arg-Pro-Phe	SEC ID nº 26
Análogo nº 10	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Ala-Phe	SEC ID nº 27
Análogo nº 11	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Tyr	SEC ID nº 28
Análogo nº 12	Pro-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	SEC ID nº 29
Análogo nº 13	Asp-Arg-Pro-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	SEC ID nº 13
Análogo nº 14	Asp-Arg-Val-Tyr(PO ₃) ₂ -Ile-His-Pro-Phe	SEC ID nº 30
Análogo nº 15	Asp-Arg-norLeu-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	SEC ID nº 31
Análogo nº 16	Asp-Arg-Val-Tyr-norLeu-His-Pro-Phe	SEC ID nº 32
Análogo nº 17	Asp-Arg-Val-homoSer-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	SEC ID nº 33

20 Entre otras formas de realización particularmente preferidas se incluyen:

1GD	Ala ⁴ -AII(1-7)	DRVAIHP	SEC ID nº 38
2GD	Pro ³ -AII(1-7)	DRPYIHP	SEC ID nº 39
5GD	Lys ³ -AII(1-7)	DRKYIHP	SEC ID nº 40
9GD	NorLeu ⁴ -AII(1-7)	DR(nor)YIHP	SEC ID nº 41
GSD 28	Ile ⁸ -AII	DRVYIHPI	SEC ID nº 42
	Ala ³ aminoPhe ⁶ AII:	RVAIHPF	SEC ID nº 43
	Ala ³ -AIII	RVAIHPF	SEC ID nº 44
	Gly ¹ -AII	GRVYIHPF	SEC ID nº 45
	NorLeu ⁴ -AIII	--RVYnLHPF	SEC ID nº 46
	Acpc ³ -AII	DR(Acpc)YIHPF	SEC ID nº 47
GSD 37B	Orn ² -AII	D(Orn)VYIHPF	SEC ID nº 48

GSD38B	Citron ² -All	D(Citron)VYIHPF	SEC ID n° 49
3GD	Pro ³ Ala ⁴ -All(1-7)	DRPAIHP	SEC ID n° 50
8GD	Hidroxi-Pro ³ -All(1-7)	DRP(OH)AIHP	SEC ID n° 51

En otra forma de realización, los péptidos de angiotensina pueden ser cualesquiera de los dados a conocer en el documento n° US20100055146, incorporado como referencia en su totalidad en la presente memoria. En diversas formas de realización, el polipéptido es:

un análogo 4,7-ciclizado de la angiotensina II (Ang(1-8), o cualquiera de los análogos de la misma dados a conocer en la presente memoria),

un análogo 4,7-ciclizado de la angiotensina III (Ang(2-8)), o cualquiera de los análogos de la misma dados a conocer en la presente memoria),

un análogo 4,7-ciclizado de la angiotensina IV (Ang(3-8)), o cualquiera de los análogos de la misma dados a conocer en la presente memoria) o

un análogo 4,7-ciclizado de Ang(1-7), o cualquiera de los análogos de la misma dados a conocer en la presente memoria.

En otra forma de realización, los métodos/ usos comprenden administrar un agonista del receptor de MAS. Puede utilizarse cualquier agonista de polipéptido o no polipéptido adecuado del receptor de MAS, incluyendo, aunque sin limitación, A(1-7) y análogos del mismo, A779 (D-Ala A(1-7), disponible de Sigma Chemical Co.) y AVE0991 (ver, por ejemplo, Pinheiro et al., Hypertension 44(4):490-6, 2004. Publicación electrónica el 23 de agosto de 2004).

Los péptidos de angiotensina para la utilización en la presente invención pueden ser lineales o ciclizados de cualquier manera adecuada, tal como los indicados en el documento n° WO2008/018792, incluyendo, aunque sin limitación, los polipéptidos que comprenden un puente tioéter entre las posiciones 4 y 7, u otras posiciones.

Los péptidos de angiotensina pueden expresarse recombinantemente o sintetizarse químicamente utilizando cualesquiera técnicas adecuadas, las cuales se encuentran perfectamente comprendidas dentro de los conocimientos del experto en la materia.

Tal como se utiliza en la presente memoria, "tratar" o "tratando" la lesión ocular se refiere a llevar a cabo uno o más de los siguientes: (a) reducir la gravedad de la lesión ocular, (b) limitar o prevenir el desarrollo de síntomas característicos de la lesión ocular bajo tratamiento, (c) inhibir el agravamiento de los síntomas característicos de la lesión ocular bajo tratamiento, (d) limitar o prevenir la recurrencia de la lesión ocular en pacientes que previamente han presentado el trastorno o trastornos, y (e) limitar o prevenir la recurrencia de síntomas en pacientes que previamente habían sido sintomáticos de lesión ocular. Por ejemplo, dependiendo de la lesión ocular bajo tratamiento, entre los síntomas pueden incluirse fibrosis posoperatoria, inflamación posoperatoria, incrementos posoperatorios de la presión intraocular, laceraciones, perforaciones, dolor ocular, lagrimeo incrementado comparado con el normal, visión borrosa, fotosensibilidad, agudeza visual alterada y/o sensación de un cuerpo extraño en el ojo.

El polipéptido puede administrarse en cualquier dosis adecuada según se determine a la luz de todos los factores relevantes. En una forma de realización de todos los aspectos de la invención, el polipéptido, o sal del mismo, se administra en una formulación farmacéutica a una concentración de entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 3% en peso (mg)/volumen (ml) o en peso/peso (mg). En diversas formas de realización adicionales, el polipéptido, o sal del mismo, se administra en una formulación farmacéutica a una concentración de entre aproximadamente 0,005% y aproximadamente 3%, de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 3%, de entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 3%, de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 3%, de entre aproximadamente 2% y aproximadamente 3%, de entre aproximadamente 0,005% y aproximadamente 2%, de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 2%, de entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 2%, de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 2%, de entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 2%, de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 2%, de entre aproximadamente 0,005% y aproximadamente 1%, de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 1%, de entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 1%, de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 1%, de entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 1%, de entre aproximadamente 0,005% y aproximadamente 0,75%, de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 0,75%, de entre aproximadamente 0,03% y aproximadamente 1%, de entre aproximadamente 0,03% y aproximadamente 0,75%, de entre aproximadamente 0,03% y aproximadamente 0,3%, de entre aproximadamente 0,03% y aproximadamente 0,5%, de entre aproximadamente 0,03% y aproximadamente 0,25%, de entre aproximadamente 0,03% y aproximadamente 0,1%, de entre aproximadamente 0,03% y aproximadamente 0,075%, de entre aproximadamente 0,03% y aproximadamente 0,05%, de entre aproximadamente 0,03% y aproximadamente 0,3% o de aproximadamente 0,03% o de aproximadamente 0,3%, todos en peso (mg)/volumen (ml) o en peso/peso (mg).

