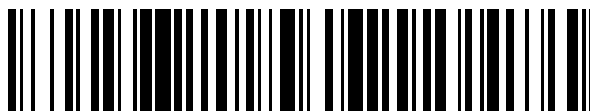


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 646**

51 Int. Cl.:

A61K 38/55 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2007** **E 11152204 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018** **EP 2374472**

54 Título: **Composiciones y métodos para el tratamiento de trastornos oftálmicos**

30 Prioridad:

16.03.2006 EP 06360008

26.09.2006 EP 06291516

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

21.09.2018

73 Titular/es:

DYAX CORP. (100.0%)

55 Network Drive

Burlington, MA 01803, US

72 Inventor/es:

BELICHARD, PIERRE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 682 646 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para el tratamiento de trastornos oftálmicos

La presente invención se refiere a composiciones para su uso en un método para el tratamiento de trastornos oftálmicos de seres humanos o animales. Las presentes composiciones y métodos son muy adecuados para la administración intra- y peri-ocular en el interior de un ojo y proporcionan efectos terapéuticos para el ojo, ya que son eficaces en la estabilización, el realce y/o la mejora de la visión de un paciente. Más específicamente, la presente invención se refiere a composiciones para su uso en un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos oftálmicos con una afección exudativa y/o inflamatoria. Incluso más específicamente, la presente invención se refiere a composiciones para su uso en un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos de la retina, y más específicamente las enfermedades o trastornos oftálmicos relacionados con la alteración de la permeabilidad y/o la integridad de los vasos de la retina.

Enfermedades o trastornos oftálmicos en términos generales se pueden dividir en (i) enfermedades o trastornos del frente del ojo tales como, por ejemplo, edema corneal, uveítis anterior, pterigión, enfermedades u opacidades de la córnea con un componente exudativo o inflamatorio, conjuntivitis, alergia y exudación inducida por láser y (ii) enfermedades o trastornos del dorso del ojo tales como, por ejemplo, enfermedades exudativas del ojo y más particularmente retinopatías exudativas, degeneración macular exudativa, edema macular, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad o retinopatía del prematuro.

La patogénesis de las enfermedades o trastornos exudativos y/o inflamatorios de los ojos, y más particularmente de retinopatías exudativas, implica la alteración y la inflamación de la barrera hemato-retiniana (BRB). La retina consiste esencialmente en materia neuronal, y la barrera entre la retina y el sistema vascular coroideo, a la que se alude en esta memoria como BRB, es bastante similar a la barrera hemato-cerebral. La BRB se compone de dos compartimientos definidos de la siguiente manera: una barrera interna que consiste en células endoteliales vasculares de la retina que recubren los vasos sanguíneos de la coroides y una barrera externa que consiste en el epitelio pigmentario de la retina (RPE) de las células que separan la coroides de la retina. Funcionalmente, la BRB depende de la integridad de la RPE, la vasculatura de la retina y las capas de células gliales asociadas que se comportan como un componente adicional impidiendo el acceso directo de los vasos sanguíneos al entorno neuronal. La BRB funciona para preservar el medio ambiente fisiológico de la retina neuronal. Cuando se compromete la BRB, plasma escapa a través de la BRB en la retina, contribuyendo así a procesos patológicos tales como retinopatías exudativas y deterioro de la visión. Dolencias asociadas con la ruptura de la BRB en la región posterior de la retina incluyen, por ejemplo, las afecciones de la retina edematosas tales como, retinopatías miópicas, edema macular tal como edema macular clínico o edema macular cistoide angiográfico que surge de diversas etiologías tales como diabetes, degeneración macular exudativa y edema macular, que surgen, por ejemplo, de tratamiento con láser de la retina.

Otras afecciones pueden conducir a o pueden estar asociadas a la retinopatía exudativa. Por ejemplo, la retinopatía miópica es una afección que resulta de la malformación grave de la retina, en parte, debido al crecimiento excesivo de la esclerótica. Esta deformación conduce a la restricción de la red de vasos sanguíneos dentro de la coroides y, en última instancia, a un proceso de neovascularización compensatoria. No obstante, los vasos recién formados aparecen frágiles y propensos a fugas y exudación, lo que conduce a la retinopatía exudativa.

De manera similar, edema macular (p. ej., edema macular clínico o edema macular cistoide angiográfico) es una afección que implica la hinchazón de la mácula y se produce típicamente como resultado de etiologías tales como la enfermedad (p. ej., diabetes), lesión o cirugía ocular. El líquido se acumula dentro de las capas de la mácula, provocando una visión central borrosa, distorsionada.

En la degeneración macular exudativa (también conocida como degeneración macular "húmeda" o neovascular relacionada con la edad (AMD húmeda)) se produce un sobrecrecimiento anormal de los vasos sanguíneos de la coroides a la retina, comprometiendo la BRB. Los vasos sanguíneos anormales son frágiles y propensos a fugas.

La retinopatía diabética es una complicación grave de la diabetes. En la etapa inicial, se observan microaneurismas y hemorragias capilares puntuales. Después de ello, resultan una obstrucción microvascular y un edema de la retina de la hiperpermeabilidad vascular y la neovascularización. En la última fase, el desprendimiento de la retina es provocado por la tracción de tejidos conjuntivos que crecen en el cuerpo vítreo. Además, se observan rubeosis del iris y glaucoma neovascular, conduciendo a la ceguera.

La isquemia o degeneración retiniana es otra retinopatía. Puede ser el resultado, por ejemplo, de lesiones, traumatismos, tumores, o puede estar asociado con diversos trastornos tales como la oclusión de un vaso sanguíneo o la presión intraocular elevada que reduce la disponibilidad de la sangre, oxígeno u otros nutrientes a la retina o el nervio óptico, conduciendo así a la muerte (degeneración) celular neuronal y a la pérdida de la visión. Tales trastornos incluyen, p. ej., diabetes, aterosclerosis, insuficiencia venosa capilar, retinopatías arterial y venosa obstructivas (p. ej., oclusión venosa retiniana), glaucoma y degeneración macular senil.

El tratamiento de tales enfermedades se centra actualmente en la eliminación o inhibición del crecimiento vascular mediante tratamiento con láser, la terapia con fármacos o una combinación de ambos.

Actualmente, el tratamiento más ampliamente utilizado para estos trastornos es la terapia con láser que se dirige a la eliminación, destrucción o el bloqueo de los vasos sanguíneos a través de la terapia fotodinámica o la fotocoagulación con láser. Por ejemplo, el tratamiento con láser focal se puede aplicar a los micro-aneurismas identificados en la retinopatía diabética. Se cree que la terapia con láser inhibe la neovascularización y disminuye el grado de edema. Sin embargo, una complicación del tratamiento con láser es la inflamación que puede conducir a un edema adicional y a la destrucción de gran parte de la retina con un riesgo significativo de alteración de la visión. Además, el tratamiento con láser no es siempre una cura permanente, ya que los vasos sanguíneos pueden crecer de nuevo, y pueden aparecer de nuevo micro-aneurismas. Además, el tratamiento con láser de los vasos sanguíneos anormales no se puede realizar en los vasos situados en ciertas zonas de la retina tales como la región central de la mácula.