En todos los aspectos de la invención, el polipéptido o sal del mismo puede administrarse mediante cualquier vía adecuada, tal como la administración sistémica (incluyendo la administración oral); preferentemente, mediante la administración tópica, incluyendo, aunque sin limitación, como gotas (es decir, en suspensión, en solución o como pomada), con una lente de contacto de tipo vendaje, administración sostenida mediante lente de contacto, un implante en el fórnix o con un parche ocular o ojo con parche. En una forma de realización, los métodos/usos de la invención pueden comprender la administración de una formulación tópica con la frecuencia que se considere apropiada, es decir, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, etc. Los métodos/usos pueden comprender además la administración del polipéptido o sal del mismo durante el tiempo que el médico responsable considere deseable.

En una forma de realización de todos los aspectos de la invención, la administración tópica comprende la administración en una formulación seleccionada de entre el grupo que consiste en hidrogeles, cremas, viscoelásticos, pomadas, pastas, gotas (en suspensión o en solución), nanopartículas, formulaciones a base de polímeros y lociones. Las formulaciones pueden aplicarse de cualquier manera adecuada, que puede incluir cualquier adyuvante de administración (incluyendo, aunque sin limitación, lente de contacto de tipo vendaje, lente de contacto, implante en el fórnix, parche ocular u ojo con parche, parche de presión o protector ocular, etc.) según considere apropiado el paciente humano o cuidador.

En otra forma de realización o cualquier forma de realización o combinación de formas de realización en la presente memoria, los péptidos de angiotensina pueden formularse para la liberación lenta o sostenida de cualquier manera adecuada conocida de la técnica. En una forma de realización, los péptidos se formulan como gel, pellet, nanopartícula, administración en polímeros, ciclodextrina o cualquier forma de formulación de liberación lenta o sostenida y se introducen en los fórnix conjuntivales para la liberación lenta o sostenida en el sujeto.

En otra forma de realización de todos los aspectos de la invención, la formulación tópica comprende entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 4% de hidroxietilcelulosa (HEC) en peso (mg)/volumen (ml) o en peso/peso (mg). En diversas formas de realización adicionales, la formulación tópica puede comprender entre aproximadamente 1% y aproximadamente 3% de HEC, o aproximadamente 2% de HEC, en peso (mg)/volumen (ml) o en peso/peso (mg).

En todos los aspectos de la invención, los polipéptidos o sales de los mismos pueden administrarse juntos con uno o más de entre: (a) lioprotector, (b) surfactante, (c) agente volumétrico, (d) agente ajustador de la tonicidad, (e) estabilizador, (f) conservante y/o (g) tampón. En algunas formas de realización, el tampón en la composición farmacéutica es un tampón Tris, un tampón de histidina, un tampón de fosfato, un tampón de citrato o un tampón de acetato. Los péptidos pueden administrarse con un lioprotector, por ejemplo sacarosa, sorbitol o trehalosa. En determinadas formas de realización, los péptidos pueden administrarse con un conservante, por ejemplo cloruro de benzalconio, bencetonio, clorhexidina, fenol, m-cresol, alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, o-cresol, p-cresol, clorocresol, nitrato fenilmercurio, timerosal, ácido benzoico y diversas mezclas de los mismos. En otras formas de realización, los péptidos pueden administrarse con un agente volumétrico, como la glicina. En todavía otras formas de realización, los péptidos pueden administrarse con un surfactante, por ejemplo polisorbato-20, polisorbato-40, polisorbato-60, polisorbato-65, polisorbato-80, polisorbato-85, poloxámero-188, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monooleato de sorbitán, trilaurato de sorbitán, triestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán o una combinación de los mismos. Los péptidos pueden administrarse con un agente ajustador de la tonicidad, por ejemplo un compuesto que causa que la formulación se torne sustancialmente isotónica o iso-osmótica con la sangre humana. Entre los agentes ajustadores de la tonicidad ejemplares se incluyen sacarosa, sorbitol, glicina, metionina, manitol, dextrosa, inositol, cloruro sódico, arginina e hidrocloreto de arginina. En otras formas de realización, los péptidos pueden administrarse con un estabilizador, por ejemplo una molécula que, en combinación con el péptido, evita o reduce sustancialmente la inestabilidad química y/o física de la proteína de interés en forma liofilizada o líquida. Entre los estabilizadores ejemplares se incluyen sacarosa, sorbitol, glicina, inositol, cloruro sódico, metionina, arginina e hidrocloreto de arginina, parabeno y combinaciones de metilparabeno y propilparabeno.

En todos los aspectos y formas de realización de la invención, entre los ácidos adecuados que son capaces de formar sales con los polipéptidos se incluyen, aunque sin limitación, ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido tiocianico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido antranílico, ácido cinámico, ácido naftalenosulfónico, ácido sulfanílico y similares. Entre las bases adecuadas capaces de formar sales con los péptidos se incluyen, aunque sin limitación, bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico, hidróxido amónico, hidróxido de potasio y similares, y bases orgánicas, tales como mono-, di- y tri-alquil- y aril-aminas (por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina, metilamina, dimetilamina y similares) y etanolaminas opcionalmente sustituidas (por ejemplo, etanolamina, dietanolamina y similares).

Los polipéptidos o sales de los mismos pueden derivarse adicionalmente para proporcionar una semivida incrementada, por ejemplo mediante la unión a polietilenglicol. Los péptidos o sales de los mismos pueden comprender L-aminoácidos, D-aminoácidos (que son resistentes a proteasas específicas de L-aminoácidos in vivo), una combinación de D- y L-

aminoácidos y diversos aminoácidos "de diseño" (por ejemplo, β -metil-aminoácidos, α -metil-aminoácidos y $N\alpha$ -metil-aminoácidos, etc.) para proporcionar propiedades especiales.

Los polipéptidos pueden ser el único agente activo en la composición farmacéutica, o la composición puede comprender además otro u otros agentes activos adecuados para el tratamiento deseado. Entre dichos otros agentes activos puede incluirse, aunque sin limitación, una o más lágrimas artificiales (tales como carmelosa, hidroxietilcelulosa, hipromelosa, alcohol polivinílico y ciclodextrina), antibióticos (tales como cloranfenicol, ciprofloxacino, gentamicina, neomicina y polimixina B), antivíricos (tales como aciclovir), antifúngicos (tales como fluconazol), analgésicos y fármacos antiinflamatorios (tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideos, esteroides tópicos, ciclosporina y fármacos antialérgicos).

De esta manera, en un aspecto dado a conocer, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden:

(a) un péptido de angiotensina

(b) un agente activo seleccionado de entre el grupo que consiste en lágrimas artificiales (tales como carmelosa, hidroxietilcelulosa, hipromelosa, alcohol polivinílico y ciclodextrina), antibióticos (tales como cloranfenicol, ciprofloxacino, gentamicina, neomicina y polimixina B), antivíricos (tales como aciclovir), antifúngicos (tales como fluconazol), analgésicos y fármacos antiinflamatorios (tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideos, esteroides tópicos, ciclosporina y fármacos antialérgicos) y

(c) un portador farmacéuticamente aceptable.

En una forma de realización, el agente activo comprende lágrimas artificiales (tales como carmelosa, hidroxietilcelulosa, hipromelosa, alcohol polivinílico y ciclodextrina). En una forma de realización adicional, el péptido de angiotensina comprende o consiste en Nle3-A(1-7) (SEC ID n° 14).

El polipéptido de angiotensina puede encontrarse presente en la composición farmacéutica en cualquier dosis adecuada según se determine a la luz de todos los factores relevantes, incluyendo los dados a conocer anteriormente para los métodos/usos de la invención. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse para la administración por cualquier vía adecuada, tal como la administración sistémica (incluyendo la administración oral), la administración tópica, incluyendo, aunque sin limitación, unas gotas (es decir, en suspensión, en solución o como pomada), con una lente de contacto de tipo vendaje, la administración sostenida mediante lentes de contacto, un implante en el fórnix o con un parche ocular u parche en el ojo. Una composición farmacéutica tópica puede comprender, por ejemplo, una formulación seleccionada de entre el grupo que consiste en hidrogeles, cremas, viscoelásticos, pomadas, pastas, gotas (en suspensión o en solución), nanopartículas, formulaciones a base de polímeros y lociones. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse para la administración de cualquier manera adecuada, que puede incluir cualquier adyuvante de administración (incluyendo, aunque sin limitación, las lentes de contacto de tipo vendaje, las lentes de contacto, los implantes en el fórnix, los parches oculares o los ojos con parche, los parches de presión o los protectores oculares, etc.) según considere apropiado el paciente humano o cuidador. En una forma de realización, la composición farmacéutica comprende una formulación tópica que comprende entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 4% de hidroxietilcelulosa (HEC) en peso (mg)/volumen (ml) o en peso/peso (mg). En diversas formas de realización adicionales, la formulación tópica puede comprender entre aproximadamente 1% y aproximadamente 3% de HEC, o aproximadamente 2% de HEC, en peso (mg)/volumen (ml) o en peso/peso (mg).

La formulación farmacéutica puede comprender uno o más de entre: (a) lioprotector, (b) surfactante, (c) agente volumétrico, (d) agente ajustador de la tonicidad, (e) estabilizador, (f) conservante y/o (g) tampón, tal como los indicados en la presente memoria para los métodos/usos de la invención.

Los métodos/usos pueden utilizarse junto con otras terapias adecuadas para tratar el trastorno relevante.

Los métodos/usos y composiciones pueden incluir cualesquiera otras formas de realización tales como las dadas a conocer en el ejemplo, a continuación. Dichas formas de realización pueden utilizarse en combinación en los métodos/usos de la invención, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Ejemplo 1

La curación corneal resulta importante no sólo para reestablecer el epitelio protector sino también para restaurar la transparencia corneal y una visión clara. La respuesta de curación corneal depende de diversos factores, entre ellos el tipo, tamaño y extensión de la lesión, la naturaleza del agente injurioso, el estado del ojo y el estado general del sujeto. Las lesiones corneales más comunes implican una penetración superficial del epitelio, la membrana de Bowman y la parte anterior del estroma. Los defectos corneales superficiales pueden estar asociados a traumatismos o enfermedades, tales como distrofias, queratitis neurotrófica, tóxica o infecciosa, aunque también pueden ser

secundarias a procedimientos quirúrgicos, tales como el desbridamiento epitelial, la queratectomía fototerapéutica, la queratectomía fotorrefractiva o la queratomileusis *in situ* con láser. En todos estos casos, con independencia de la etiología, el objetivo terapéutico principal es estimular la restauración estructural con la mínima curación a fin de proporcionar el mejor resultado óptico posible. Se han planteado como hipótesis y descrito diversos mecanismos para la curación corneal, entre ellos la función de diferentes factores de crecimiento, los reguladores de los mismos y receptores. Con independencia de la profundidad de la lesión, aparentemente los queratocitos participan en todos los casos en el proceso de curación y sigue existiendo el reto de estimular la curación mediante la regeneración y no la fibrosis. Debido a la exposición del sitio y su convexidad, las lesiones de la superficie corneal son la queja oftálmica más común y en una subpoblación de pacientes con lesiones superficiales se desarrollan erosiones recurrentes. El propósito del presente estudio era evaluar los efectos de un nuevo fármaco tópico sobre la reepitelización corneal y la curación de lesiones estromales.

Preparación de animales y procedimiento:

Antes de cada procedimiento los conejos fueron anestesiados con una inyección subcutánea de una mezcla de hidrocóloro de quetamina (50 a 80 mg/kg) e hidrocóloro de xilazina (5 a 9 mg/kg). Los animales fueron preparados para la cirugía estéril realizada bajo condiciones asépticas. El área periorbital se lavó con solución de yoduro de povidona al 5% y se instiló una gota de esta solución en el fórnix y se utilizó un espéculo para mantener abiertos los párpados. Utilizando una cuchilla corneal (querátomo de 3,2 mm), se creó un túnel en córnea clara de grosor completo del mismo modo que en cirugía de facoemulsificación humana. Para evitar el colapso del globo tras la creación del túnel corneal, se inyectó una pequeña cantidad de viscoelástico en la cámara anterior a través de una paracentesis. Se inyectaron por vía subconjuntival, 25 mg de gentamicina y 2 mg de dexametasona. Postoperatoriamente se administró analgesia. Los animales asignados al grupo de tratamiento fueron tratados con 1 gota (aproximadamente 50 µl) del fármaco activo (Nle3 A(1-7) al 0,03% o 0,3% en hidroxietilcelulosa al 2% en tampón fosfato 0,05 M, pH 6,5) bajo investigación instilado en el saco conjuntival diariamente (utilizando un cuentagotas) durante todo el periodo de seguimiento. Por otra parte, los animales asignados al grupo de control fueron tratados con gotas de vehículo (hidroxietilcelulosa al 2% en tampón fosfato 0,05 M, pH 6,5) diariamente durante todo el periodo de seguimiento.