Se han propuesto compuestos farmacológicos para el tratamiento de estos trastornos oftálmicos que tienen propiedades anti-angiogénicas o angiostáticas tales como corticosteroides (p. ej., acetato de anecortave, triamcinolona,...). Sin embargo, los corticosteroides tienen efectos secundarios graves que limitan su uso, por ejemplo aumentan la presión intraocular (glaucoma) y la formación de cataratas. Otros productos que se dirigen contra factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) tal como Lucentis™ también denominado ranibizumab, o Macugen™ también denominado pegaptanib sódico. Sin embargo, hasta la fecha no hay evidencia suficiente para indicar el éxito que tendrán estos compuestos.

La presente invención pretende proporcionar compuestos mejorados para su uso en un método para el tratamiento de trastornos oftálmicos que al menos ralentizan el ritmo de desarrollo de dichos trastornos oftálmicos y abordar el principal problema que subyace a estas enfermedades (es decir, la permeabilidad vascular de la retina y/o la exudación de fluidos causada por la ruptura de vasos y microvasos retinianos que conducen a hemorragias focales). En un aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos para su uso en un método para el tratamiento de trastornos oftálmicos, y trastornos oftálmicos más específicamente exudativos y/o inflamatorios. En un aspecto más específico de la presente invención, se proporcionan compuestos para su uso en un método para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos de la parte posterior de los ojos y, más específicamente, enfermedades de la retina, e incluso más específicamente trastornos oftálmicos relacionados con la alteración de la permeabilidad y/o la estabilidad de los vasos de la retina.

En los animales, proteasas (p. ej., calicreína, plasmina, elastasa, activador del plasminógeno uroquinasa, trombina, inhibidores de la coagulación asociados con la lipoproteína humana o factores de la coagulación) están implicados en una amplia gama de vías biológicas que afectan el flujo sanguíneo y, por lo tanto, son esenciales para la cicatrización de heridas, la destrucción de la matriz extracelular, la reorganización del tejido, y en cascadas que conducen a la coagulación de la sangre, la fibrinólisis y la activación del complemento. Las proteasas son liberadas por células inflamatorias para la destrucción de patógenos o agentes extraños, y por células normales y cancerosas a medida que avanzan a través de su entorno. La sobreproducción o la falta de regulación de la actividad de proteasas puede tener consecuencias perjudiciales que conducen a afecciones patológicas. Por ejemplo, las calicreínas son serina proteasas que se encuentran tanto en los tejidos como en el plasma, y se ha demostrado que la calicreína plasmática está implicada en la coagulación activada por contacto, la fibrinólisis, la hipotensión y la inflamación (Véase Bhoola, et al., 1992, Pharmacological Reviews, 44, 1- 80).

La actividad de proteasas es regulada por inhibidores. Se ha demostrado que el 10% de las proteínas en el suero sanguíneo son inhibidores de proteasas (Roberts et al., 1995, Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression, 5, 385-436). Los inhibidores de proteasas, y más particularmente de serina proteasas específicas, por lo tanto, han recibido atención como dianas de fármacos potenciales para diversas situaciones patológicas tales como enfermedades isquémicas, episodios de sangrado (p. ej., fibrinólisis o fibrinogenolisis, sangrado excesivo asociado con trombolíticos, sangrado post-operatorio y androgénesis inapropiada). Uno de estos inhibidores, por ejemplo aprotinina (también llamado inhibidor de la tripsina pancreática bovina) ha sido aprobado en los Estados Unidos para su uso profiláctico en la reducción de la pérdida de sangre perioperatoria y la necesidad de transfusión en pacientes durante la cirugía de revascularización coronaria (para una revisión, véase Engels, 2005, Am J Health Syst Pharm.,

62, S9-14). La eficacia de aprotinina está realmente asociada con sus capacidades relativamente no específicas para inhibir una diversidad de serina proteasas, incluyendo calicreína plasmática y plasmina. Calicreína, una serina proteasa, es una enzima que inicia la cascada CAS conduciendo a la activación de neutrófilos, plasmina, coagulación y diversas quininas. Es secretada como un zimógeno (pre-calicreína) que circula como una molécula inactiva hasta que es activada por un evento proteolítico temprano en la cascada de activación de contacto.

Los inhibidores de proteasas se clasifican en una serie de familias basadas en extensas homologías de secuencia entre los miembros de la familia y la conservación de puentes disulfuro intra-cadena (para una revisión, véase Laskowski y Kato, 1980, Ann. Rev. Biochem. 49, 593-626). Inhibidores de serina proteasa de la familia Kunitz (es decir, inhibidores de serina proteasa de tipo Kunitz) se caracterizan por su homología con la aprotinina (inhibidor de la tripsina pancreática bovina). Los inhibidores de la serina proteasa de tipo Kunitz incluyen inhibidores de la tripsina, quimotripsina, elastasa, calicreína, plasmina, los factores de coagulación XIa y IXa, y catepsina G. Estos inhibidores regulan, por lo tanto, una diversidad de procesos fisiológicos, incluyendo la coagulación de la sangre, la fibrinólisis, la activación del complemento, la inflamación y el desarrollo de tumores. Los inhibidores de serina proteasa de tipo Kunitz son proteínas de carácter generalmente básico, de bajo peso molecular que comprenden uno o más dominios inhibitorios nativos o no nativos, ("dominios Kunitz"). El dominio Kunitz es un dominio de plegamiento de aproximadamente 50-60 residuos, que forma una lámina beta anti-paralela central y una corta hélice C-terminal (véase, p. ej., el documento US 6.087.473). Este dominio característico comprende seis residuos cisteína que forman tres enlaces disulfuro, dando como resultado una estructura de doble bucle. Entre la región U-terminal y la primera hebra beta reside el bucle de unión inhibidor activo. Este bucle de unión es disulfuro unido a través de un residuo Cys al bucle de horquilla formada entre las dos últimas hebras beta. Dominios Kunitz aislados de una diversidad de inhibidores de proteinasas exhiben una actividad inhibidora (p. ej., Petersen et al, 1996, Eur J. Biochem 125, 310- 316; Wagner et al, 1992, Biochem Biophys Res Comm. 186, 1138-1145). Dominios Kunitz enlazados también tienen una actividad inhibidora (véase, por ejemplo, el documento US 6.087.473). Inhibidores de proteinasas que comprenden uno o más dominios Kunitz incluyen inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), el inhibidor de la vía del factor tisular 2 (TFPI-2), el precursor de β -proteína amiloide (A β PP), aprotinina y la bikunina placentaria.

La presente invención se basa en el descubrimiento de que inhibidores de serina proteasas tales como, por ejemplo, calicreína, pueden emplearse con éxito para tratar trastornos oftálmicos, y más específicamente trastornos oftálmicos exudativos y/o inflamatorios. De acuerdo con una forma de realización especial, dichos inhibidores son péptidos que inhiben las serina proteasas tales como, por ejemplo, calicreína. De manera similar, se ha demostrado que dichos inhibidores (p. ej., dichos péptidos) se pueden emplear con éxito para tratar enfermedades del dorso de los ojos, y más específicamente enfermedades relacionadas con una permeabilidad y/o integridad distorsionada de los vasos retinianos (p. ej., degeneración de la retina). Más específicamente, la invención proporciona métodos de utilizar los inhibidores de calicreína en un método para tratar y/o prevenir trastornos oftálmicos y composiciones para ese uso. La invención también se refiere a composiciones para su uso en un método para reducir, inhibir o prevenir afecciones exudativas y/o inflamatorias en el ojo, y más particularmente en el dorso del ojo.

De acuerdo con una primera realización, la invención proporciona una composición oftálmica útil para la colocación intraocular en el ojo de un paciente que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un péptido que inhibe la serina proteasa y un componente de disolvente oftálmicamente compatible.

De acuerdo con otra realización, dicha composición oftálmica comprende, además, un componente polimérico biocompatible en una cantidad eficaz para retrasar la liberación de dicho péptido en el interior del ojo después de que la composición ha sido colocada intraocularmente en el ojo; y un componente de disolvente oftálmicamente compatible en una cantidad eficaz para solubilizar el componente polimérico, siendo eficaz la composición después de haber sido colocada intraocularmente en el interior del ojo, para formar una composición de liberación retardada eficaz para retrasar la liberación de dicho péptido en el ojo con relación a la colocación intraocular de una composición sustancialmente idéntica sin el componente polimérico.

De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere a composiciones para su uso en un método para el tratamiento profiláctico o terapéutico de trastornos oftálmicos en un paciente que necesite dicho tratamiento que comprende el paso de administrar una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos al menos un péptido que inhibe la serina proteasa en dicho paciente.

De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere a composiciones para su uso en un método para reducir, inhibir o prevenir condiciones exudativas y/o inflamatorias en el ojo, y más particularmente en la parte posterior del ojo, en el que dicho método comprende la etapa de administrar una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un péptido que inhibe la serina proteasa en un paciente en necesidad del mismo.

De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere al uso de al menos un péptido que inhibe la serina proteasa para la preparación de una composición oftálmica útil para el tratamiento profiláctico o terapéutico de trastornos oftálmicos en un paciente, y más específicamente los anteriormente citados.

De acuerdo con una realización específica, dicha serina proteasa en todo lo anterior es la calicreína.

- 5 De acuerdo con otra realización específica, dicha serina proteasa en todo lo anterior es la serina proteasa.

De acuerdo con otra realización específica, dichos péptidos de la invención que inhiben la serina proteasa son inhibidores de la calicreína, más preferiblemente polipéptidos del dominio de Kunitz.

De acuerdo con una realización específica, dicho péptido de la invención que inhibe la serina proteasa incluye (o consiste en) la secuencia de aminoácidos:

- 10 Xaa1 Xaa2 Xaa3 Xaa4 Cys Xaa6 Xaa7 Xaa8 Xaa9 Xaa10 Xaa11 Gly Xaa13 Cys Xaa15 Xaa16 Xaa17 Xaa18 Xaa19 Xaa20 Xaa21 Xaa22 Xaa23 Xaa24 Xaa25 Xaa26 Xaa27 Xaa28 Xaa29 Cys Xaa31 Xaa32 Phe Xaa34 Xaa35 Gly Gly Cys Xaa39 Xaa40 Xaa41 Xaa42 Xaa43 Xaa44 Xaa45 Xaa46 Xaa47 Xaa48 Xaa49 Xaa50 Cys Xaa52 Xaa53 Xaa54 Cys Xaa56 Xaa57 Xaa58 (SEQ ID NO: 1), o un fragmento o variante del mismo, p. ej., un fragmento que se une e inhibe la calicreína. Por ejemplo, el péptido puede tener menos de 80, 70, 65, 60, 58, 55 ó 52 aminoácidos.

- 15 "Xaas" se refiere a las posiciones en una secuencia peptídica y son, independientemente uno de otro, cualquier aminoácido.

De acuerdo con una realización específica, Xaa puede ser cualquier aminoácido excepto cisteína.

De acuerdo con otras realizaciones específicas, se aplican uno o más de los siguientes casos:

- 20 Xaa1, Xaa2, Xaa3, Xaa4, Xaa56, Xaa57 o Xaa58 son, independientemente uno de otro, cualquier aminoácido, o está ausente;

Xaa10 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Asp y Glu;

Xaa11 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Asp, Gly, Ser, Val, Asn, Ile, Ala y Thr;

Xaa13 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Arg, His, Pro, Asn, Ser, Thr, Ala, Gly, Lys y Gln;

Xaa15 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Arg, Lys, Ala, Ser, Gly, Met, Asn y Gln;

- 25 Xaa16 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Ala, Gly, Ser, Asp y Asn;

Xaa17 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Ala, Asn, Ser, Ile, Gly, Val, Gln y Thr;

Xaa18 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en His, Leu, Gln y Ala;

Xaa19 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Pro, Gln, Leu, Asn y Ile;

Xaa21 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Trp, Phe, Tyr, His e Ile;

- 30 Xaa22 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Tyr y Phe;

Xaa23 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Tyr y Phe;

Xaa31 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Glu, Asp, Gln, Asn, Ser, Ala, Val, Leu, Ile y Thr;

Xaa32 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Glu, Gln, Asp, Asn, Pro, Thr, Leu, Ser, Ala, Gly y Val;

Xaa34 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Thr, Ile, Ser, Val, Ala, Asn, Gly y Leu;

Xaa35 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Tyr, Trp y Phe;

Xaa39 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Glu, Gly, Ala, Ser y Asp;

Xaa40 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Gly y Ala;

5 Xaa43 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Asn y Gly;

Xaa45 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Phe y Tyr;

Xaa6, Xaa7, Xaa8, Xaa9, Xaa20, Xaa24, Xaa25, Xaa26, Xaa27, Xaa28, Xaa29, Xaa41, Xaa42, Xaa44, Xaa46, Xaa47, Xaa48, Xaa49, Xaa50, Xaa52, Xaa53 y Xaa54 son, independientemente uno del otro, cualquier aminoácido.