Examen de seguimiento:

Dichos exámenes oculares de seguimiento se llevaron a cabo con el animal bajo anestesia tal como se ha indicado anteriormente. Las imágenes del segmento anterior incluían fotografías sin rojos e imágenes con fluoresceína del segmento anterior utilizando un instrumento Spectralis (Heidelberg Engineering, Alemania), en la que se realizan fotografías en secuencia tras instilar una gota de fluoresceína al 10% (Akorn, Abit Springs, LA) en el saco conjuntival y aplicar una ligera presión en el globo. Ese procedimiento se conoce más comúnmente como prueba de Seidel, en la que se aplica tópicamente una tira que contiene fluoresceína al 10% en el área afectada y se examina con un filtro de azul cobalto. En este punto, la fluoresceína muestra un color verde. Cualesquiera cambios de color o de superficie fluorescente indican la presencia de fugas corneales. Estos datos de imágenes se utilizaron para evaluar el grado de curación de las lesiones corneales así como la extensión de las fugas en las lesiones. Las mediciones de presión intraocular se llevaron a cabo utilizando un instrumento Tonopen-AVIVA (TPA, Reichert Inc.).

Obtención de imágenes e histología:

También se obtuvieron imágenes de la lesión utilizando un tomógrafo retiniano de Heidelberg (HRT, por sus siglas en inglés). Es un oftalmoscopio de escaneo láser confocal que ha sido convertido en un microscopio corneal confocal utilizando una lente de microscopía adicional incorporada en la lente estándar. Esta lente adicional permitió obtener imágenes con el HRT de células y capas celulares dentro de la córnea, permitiendo una evaluación de las etapas en vida de la curación y de la estructura de la córnea a fin de proporcionar vistas detalladas de la estructura y patología de la córnea.

Resultados

En el modelo de conejo de lesión de grosor completo, la aplicación de Nle3-A(1-7) diariamente en el ojo redujo el tiempo hasta la curación corneal, definido como la ausencia de fugas en la prueba de Seidel, de 7 días en los animales tratados con vehículo a 4 días en todos los animales tratados con fármaco activo (ambas concentraciones). Además, se observó una reducción de la inflamación/edema en las medidas oculares según la observación clínica. Al tratar los animales con vehículo, la inflamación/edema continuó siendo moderada el día 7. Con el tratamiento con la concentración más baja de Nle3 A(1-7) (0,03%), el edema continuó siendo muy leve el día 7. Con el tratamiento con la concentración más alta de fármaco (0,3%), se observó edema únicamente durante los primeros 5 días después de la cirugía. Lo anterior muestra una capacidad única de este compuesto activo tanto para reducir la inflamación como para acelerar la curación corneal. Ello no se vio acompañado de ningún cambio de la presión intraocular, presentando además resultados del examen de fondo y de angiografía con fluoresceína normales.

Gotas oculares	Prueba de	Edema en	PIO	Examen de	Complicaciones
----------------	-----------	----------	-----	-----------	----------------

	Seidel (de fugas en lesiones)	lesión corneal		fondo y angiografía con fluoresceína	
Nle3-A(1-7) al 0,3%	Fugas en los primeros 3 días Ninguna fuga a partir del 4º día	Persistente durante los primeros 5 días únicamente	Normal	Normal	Ninguna
Nle3-A(1-7) al 0,03%	Fugas en los primeros 3 días Ninguna fuga a partir del 4º día	Leve el día 7, aunque disminuyendo	Normal	Normal	Ninguna
Vehículo	Fugas en los primeros 6 días Ninguna fuga a partir del 7º día	Moderada el día 7, aunque disminuyendo	Normal	Normal	Ninguna

También se llevó a cabo la evaluación del sitio de incisión mediante HRT y evaluación histológica (día 10). En los animales tratados con vehículo se observó fibrosis y disrupción de la arquitectura corneal normal en el sitio de incisión. Puede observarse un ejemplo representativo de dicha observación en las imágenes de HRT, posteriormente. En el sitio de incisión en el ojo tratado con vehículo se depositó una gran cantidad de material fibroso que alteraba la arquitectura corneal. Con el tratamiento con Nle3-A(1-7), curó la lesión y el tejido presentaba una apariencia y arquitectura normales. Lo anterior se demostró adicionalmente en la necropsia (día 21), momento en que se recolectaron los tejidos y se prepararon para la evaluación mediante microscopía. La tinción de hematoxilina y eosina del sitio de incisión mostró una arquitectura normalizada con fibrosis reducida con el tratamiento activo (figura 1).

La aplicación de Nle3-A(1-7) al 0,3% y al 0,03% tras la incisión corneal de grosor completo resultó en una resolución más rápida del edema y la inflamación, una reducción de la duración de las fugas en las lesiones corneales y la curación con una arquitectura normal y la ausencia de fibrosis en comparación con los animales de control de vehículo. La concentración más alta, Nle3-A(1-7) al 0,3%, presentó la duración más corta del edema y la inflamación; todos los demás parámetros fueron iguales en los dos brazos de Nle3-A(1-7).

Ejemplo 2

Principio de la prueba: determinar el efecto de Nle3-A(1-7) en vehículo (hidroxietilcelulosa (HEC) al 2% en tampón fosfato 0,05 M, pH 6,5) sobre la curación corneal, determinada mediante examen con luz oblicua, prueba de Seidel, microscopía confocal y presión de fugas in vivo, tras la incisión corneal de grosor completo en conejos.