10 De acuerdo con otra realización específica, cada uno de los primeros y/o cuatro últimos aminoácidos de SEQ ID NO: 1 puede estar opcionalmente presente o ausente y puede ser cualquier aminoácido, si está presente, p. ej., cualquier aminoácido no cisteína.

De acuerdo con otra realización específica, cada uno de los primeros y/o últimos tres aminoácidos de SEQ ID NO: 1 puede estar opcionalmente presente o ausente y puede ser cualquier aminoácido, si está presente, p. ej., cualquier aminoácido no cisteína.

15 De acuerdo con otra realización específica, es posible separar uno, dos, tres o cuatro aminoácidos desde el extremo N de una secuencia de aminoácidos descrita en esta memoria, y/o uno, dos, tres, cuatro o cinco aminoácidos desde el extremo C de una secuencia de aminoácidos descrita en esta memoria.

De acuerdo con otra realización específica, el péptido de la invención tiene una secuencia con una o más de las siguientes propiedades: Xaa11 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Asp, Gly, Ser o Val; Xaa13 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Pro, Arg, His o Asn; Xaa15 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Arg o Lys; Xaa16 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Ala o Gly; Xaa17 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Ala, Asn, Ser o Ile; Xaa18 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en His, Leu o Gln; Xaa19 puede ser Pro, Gln o Leu; Xaa21 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Trp o Phe; Xaa31 es Glu; Xaa32 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Glu o Gln; Xaa34 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Ile, Thr o Ser; Xaa35 es Tyr; y Xaa39 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Glu, Gly o Ala.

De acuerdo con otra realización específica, el péptido de la invención incluye los siguientes aminoácidos: Xaa10 es Asp; Xaa11 es Asp; Xaa13 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Pro o Arg; Xaa15 es Arg; Xaa16 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Ala o Gly; Xaa17 es Ala; Xaa18 es His; Xaa19 es Pro; Xaa21 es Trp; Xaa31 es Glu; Xaa32 es Glu; Xaa34 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Ile o Ser; Xaa35 es Tyr; y Xaa39 es Gly.

De acuerdo con la presente invención, es posible utilizar la totalidad o parte de los péptidos descritos en esta memoria. Por ejemplo, los péptidos de la invención pueden incluir dominios de unión para los epítomos de calicreína específicos. Por ejemplo, los bucles de unión de los dominios de Kunitz pueden ciclarse y utilizarse aislados o se pueden injertar en otro dominio, p. ej., un marco de otro dominio de Kunitz.

Ejemplos de péptidos de acuerdo con la presente invención se describen por lo siguiente (en los casos en los que no se indique, "Xaa" se refiere a cualquier aminoácido, cualquier aminoácido no cisteína o cualquier aminoácido del mismo conjunto de aminoácidos que se permiten para la SEQ ID NO: 1):

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys Arg Ala
Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe
Ile Tyr Gly Gly Cys Glu Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu
40 Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:2),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Xaa10 Xaa11 Gly Xaa13 Cys
Xaa15 Xaa16 Xaa17 Xaa18 Xaa19 Arg Xaa21 Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg
Gln Cys Xaa31 Xaa32 Phe Xaa34 Xaa35 Gly Gly Cys Xaa39 Gly Asn Gln
Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
(SEQ ID NO:3),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys Lys Ala
Asn His Leu Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe
Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu
Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:4),

5

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Lys Ala
Asn His Gln Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe
Thr Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu
Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:5) ,

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Lys Ala
Asn His Gln Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Gln Phe
Thr Tyr Gly Gly Cys Ala Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu
Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:6),

10

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Lys Ala
Ser Leu Pro Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe
Ile Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu
Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:7),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Lys Ala
Asn His Gln Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe
Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu
Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:8),

15

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Lys Gly
Ala His Leu Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe
Ile Tyr Gly Gly Cys Glu Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu
Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:9),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Arg Cys Lys Gly
Ala His Leu Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe
Ile Tyr Gly Gly Cys Glu Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu
Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:10),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Gly Gly Arg Cys Arg Gly
Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe
Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu
Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:11),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys Arg Ala
Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe
Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu
Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:12),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Val Gly Arg Cys Arg Gly
Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe
Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu
5 Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:13) ,

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Val Gly Arg Cys Arg Gly
Ala Gln Pro Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe
Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu
Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:14),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Ser Cys Arg Ala
Ala His Leu Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe
Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu
Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:15),

10 Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Glu Gly Gly Ser Cys Arg Ala
Ala His Gln Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe
Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu
Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:16),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys Arg Gly
Ala His Leu Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe
Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu
Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:17),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Arg Gly
Ala Leu Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe
Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu
15 Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:18),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Ser Gly Asn Cys Arg Gly
Asn Leu Pro Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe
Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu
Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:19),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Ser Gly Arg Cys Arg Gly
Asn His Gln Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe
Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu
Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:20),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Gly Gly Arg Cys Arg Ala
Ile Gln Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe
Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu
Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:21),

5

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Arg Cys Arg Gly
Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe
Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu
Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:22).

Ejemplos adicionales de péptidos de acuerdo con la presente invención son aquellos que difieren (p. ej., sustituciones, inserciones o deleciones) en por lo menos un aminoácido, pero diferencias de menos de siete, seis, cinco, cuatro, tres o dos aminoácidos en relación con una secuencia de aminoácidos descrita en esta memoria, p. ej., una secuencia de aminoácidos proporcionada anteriormente. En una realización, menos de tres, dos o una diferencias están en uno de los bucles de unión. Por ejemplo, el primer bucle de unión puede no tener diferencias con relación a una secuencia de aminoácidos descrita en esta memoria, p. ej., una secuencia de aminoácidos proporcionada anteriormente. En otro ejemplo, ni el primero ni el segundo bucle de unión difiere de una secuencia de aminoácidos descrita en esta memoria, p. ej., una secuencia de aminoácidos proporcionada anteriormente.

10

15 El péptido de la presente invención puede incluir (o consistir en) un polipéptido descrito en el documento US 5.786.328, US 6.333.402 o US 6.010.880.

Ejemplos de péptidos de acuerdo con la presente invención se describen por lo siguiente (en los casos en los que no se indique, "Xaa" se refiere a cualquier aminoácido, cualquier aminoácido no cisteína o cualquier aminoácido del mismo conjunto de aminoácidos que se permiten para la SEQ ID NO: 1):

20

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys
Arg Ala Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu
Glu Phe Ile Tyr Gly Gly Cys Glu Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:23),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Xaa10 Xaa11 Gly
Xaa13 Cys Xaa15 Xaa16 Xaa17 Xaa18 Xaa19 Arg Xaa21 Phe Phe Asn Ile
Phe Thr Arg Gln Cys Xaa31 Xaa32 Phe Xaa34 Xaa35 Gly Gly Cys Xaa39
Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr
Arg Asp (SEQ ID NO:24),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys
Lys Ala Asn His Leu Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu
Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:25),

25

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys
 Lys Ala Asn His Gln Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu
 Glu Phe Thr Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:26) ,

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys
 Lys Ala Asn His Gln Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu
 Gln Phe Thr Tyr Gly Gly Cys Ala Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:27),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys
 Lys Ala Ser Leu Pro Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu

5

Glu Phe Ile Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:28),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys
 Lys Ala Asn His Gln Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu
 Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:29),

10

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys
 Lys Gly Ala His Leu Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu
 Glu Phe Ile Tyr Gly Gly Cys Glu Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:30),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Arg Cys
 Lys Gly Ala His Leu Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu
 Glu Phe Ile Tyr Gly Gly Cys Glu Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:31),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Gly Gly Arg Cys
 Arg Gly Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu
 Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:32),

15

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys
 Arg Ala Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu
 Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:33),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Val Gly Arg Cys
 Arg Gly Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu
 Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:34) ,

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Val Gly Arg Cys
 Arg Gly Ala Gln Pro Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu
 Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:35),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Ser Cys
 Arg Ala Ala His Leu Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu
 Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:36),

5

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Glu Gly Gly Ser Cys
 Arg Ala Ala His Gln Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu
 Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:37),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys
 Arg Gly Ala His Leu Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu
 Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:38),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys
 Arg Gly Ala Leu Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu
 Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:39),

10

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Ser Gly Asn Cys
 Arg Gly Asn Leu Pro Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu
 Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:40),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Ser Gly Arg Cys
 Arg Gly Asn His Gln Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu
 Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:41),

15

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Gly Gly Arg Cys
 Arg Ala Ile Gln Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu
 Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:42),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Arg Cys
 Arg Gly Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu
 Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:43).

De acuerdo con otra realización, dicho péptido de la invención que inhibe la serina proteasa incluye (o consiste en) la secuencia de aminoácidos:

Xaa-1 Xaa0 Xaa1 Xaa2 Xaa3 Xaa4 Cys Xaa6 Xaa7 Xaa8 Xaa9 Xaa10 Xaa11 Gly Xaa13 Cys Xaa15 Xaa16 Xaa17
Xaa18 Xaa19 Xaa20 Xaa21 Xaa22 Xaa23 Xaa24 Xaa25 Xaa26 Xaa27 Xaa28 Xaa29 Cys Xaa31 Xaa32 Phe Xaa34
Xaa35 Gly Gly Cys Xaa39 Xaa40 Xaa41 Xaa42 Xaa43 Xaa44 Xaa45 Xaa46 Xaa47 Xaa48 Xaa49 Xaa50 Cys Xaa52

Xaa53 Xaa54 Cys Xaa56 Xaa57 Xaa58 (SEQ ID NO:44), o un fragmento o variante del mismo, p. ej., un fragmento que se une e inhibe la calicreína, en donde Xaa1 a Xaa58 se definen como anteriormente y Xaa-1 es Glu y Xaa0 es Ala.

De acuerdo con la realización preferida, el péptido de la invención es SEQ ID NO: 23 (Markland et al, 1996, Biochemistry, 35, 8058-8067; Ley et al, 1996, Mol Divers, 2, 119-124; documento US 6.333.402).

La presente invención también se extiende al uso de variantes de los péptidos anteriormente descritos, dichas variantes se definen más específicamente como sustancialmente homólogas a los péptidos arriba descritos. La expresión "sustancialmente homólogas", cuando se utiliza en relación con secuencias de aminoácidos, se refiere a secuencias que son sustancialmente idénticas a o similares en la secuencia, dando lugar a una homología en la conformación y, por lo tanto, a una actividad biológica similar. El término no pretende implicar una evolución común de las secuencias. Típicamente, secuencias "sustancialmente homólogas" son al menos 50%, más preferiblemente al menos 80% idénticas en la secuencia, al menos a lo largo de cualquier región que se sabe está implicada en la actividad deseada. Lo más preferiblemente, no más de cinco residuos, con excepción de los extremos, son diferentes. Preferiblemente, la divergencia en la secuencia, al menos en las regiones mencionadas anteriormente, está en forma de "modificaciones conservadoras". "Modificaciones conservadoras" se definen como (i) sustituciones conservadoras de aminoácidos tal como se definen aquí más adelante; y (ii) inserciones o deleciones, sencillas o múltiples, de aminoácidos en los extremos, en los límites entre dominios, en los bucles o en otros segmentos de movilidad relativamente alta (tal como se indica, p. ej., por la falta de resolver claramente su estructura tras el análisis por difracción de rayos X o RMN). Preferiblemente, excepto en los extremos, no más de aproximadamente cinco aminoácidos se insertan o se eliminan en un locus particular, y las modificaciones están fuera de las regiones que se sabe contienen sitios de unión importantes para la actividad. Sustituciones conservadoras se definen en esta memoria como intercambios dentro de uno de los cinco grupos siguientes:

- I. Pequeños residuos alifáticos, no polares o ligeramente polares: Ala, Ser, Thr (Pro, Gly)
- II. Residuos polares, cargados negativamente: y sus amidas Asp, Asn, Glu, Gln
- III. Residuos polares, cargados positivamente: His, Arg, Lys
- IV. Grandes residuos alifáticos no polares: Met, Leu, Ile, Val (Cys)
- V. Grandes residuos aromáticos: Phe, Tyr, Trp.

Los residuos Pro, Gly y Cys están entre paréntesis porque tienen papeles conformacionales especiales. Cys participa en la formación de enlaces disulfuro. Gly imparte flexibilidad a la cadena. Pro imparte rigidez a la cadena y altera hélices alfa. Estos residuos pueden ser esenciales en determinadas regiones del polipéptido, pero sustituibles en otras.

Sustituciones semi-conservadoras se definen como intercambios entre dos de los grupos (I) - (V) por encima de los cuales se limitan al supergrupo (a), que comprende (I), (II) y (III) anteriores, o al supergrupo (B) , que comprende (IV) y (V) anteriores.

Los compuestos no se limitan a los grupos laterales que se encuentran en los aminoácidos codificados genéticamente; más bien, se permiten sustituciones conservadoras. Lys puede ser reemplazada por Arg, ornitina, guanidolisina, y otros grupos laterales que portan una carga positiva. Asn puede ser reemplazada por otros grupos pequeños, neutros, hidrófilos tales como (pero sin limitación) Ser, O-metil-serina, Gln, alfa-amidoglicina, Ala, ácido alfa-aminobutírico y ácido alfa-amino-gamma-hidroxibutírico (homoserina). His podría ser reemplazado por otros aminoácidos que tienen una o más de las propiedades: anfótero, aromático, hidrofóbico y cíclico. Por ejemplo (sin limitación), His podría ser reemplazado por metilhistidina, L-p-aminofenilalanina, L-m-(N,N,-dimetilamino)fenilalanina, canavanina y N-metilasparagina.