Animales: machos y hembras, conejos pigmentados, únicamente ojo derecho, 5/grupo, peso de 5 a 6 libras. Los conejos fueron anestesiados con una inyección subcutánea de una mezcla de hidrocortisone de quetamina (50 a 80 mg/kg) e hidrocortisone de xilazina (5 a 9 mg/kg). Los animales se prepararon para cirugía estéril realizada bajo condiciones asépticas. Se limpió el área periorbital con solución de yoduro de povidona al 5% y se instiló una gota de esta solución en el fórnix. Se utilizó un espéculo para mantener los párpados abiertos. Utilizando una cuchilla corneal (querátomo de 3,2 mm) se creó una incisión de grosor completo en la córnea clara. Postoperatoriamente se administró analgesia seguido del artículo de ensayo. Aproximadamente 30 minutos a una hora después, se administró pomada antibiótica.

Sustancias de ensayo y de referencia y programa de tratamiento:

Tabla 1

Grupo	Brazo de tratamiento	Vía	Programa	Duración	Observaciones
1	Nle3-A(1-7) al 0,3% en vehículo	Conjuntival	EO	28 días	Ojo derecho
2	Nle3-A(1-7) al 0,03% en vehículo	Conjuntival	EO	28 días	Ojo derecho
3	Control de vehículo	Conjuntival	EO	28 días	Ojo derecho

Evaluaciones:

Tabla 2

Ensayo	Tiempos (días)	Detalles
Examen con luz oblicua	2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 21 y 28	Observación para edema, resultados macroscópicos y formación de cámara anterior
Prueba de Seidel y examen con lámpara de hendidura	5 y 10	Tira con fluoresceína al 10% aplicada en el área afectada y aplicación de presión; la

		fuga de fluido acuoso a través de la incisión resulta en un cambio de color
Medición de presión de fugas <i>in vivo</i>	7	3 animales en cada grupo; la presión intraocular aumenta en incrementos de 10 mmHg, medida con un instrumento de vitrectomía Constellation, para determinar la presión a la que se producen fugas en la incisión
Obtención de imágenes de microscopía confocal	28	Tomógrafo retiniano de Heidelberg (HRT) para vistas en vida detalladas de la estructura y patología corneales
Recolección de muestras	28	Análisis en el futuro, incluyendo tinciones de secciones con hematoxilina y eosina observadas mediante microscopía óptica, microscopía electrónica de barrido y tinción inmunohistoquímica

Resultados:

5 Examen con luz oblicua: todos los animales presentaban descarga conjuntival o ojos severamente congestionados el día 2. El día 4 la descarga se limitaba a uno de los animales tratado con Nle3-A(1-7) al 0,3%, uno de los tratados con Nle3-A(1-7) al 0,03% y 2 ojos tratados con vehículo. La formación de la cámara anterior (CA) se observó por primera vez el día 4 en el grupo de 0,3% en la totalidad de los 5 animales a dosis alta, en los que la CA estaba totalmente formada el día 6. En el grupo de 0,03%, 4 de los 5 animales presentaba una CA completa el día 6, mientras que el animal restante presentó una CA completamente formada el día 8. El primer registro de formación de la CA al 100% en el grupo de vehículo fue el día 12, presentando la totalidad una CA completa el día 14 (semana 2).

15 Prueba de Seidel: todos los animales presentaron resultados positivos en la prueba de Seidel el día 5 con la excepción de 3 animales, 2 en el tratamiento de Nle3-A(1-7) al 0,3% y 1 en el tratamiento de Nle3-A(1-7) al 0,03%. El día 10, todos los animales tratados con Nle3-A(1-7) presentaron pruebas de Seidel negativas, mientras que todos los animales tratados con vehículo continuaron presentando fugas con la presión. Además, el examen con luz oblicua el día 6 no observó ninguna fuga en ningún animal en el grupo de NorLeu3-A(1-7) al 0,3% y ninguno en tres animales en el grupo de Nle3-A(1-7) al 0,03%.

20 Presión de fuga *in vivo*: se realizaron las mediciones de presión *in vivo* de tres animales de cada grupo de tratamiento. La presión media para los animales que recibieron Nle3-A(1-7) al 0,3% o al 0,03% fue de 79,3±6 mmHg y de 77,3±3,2 mmHg, respectivamente. La presión media para los animales tratados con vehículo fue de 38,7±3,2 mmHg. El tratamiento con Nle3-A(1-7) incrementó la resistencia de la curación en el sentido que se requirió aproximadamente el doble de presión para provocar una fuga en las lesiones tratadas con Nle3-A(1-7) en comparación con las lesiones tratadas con vehículo.

25 Microscopía confocal (figura 2): mostró una disposición regular de las lamelas estromales de colágeno en proximidad a la lesión corneal en los dos grupos de tratamiento de Nle3-A(1-7), en comparación con la organización gruesa y caótica observada en el grupo de vehículo tras 1 mes de tratamiento diario.

Discusión y conclusiones:

30 La aplicación de Nle3-A(1-7) al 0,3% y al 0,03% tras la incisión corneal de grosor completo resultó en la formación más rápida de la cámara anterior en comparación con los animales de control de vehículo, los días 6, 8 y 14, respectivamente. La curación corneal, medida por la fuga acuosa en prueba de Seidel, se produjo el día 10 en todos los animales tratados con Nle3-A(1-7), mientras que ningún animal de control de vehículo presentó una prueba de Seidel negativa.

35 La resistencia de la curación se incrementó tras el tratamiento con Nle3-A(1-7) al 0,03% y al 0,03% en comparación con los animales de control de vehículo. La distribución regular de los queratocitos y las lamelas indicaba curación corneal en los animales tratados con Nle3-A(1-7).

Listado de secuencias

45 <110> University of Southern California
Rodgers, Kathleen E.
DiZerega, Gere S.
Louie, Stan
Humayun, Mark

Abdallah, Walid Fouad Ahmed

<120> Curación acelerada de lesiones oculares mediante péptidos de angiotensina

5 <130> 13-512-PCT
 <150> 61/817596
 <151> 2013-04-30

10 <150> 61/938851
 <151> 2014-02-12
 <160> 51

15 <170> PatentIn versión 3.5
 <210> 1
 <211> 8
 <212> PRT

20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Asp, Glu, Asn, Ala, Me2Gly, Pro, Glu(NH₂), Gly, Asp(NH₂) o se encuentra ausente,

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Bet, H, Acpc, or Suc N-terminal opcional

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es Arg, Lys, Ala, Cit, Orn, Ser(Ac), Sar, D-Arg o D-Lys

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es Val, Ala, Leu, norLeu, Ile, Gly, Lys, Pro, o Tyr

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Aib o Acpc C-terminal opcional