Los dominios de Kunitz son bastante pequeños; si esto provocara un problema farmacológico tal como una eliminación excesivamente rápida de la circulación, dos o más de tales dominios se pueden unir mediante un

enlazador. Este enlazador es preferiblemente una secuencia de uno o más aminoácidos. Los enlazadores peptídicos tienen la ventaja de que toda la proteína se puede expresar luego por técnicas de ADN recombinante. También es posible utilizar un enlazador no peptídico tal como uno de los utilizados comúnmente para formar conjugados inmunogénicos.

- 5 La síntesis química de polipéptidos está bien descrita y puesta en práctica en la técnica. En general, tal como se conoce en la técnica, estos métodos implican el bloqueo o la protección de grupos funcionales reactivos tales como grupos amino, carboxilo y tio. Después de la formación del enlace polipéptido, los grupos protectores se separan (o desprotegen). Por lo tanto, la adición de cada uno de los residuos aminoácidos requiere varias etapas de reacción para la protección y desprotección. Los métodos actuales utilizan síntesis en fase sólida, en donde el aminoácido C-terminal está enlazado covalentemente a una partícula de resina insoluble suficientemente grande como para ser separada de la fase fluida por filtración. Por lo tanto, los reaccionantes se separan por lavado de las partículas de resina con disolventes adecuados, utilizando una máquina programada automatizada. La cadena de polipéptido completada se escinde de la resina mediante una reacción que no afecta a los enlaces de polipéptidos.

- 15 El término "y/o", cuando se utilice en la presente invención, incluye el significado de "y", "o" y "todas o cualquier otra combinación de los elementos conectados por dicho término".

Los términos "aminoácidos" y "residuos" son sinónimos y abarcan aminoácidos naturales, así como análogos de aminoácidos (p. ej., aminoácidos no naturales, sintéticos y modificados, incluyendo isómeros ópticos D o L).

- 20 Los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" se utilizan en esta memoria de forma indistinta para referirse a polímeros de residuos aminoácidos que comprenden diez o más aminoácidos unidos a través de enlaces peptídicos. El polímero puede ser lineal, ramificado o cíclico y puede comprender los que se producen de forma natural y/o análogos de aminoácidos y puede estar interrumpido por no aminoácidos. Como una indicación general, si el polímero de aminoácido es largo (p. ej., más de 50 residuos aminoácidos), se le alude preferiblemente como un polipéptido o una proteína.

- 25 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "tratamiento" o "tratar" incluye la profilaxis y/o terapia. Por consiguiente, las composiciones para uso de la presente invención no se limitan a aplicaciones terapéuticas y se pueden utilizar en las profilaxis. Por lo tanto, "tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección incluye: (i) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o estado que se desarrolla en un sujeto que pueda haber contraído o estar predispuesto al estado, trastorno o afección, pero que todavía no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección, (ii) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma, o (iii) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

- 35 De acuerdo con una realización específica, los péptidos de la presente invención están PEGilados, es decir, una pluralidad de restos polietilenglicol están unidos a dicho péptido, especialmente los péptidos que presentan lisinas disponibles y un extremo N para la modificación con mPEG (véase el documento US 20050089515).

De acuerdo con una realización específica, los trastornos oftálmicos de la presente invención son trastornos oftálmicos exudativos y/o inflamatorios.

De acuerdo con una realización específica, los trastornos oftálmicos de la presente invención son trastornos relacionados con una permeabilidad y/o integridad distorsionada de los vasos retinianos.

- 40 De acuerdo con otra realización específica, los trastornos oftálmicos de la presente invención son trastornos relacionados con la ruptura de los microvasos de la retina que conducen a hemorragias focales.

De acuerdo con otra forma de realización, los trastornos oftálmicos de la presente invención son enfermedades del dorso del ojo, y más específicamente enfermedades de la retina.

- 45 De acuerdo con otra realización, los trastornos oftálmicos de la presente invención son enfermedades del frente del ojo.

De acuerdo con la presente invención, los términos "enfermedad" y "trastorno" tienen el mismo significado.

Entre los trastornos oftálmicos (incluyendo trastornos oftálmicos exudativos y/o inflamatorios, trastornos relacionados con una permeabilidad y/o integridad distorsionada de los vasos retinianos, trastornos relacionados con la ruptura de los microvasos de la retina que conducen a hemorragias focales, enfermedades del dorso del ojo, enfermedades de la retina y enfermedades del frente del ojo) que pueden ser tratadas o abordadas de acuerdo con la presente invención incluyen, sin limitación, las siguientes: degeneración macular relacionada con la edad (ARMD), degeneración macular exudativa (también conocida como degeneración macular relacionada con la edad "húmeda" o neovascular (AMD húmeda), edema macular, degeneración macular disciforme asociada a la edad, edema macular cistoide, edema palpebral, edema retiniano, retinopatía diabética, neurorretinopatía macular aguda, coriorretinopatía serosa central, coriorretinopatía, neovascularización coroidea, maculopatía neovascular, glaucoma neovascular, retinopatías arterial obstructiva y venosa (p. ej., la oclusión venosa de la retina u oclusión arterial de la retina), oclusión venosa central de la retina, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión venosa retiniana, cambios del fondo hipertensivos, síndrome de isquemia ocular, microaneurismas arteriales retinales, enfermedad de Coats, telangiectasis parafoveal, oclusión venosa hemi-retiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria retinal central, oclusión de la arteria retinal ramificada, enfermedad de la arteria carótida (CAD), angeítis en rama escrachada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, rayas angioides, edema macular que se produce como resultado de etiologías tales como la enfermedad (p. ej. edema macular diabético), lesión ocular o cirugía ocular; isquemia retiniana o degeneración producida, por ejemplo, por una lesión, trauma o tumores, uveítis, iritis, vasculitis retinal, endoftalmitis, panoftalmitis, oftalmia metastásica, coroiditis, epitelitis de pigmento retinal, conjuntivitis, ciclitis, escleritis, epiescleritis, neuritis óptica, neuritis óptica retrobulbar, queratitis, blefaritis, desprendimiento exudativo de la retina, úlcera corneal, úlcera conjuntival, queratitis numular crónica, queratitis de Thygeson, úlcera progresiva de Mooren, una enfermedad inflamatoria ocular provocada por una infección bacteriana o viral y por una operación oftálmica, una enfermedad inflamatoria ocular provocada por una lesión física del ojo, un síntoma provocado por una enfermedad inflamatoria ocular incluyendo picazón, llamarada, edema y úlcera, eritema, eritema multiforme exudativo, eritema nodoso, eritema anular, escleredema, dermatitis, edema angioneurótico, edema laríngeo, edema de la glotis, laringitis subglótica, bronquitis, rinitis, faringitis, sinusitis, laringitis o la otitis media.