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es Tyr, Tyr(PO₃)₂, Thr, Ser, homoSer, azaTyr, o Ala

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa es Ile, Ala, Leu, norLeu, Val o Gly

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es His, Arg o 6-NH₂-Phe

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Pro o Ala

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa es Phe, Phe(Br), Ile y Tyr, excluyendo secuencias que incluyen R⁴ como grupo Tyr terminal

 15 <400> 1
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

 20 <210> 2
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Sintético

 30 <400> 2
 Arg Val Tyr Ile His Pro Phe
 1 5

 35 <210> 3
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Sintético

 45 <400> 3
 Val Tyr Ile His Pro Phe
 1 5

 50 <210> 4
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 55 <220>
 <223> Sintético

 60 <400> 4
 Asp Arg Val Tyr Ile His Pro
 1 5

 <210> 5
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintético

 <400> 5
 Arg Val Tyr Ile His Pro
 1 5

 <210> 6
 <211> 5
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 5
 <400> 6
 Val Tyr Ile His Pro
 1 5
 <210> 7
 10 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Sintético
 <400> 7
 Ile His Pro Phe
 1
 20 <210> 8
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Sintético
 <400> 8
 Asp Arg Val Tyr Ile His
 30 1 5
 <210> 9
 <211> 5
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 40 <400> 9
 Asp Arg Val Tyr Ile
 1 5
 <210> 10
 <211> 4
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 50 <400> 10
 Asp Arg Val Tyr
 1
 <210> 11
 55 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 60 <223> Sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Nle
 5
 <400> 11
 Arg Leu Tyr Ile His Pro Phe
 1 5
 <210> 12
 10 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 20 <223> Nle
 <400> 12
 Arg Val Tyr Leu His Pro Phe
 1 5
 25 <210> 13
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Sintético
 <400> 13
 Asp Arg Pro Tyr Ile His Pro Phe
 1 5
 35 <210> 14
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Sintético
 <220>
 45 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Nle
 <400> 14
 Asp Arg Leu Tyr Ile His Pro
 1 5
 50 <210> 15
 <211> 8
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Asp, Glu o ausente

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es Arg, Lys, o Ala

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es Val, Ala, Leu, noLeu, Ile, Gly, Lys, o Pro

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es Tyr u homoSer

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa es Ile, Ala, Leu, noLeu, Val o Gly

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es His o Arg

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Pro o Ala

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa es Phe, Ile o se encuentra ausente

40 <400> 15
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

45 <210> 16
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintético

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Nle

55 <400> 16
 Asp Arg Leu Tyr Ile
 1 5

60 <210> 17
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

	<220>
	<223> Sintético
5	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (3)..(3)
	<223> Nle
10	<400> 17
	Asp Arg Leu Tyr Ile His
	1 5
15	<210> 18
	<211> 8
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
20	<220>
	<223> Sintético
	<400> 18
	Asp Arg Val Tyr Val His Pro Phe
	1 5
25	<210> 19
	<211> 8
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
30	<220>
	<223> Sintético
	<400> 19
	Asn Arg Val Tyr Val His Pro Phe
	1 5
35	<210> 20
	<211> 11
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
40	<220>
	<223> Sintético
	<400> 20
	Ala Pro Gly Asp Arg Ile Tyr Val His Pro Phe
	1 5 10
45	<210> 21
	<211> 8
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
50	<220>
	<223> Sintético
	<400> 21
	Glu Arg Val Tyr Ile His Pro Phe
	1 5
55	<210> 22
	<211> 8
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
60	

<220>
 <223> Sintético

 <400> 22
 Asp Lys Val Tyr Ile His Pro Phe
 5 1 5

 <210> 23
 <211> 8
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintético

 15 <400> 23
 Asp Arg Ala Tyr Ile His Pro Phe
 1 5

 <210> 24
 <211> 8
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintético
 25
 <400> 24
 Asp Arg Val Thr Ile His Pro Phe
 1 5

 <210> 25
 <211> 8
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintético
 35
 <400> 25
 Asp Arg Val Tyr Leu His Pro Phe
 1 5

 40 <210> 26
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Sintético

 <400> 26
 Asp Arg Val Tyr Ile Arg Pro Phe
 1 5
 50
 <210> 27
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Sintético

 <400> 27

Asp Arg Val Tyr Ile His Ala Phe
 1 5
 <210> 28
 <211> 8
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 10 <400> 28
 Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Tyr
 1 5
 <210> 29
 15 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Sintético
 <400> 29
 Pro Arg Val Tyr Ile His Pro Phe
 1 5
 25 <210> 30
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Sintético
 <220>
 35 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Tyr es Try(PO₃)₂
 <400> 30
 Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe
 1 5
 40 <210> 31
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Sintético
 <220>
 50 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Nle
 <400> 31
 Asp Arg Leu Tyr Ile His Pro Phe
 55 1 5
 <210> 32
 <211> 8
 <212> PRT
 60 <213> Secuencia artificial

	<220> <223> Sintético
5	<220> <221> MOD_RES <222> (5)..(5) <223> Nle
10	<400> 32 Asp Arg Val Tyr Leu His Pro Phe 1 5
15	<210> 33 <211> 9 <212> PRT <213> Secuencia artificial
20	<220> <223> Sintético
25	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (4).. (4) <223> homoSer
30	<400> 33 Asp Arg Val Ser Tyr Ile His Pro Phe 1 5
35	<210> 34 <211> 7 <212> PRT <213> Secuencia artificial
40	<220> <223> Sintético
45	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (1)..(1) <223> Xaa es H, Arg, Lys, Ala, On, Citron, Ser(Ac), Sar, D-Arg o D-Lys
50	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (2)..(2) <223> Xaa es Val, Ala, Leu, noLeu, Ile, Gly, Lys, Pro o Tyr
55	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (3)..(3) <223> Xaa es Tyr, Tyr(PO₃)₂, Thr, Ser, homoSer, azaTyr, o Ala
60	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (4)..(4) <223> Xaa es Ile, Ala, Leu, noLeu, Val o Gly
	<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa es His, Arg o 6-NH₂-Phe

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es Pro o Ala

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es Phe, Phe(Br), Ile o Tyr, excluyendo secuencias que incluyen R⁴ como grupo Tyr terminal

15

<400> 34
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 35
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Sintético

25

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es Arg, Lys, Ala, Cit, Orn, Ser(Ac), Sar, D-Arg o D-Lys

30

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib o Acpc C-terminal opcional