De acuerdo con la presente invención, la expresión "enfermedades del dorso del ojo" se refiere a enfermedades que afectan, entre otros, a la retina, mácula, fovea en la región posterior del ojo. Ejemplos de enfermedades del dorso del ojo incluyen edema macular tal como edema macular clínico o edema macular cistoide angiográfico que surge de diversas etiologías tales como diabetes, degeneración macular exudativa, y edema macular que surge de tratamiento con láser de la retina, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía del prematuro (también conocida como fibroplasia retrolental), isquemia retinal y neovascularización coroidea, enfermedades de la retina (retinopatía diabética, edema retinal diabético, desprendimiento de retina, degeneración macular senil debida a la neovascularización subretiniana, retinopatía miópica); enfermedades inflamatorias; uveítis asociada con neoplasias tales como retinoblastoma o pseudoglioma; neovascularización después de una vitrectomía; enfermedades vasculares (isquemia retiniana, insuficiencia vascular coroidea, trombosis coroidea, retinopatías resultantes de la isquemia de la arteria carótida); neovascularización del nervio óptico.

De acuerdo con la presente invención, la expresión enfermedades del "frente del ojo" se refiere a enfermedades que afectan predominantemente a las enfermedades de los tejidos en el frente del ojo tales como la córnea, el iris, el cuerpo ciliar, la conjuntiva, etc. Ejemplos de enfermedades de frente del ojo incluyen neovascularización de la córnea (debido a inflamación, trasplante, hipoplasia de desarrollo del iris, enfermedades de la córnea u opacidades con un componente exudativo o inflamatorio, la neovascularización debida a penetración del ojo o lesión ocular contusa; uveítis crónica; uveítis anterior; estados inflamatorios que resultan de cirugías tales como LASIK, LASEK, cirugía refractiva, implante IOL; edema corneal irreversible como una complicación de la cirugía de cataratas; edema como consecuencia de insulto o trauma (físico, químico, farmacológico, etc.); inflamación; conjuntivitis (p. ej., alérgica persistente, papilar gigante, alérgica estacional intermitente, alérgica perenne, tóxica, conjuntivitis provocada por una infección por bacterias, virus o clamidia); queratoconjuntivitis (vernal, atópica, Sicca); iridociclitis; iritis; escleritis; epiescleritis; queratitis infecciosa; queratitis punctata superficial; queratocono; distrofia polimorfa posterior; distrofias de Fuch (corneales y endoteliales); queratopatía bullosa afáquica y pseudofáquica; edema corneal; enfermedad escleral; penfigoide ocular cicatricial; pars planitis; síndrome de Posner Schlossman; enfermedad de Behçet; síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; reacciones de hipersensibilidad; trastornos de la superficie ocular; edema de la conjuntiva; coriorretinitis toxoplasmosis; seudotumor inflamatorio de la órbita; quemosis; congestión venosa conjuntival; celulitis periorbital; dacriocistitis aguda; vasculitis no específica; sarcoidosis; infección por citomegalovirus.

En una realización preferida, la invención se refiere a enfermedades del dorso del ojo.

De acuerdo con la presente invención, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se utiliza en esta memoria para referirse a una cantidad de agente terapéutico, ya sea como un compuesto individual o en combinación con otros compuestos, que es suficiente para inducir un efecto terapéutico sobre la dolencia contra la cual se aplica el compuesto. Esta frase no debe entenderse en el sentido de que la dosis debe erradicar completamente la dolencia.

Lo que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo, entre otras cosas, de las propiedades biofarmacológicas del compuesto utilizado en la metodología, la afección que esté siendo tratada, la frecuencia de administración, el modo de suministro, las características del individuo a tratar, la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente. Estos son los tipos de factores de los que un químico farmacéutico experto será consciente y será capaz de dar cuenta al formular las composiciones para un tratamiento tal como se describe en esta memoria.

Una cantidad eficaz del péptido de interés se emplea preferiblemente en el método de la invención. Para formulaciones oculares y extraoculares, la concentración del péptido puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,01% p/p a aproximadamente 10% p/p. Típicamente, la concentración de este modo de suministro está en el intervalo de aproximadamente 0,025% p/p a aproximadamente 2,5% p/p.

La formulación farmacéutica precisa (es decir, la composición oftálmica) utilizada en el método de la presente invención variará de acuerdo con una amplia gama de criterios comerciales y científicos. Es decir, el lector experto apreciará que la formulación anterior de la invención descrita anteriormente puede contener otros agentes.

Por ejemplo, las composiciones oftálmicas utilizadas en los métodos de la invención se preparan preferiblemente utilizando una solución salina fisiológica como vehículo. El pH de la composición oftálmica puede mantenerse en un pH sustancialmente neutro (p. ej., aproximadamente 7,4, en el intervalo de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,4, etc.) con un sistema tampón apropiado tal como es conocido por un experto en la técnica (por ejemplo, tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato, tampones borato).

Cualquier diluyente utilizado en la preparación de la composición oftálmica se puede seleccionar preferiblemente con el fin de no afectar indebidamente a la actividad biológica de la composición. Ejemplos de diluyentes de este tipo que son especialmente útiles para la composición oftálmica inyectable son agua, las diversas soluciones salinas, de sales orgánicas o inorgánicas, solución de Ringer, solución de dextrosa y solución de Hank.

Además, la composición oftálmica utilizada en el método de la invención puede incluir aditivos tales como otros tampones, diluyentes, soportes, adyuvantes o excipientes. Se puede utilizar cualquier tampón farmacológicamente aceptable adecuado para aplicación en el ojo, p. ej., tampones tris o fosfato. Otros agentes pueden emplearse en la formulación para una diversidad de fines. Por ejemplo, se pueden emplear agentes tampón, conservantes, co-disolventes, tensioactivos, aceites, humectantes, emolientes, agentes quelantes, estabilizadores o antioxidantes. Conservantes solubles en agua que pueden emplearse incluyen, pero no se limitan a cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, bisulfato de sodio, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, alcohol etílico, metilparabeno, poli(alcohol vinílico), alcohol bencílico y alcohol feniletílico. Un tensioactivo puede ser Tween 80.

Otros vehículos que pueden utilizarse incluyen, pero no se limitan a poli(alcohol vinílico), povidona, hidroxipropil-metil-celulosa, poloxámeros, carboximetil-celulosa, hidroxietil-celulosa, agua purificada, etc. Se pueden incluir reguladores de la tonicidad, por ejemplo, cloruro sódico, cloruro de potasio, manitol, glicerol, etc. Los antioxidantes incluyen, pero no se limitan a metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, etc. Las indicaciones, dosis eficaces, formulaciones, contraindicaciones, los vendedores, etc., de los compuestos en la composición oftálmica están disponibles o son conocidos para un experto en la técnica.