35

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es Val, Ala, Leu, norLeu, Ile, Gly, Lys, Pro, o Tyr

40

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es Ile, Ala, Leu, norLeu, Val o Gly

45

<400> 35
Xaa Xaa Tyr Xaa His Pro Phe
 1 5

<210> 36
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Sintético

55

<400> 36
Arg Val Tyr Gly His Pro Phe
 1 5

60

<210> 37
 <211> 7
 <212> PRT

	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Sintético
5	<400> 37 Arg Val Tyr Ala His Pro Phe 1 5
	<210> 38
10	<211> 7 <212> PRT <213> Secuencia artificial
	<220>
15	<223> Sintético
	<400> 38 Asp Arg Val Ala Ile His Pro 1 5
20	<210> 39 <211> 7 <212> PRT <213> Secuencia artificial
	<220>
25	<223> Sintético
	<400> 39 Asp Arg Pro Tyr Ile His Pro 1 5
30	<210> 40 <211> 7 <212> PRT <213> Secuencia artificial
35	<220>
	<223> Sintético
	<400> 40 Asp Arg Lys Tyr Ile His Pro 1 5
40	<210> 41 <211> 7 <212> PRT <213> Secuencia artificial
45	<220>
	<223> Sintético
50	<220> <221> MOD_RES <222> (3)..(3) <223> Nle
55	<400> 41 Asp Arg Leu Tyr Ile His Pro 1 5
	<210> 42 <211> 8 <212> PRT
60	

	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Sintético
5	<400> 42 Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Ile 1 5
	<210> 43
10	<211> 7 <212> PRT <213> Secuencia artificial
	<220>
15	<223> Sintético
	<400> 43 Arg Val Ala Ile His Pro Phe 1 5
20	<210> 44 <211> 7 <212> PRT <213> Secuencia artificial
	<220>
25	<223> Sintético
	<400> 44 Arg Val Ala Ile His Pro Phe 1 5
30	<210> 45 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial
35	<220>
	<223> Sintético
	<400> 45 Gly Arg Val Tyr Ile His Pro Phe 1 5
40	<210> 46 <211> 7 <212> PRT <213> Secuencia artificial
45	<220>
	<223> Sintético
50	<220> <221> MOD_RES <222> (4)..(4) <223> Nle
55	<400> 46 Arg Val Tyr Leu His Pro Phe 1 5
	<210> 47 <211> 7 <212> PRT
60	

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> ácido 1-aminociclopentano carboxílico C-terminal
 10
 <400> 47
 Asp Arg Tyr Ile His Pro Phe
 1 5
 <210> 48
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Sintético
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Orn
 25
 <400> 48
 Asp Xaa Val Tyr Ile His Pro Phe
 1 5
 30
 <210> 49
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Sintético
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Citron C-terminal
 40
 <400> 49
 Asp Val Tyr Ile His Pro Phe
 1 5
 45
 <210> 50
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 50
 Asp Arg Pro Ala Ile His Pro
 1 5
 55
 <210> 51
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60

<220>

<223> Sintético

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> 3Hyp

<400> 51

Asp Arg Pro Ala Ile His Pro

10

1

5

REIVINDICACIONES

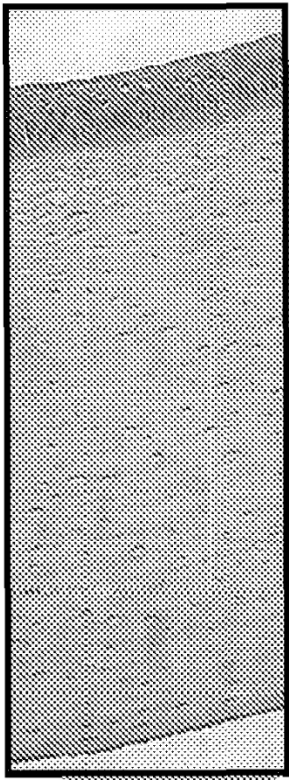
1. Péptido de angiotensina que consiste en por lo menos 5 aminoácidos contiguos de Nle3-A(1-7) (SEC ID nº 14) para su utilización en el tratamiento de una lesión ocular, en el que el péptido de angiotensina se administra a un sujeto con una lesión ocular en una cantidad eficaz de péptido de angiotensina para tratar la lesión ocular.
2. Péptido de angiotensina que comprende Nle3-A(1-7) (SEC ID nº 14) para su utilización en el tratamiento de una lesión ocular, en el que el péptido de angiotensina se administra a un sujeto con una lesión ocular en una cantidad eficaz de péptido de angiotensina para tratar la lesión ocular.
3. Péptido de angiotensina para su utilización según la reivindicación 2, en el que el péptido de angiotensina consiste en Nle3-A(1-7) (SEC ID nº 14).
4. Péptido de angiotensina para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la lesión ocular es causada por traumatismo, exposición a luz/radiación o química, enfermedad o un procedimiento quirúrgico.
5. Péptido de angiotensina para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la lesión ocular comprende una lesión seleccionada de entre el grupo que consiste en inflamación posquirúrgica, fibrosis posoperatoria, aumento posquirúrgico de la presión intraocular, lesión corneal, incisión de catarata, heridas por queratomileusis *in situ* asistida por láser (LASIK), ojo seco, y herida por queratectomía fotorrefractiva (PRK).
6. Péptido de angiotensina para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la lesión ocular es una lesión corneal, y en el que la lesión corneal comprende la penetración del epitelio corneal, el endotelio corneal, la membrana de Bowman corneal, la membrana de Descemet y/o la parte anterior del estroma corneal, o en el que la lesión corneal comprende una abrasión corneal o una laceración corneal.
7. Péptido de angiotensina para su utilización según la reivindicación 6, en el que el tratamiento comprende reducir el desarrollo y/o la gravedad de un síntoma seleccionado de entre el grupo que consiste en fibrosis, inflamación, edema, aumentos de la presión intraocular, dolor ocular, lagrimeo aumentado comparado con el normal, visión borrosa, fotosensibilidad, agudeza visual alterada y una sensación de algo introducido en el ojo.
8. Péptido de angiotensina para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la lesión ocular comprende el ojo seco.
9. Péptido de angiotensina para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la lesión es una lesión corneal.
10. Péptido de angiotensina para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la lesión ocular es resultado de una cirugía ocular.
11. Péptido de angiotensina para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el péptido de angiotensina se administra a una concentración de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% sobre una base peso (mg)/volumen (ml), o sobre una base peso/peso (mg).
12. Péptido de angiotensina para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el péptido de angiotensina se administra en una formulación tópica.
13. Péptido de angiotensina para su utilización según la reivindicación 12, en el que la formulación tópica comprende aproximadamente 0,5% a aproximadamente 4% de hidroxietilcelulosa (HEC) sobre una base peso (mg)/volumen (ml), o sobre una base peso/peso (mg).
14. Composición farmacéutica, que comprende:
 - (a) un péptido de angiotensina que consiste en por lo menos 5 aminoácidos contiguos de Nle3-A(1-7) (SEC ID nº 14);
 - (b) un agente activo que comprende lágrimas artificiales; y
 - (c) un portador farmacéuticamente aceptable.
15. Composición farmacéutica, que comprende:
 - (a) un péptido de angiotensina que comprende Nle3-A(1-7) (SEC ID nº 14),
 - (b) un agente activo que comprende lágrimas artificiales; y
 - (c) un portador farmacéuticamente aceptable.

16. Composición farmacéutica según la reivindicación 15, en la que el péptido de angiotensina consiste en Nle3-A(1-7) (SEC ID nº 14).

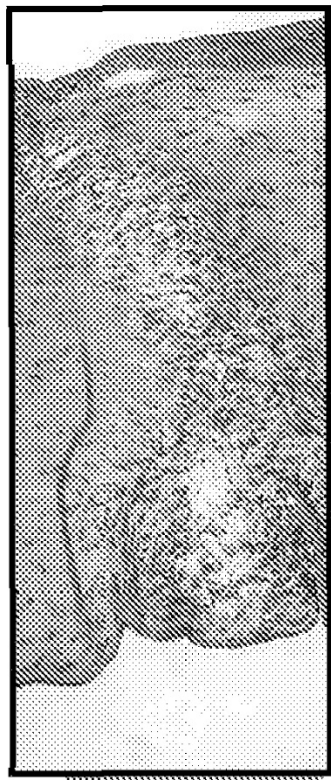
5 17. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en la que el péptido de angiotensina se encuentra presente a una concentración de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% sobre una base peso (mg)/volumen (ml) o sobre una base peso/peso (mg).

10 18. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en la que la composición farmacéutica se proporciona como una formulación tópica.

19. Composición farmacéutica según la reivindicación 18, en la que la formulación tópica comprende aproximadamente 0,5% a aproximadamente 4% de hidroxietilcelulosa (HEC) sobre una base peso (mg)/volumen (ml), o sobre una base peso/peso (mg).



A



B



C

Figura 1

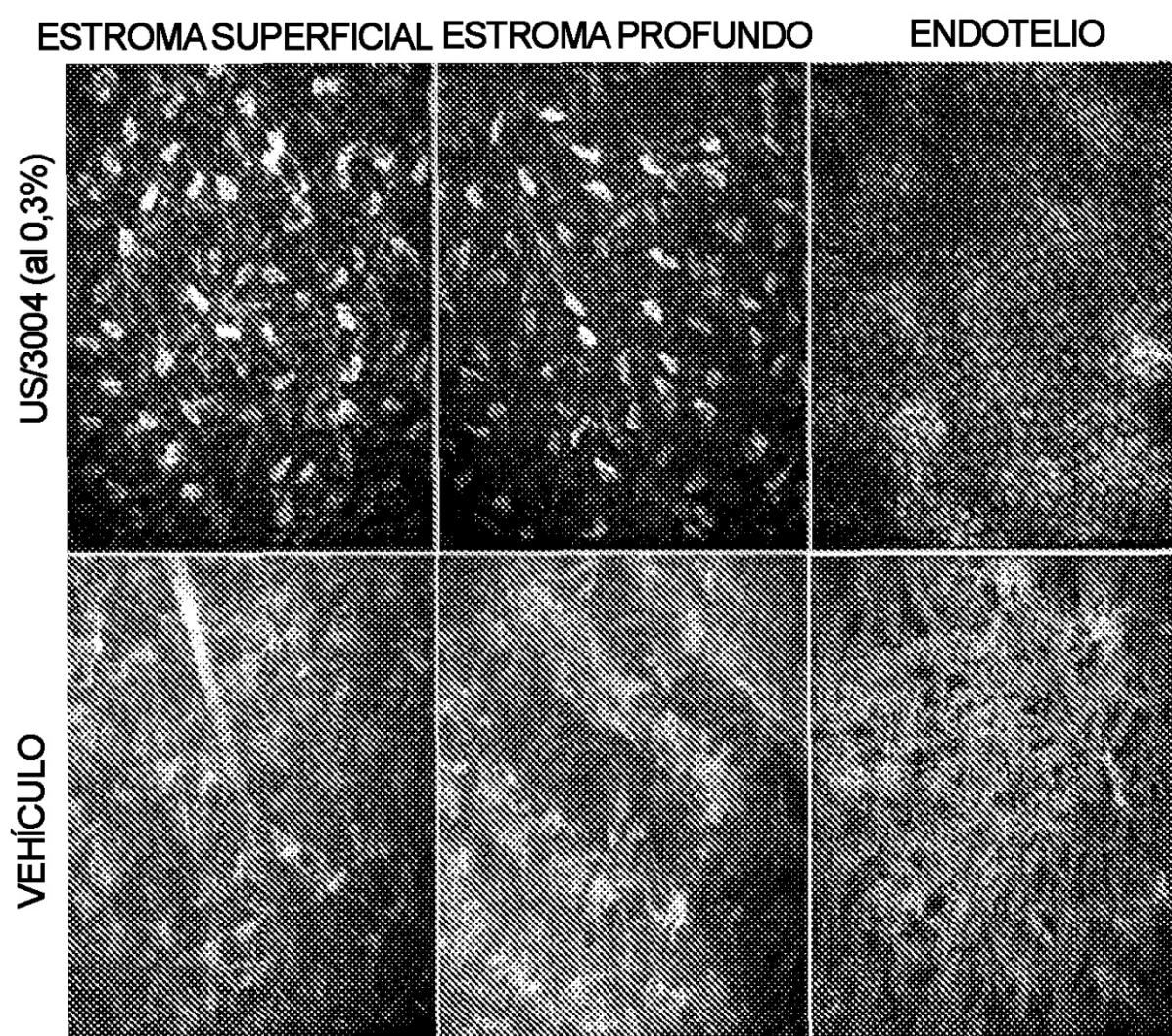


Figura 2