Estos agentes pueden estar presentes en cantidades individuales de desde aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5% en peso y preferiblemente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2%. Agentes tampón solubles en agua adecuados que pueden emplearse son carbonato de sodio, borato de sodio, fosfato de sodio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, etc., tales como los aprobados por la FDA para la vía de administración deseada. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades suficientes para mantener un pH del sistema de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 9 y preferiblemente aproximadamente 4 a aproximadamente 8. Como tal, el agente tampón puede ser tanto como 5% (p/p) de la composición oftálmica total. Electrolitos tales como, pero no limitados a cloruro de sodio y cloruro de potasio también pueden ser incluidos en la formulación.

La composición oftálmica de la presente invención para el tratamiento o la prevención de trastornos oftálmicos se puede proporcionar en forma de una sola dosis unitaria en una jeringa pre-preparada, lista para su administración.

En la realización del método de la invención, la composición oftálmica se puede administrar a un paciente por cualquier método que conduce al suministro del agente terapéutico (es decir, el péptido de la invención) al sitio de la afección oftálmica (p. ej., la ubicación de una retinopatía exudativa, inflamación o edema macular). Cualquiera de la composición oftálmica se puede administrar por una vía ocular tal como tópica, subconjuntival, subtenoniana, intraocular, implantes oculares, etc.

La administración de la composición oftálmica para su uso en el método de la invención es preferentemente por inyección intraocular, aunque pueden ser eficaces otros modos de administración. Típicamente, la composición oftálmica se suministrará por vía intraocular (mediante un sistema de suministro de productos químicos o dispositivo invasivo) a un individuo. Sin embargo, la invención no se limita al suministro intraocular, ya que también incluye la vía tópica (aplicación extraocular) o sistémica (p. ej., oral u otra vía parenteral tal como, p. ej., la administración subcutánea), siempre que una cantidad suficiente del péptido dentro de las células o tejidos situados en un ojo o junto a un ojo logre el contacto con el sitio de la afección oftálmica. La administración parenteral se utiliza en circunstancias apropiadas evidentes para el practicante. Preferiblemente, las composiciones oftálmicas se administran en formas de dosificación unitaria, adecuadas para la administración única de cantidades de dosificación precisas.

Tal como se mencionó anteriormente, el suministro a zonas dentro del ojo, in situ, puede llevarse a cabo mediante inyección, cánula u otro dispositivo invasivo diseñado para introducir cantidades medidas con precisión de una composición oftálmica deseada a un compartimiento o tejido particular dentro del ojo (p. ej., cámara posterior o retina). Una inyección intraocular puede ser en el humor vítreo (intravítrea), o debajo de la conjuntiva (subconjuntival), o detrás del ojo (retrobulbar), en la esclerótica, o debajo de la cápsula de Tenon (subtenoniana), y puede estar en una forma de depósito. También se contemplan otras vías intraoculares de sitios y formas de administración y de inyección y están dentro del alcance de la invención.

Preferiblemente, la inyección intraocular es una inyección intravítrea, preferentemente a través de agujas de calibre de autocierre hermético o cualquier otro dispositivo de suministro debidamente calibrado. La inyección en el ojo puede ser a través de la pars plana a través de la aguja de autocierre hermético.

En una realización, la composición oftálmica se inyecta por vía intraocular (p. ej., en el vítreo) para tratar o prevenir una afección oftálmica. Cuando se administra la composición oftálmica por inyección intravítrea, los agentes activos deben ser concentrados para minimizar el volumen de inyección. Preferiblemente, el volumen de inyección es inferior a aproximadamente 5 ml. Volúmenes como este puede requerir un drenaje compensatorio del fluido vítreo para evitar aumentos de la presión intraocular y fugas del fluido inyectado a través de la abertura formada por la aguja de suministro. Más preferiblemente, el volumen inyectado es de entre aproximadamente 1,0 ml y 0,05 ml. Lo más preferiblemente, el volumen de inyección es de aproximadamente 0,1 ml.

Para la inyección, se puede inyectar una concentración de menos de aproximadamente 20 mg/ml, y cualquier cantidad puede ser eficaz en función de los factores descritos previamente. Preferiblemente se administra una dosis de menos de 7 mg/ml, siendo más preferidas dosis de menos de 6 mg/ml, 5 mg/ml, 4 mg/ml 3 mg/ml, 2 mg/ml y 1 mg/ml. Concentraciones de la muestra incluyen, pero no se limitan a, aproximadamente 5 µg/ml a aproximadamente 50 µg/ml; aproximadamente 25 µg /ml a aproximadamente 100 µg/ml; aproximadamente 100 µg/ml a aproximadamente 200 µg/ml; aproximadamente 200 µg/ml a aproximadamente 500 µg/ml; aproximadamente 500 µg/ml a aproximadamente 750 µg/ml; aproximadamente 500 µg/ml hasta 1 mg/ml, etc.

La inyección intravítrea puede conseguirse mediante una diversidad de métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el ojo puede ser lavado con un agente esterilizante tal como Betadine® y el compuesto de la invención se inyecta en un soporte apropiado con una aguja de calibre fino (p. ej., de calibre 27) en una posición en el ojo de tal manera que el compuesto se asentará en el polo posterior hacia la superficie ventral. Puede ser necesario preparar el ojo para la inyección mediante la aplicación de presión positiva antes de la inyección. En algunos casos, puede ser necesaria una paracentesis. Puede ser necesaria una anestesia local o anestesia general.

La jeringa utilizada en la puesta en práctica del método de esta invención es adecuadamente una que pueda alojar una aguja de calibre 21 a 30 (p. ej., una aguja de calibre 23, 24, 25, 26 ó 27) y es preferiblemente de un pequeño volumen, p. ej. 1,5 ml, o más preferiblemente 0,5 ml. Aunque es posible que la aguja y la jeringa puedan ser del tipo en el que la aguja se puede retirar de la jeringa, se prefiere que la disposición sea de una construcción de jeringa/aguja unitaria. Esto limitaría claramente la posibilidad de la retirada de la aguja de la jeringa. También se prefiere que la disposición sea sellada a prueba de manipulación. Por lo tanto, las formulaciones de la presente invención se pueden proporcionar en forma de una dosis unitaria única en una jeringa pre-preparada, listo para su administración.

Un estilo adecuado de jeringuilla se vende, por ejemplo, bajo el nombre de Uniject® fabricado por Becton Dickinson and Company. En este estilo de jeringuilla, el material es expulsado a través de la aguja en el ojo por la presión aplicada a los lados de un depósito flexible que suministra la aguja, en lugar de por un émbolo. Como el nombre implica, la construcción del depósito y la aguja forma una sola unidad.

- La aplicación tópica de la composición oftálmica de la invención para el tratamiento o la prevención de trastornos oftálmicos puede ser en forma de pomada, gel o gotas para los ojos. Preferiblemente, se utiliza una composición de penetración que comprende el o los péptidos. La composición oftálmica tópica puede ser, además, una formulación acuosa gelificable *in situ*. Una formulación de este tipo comprende un agente gelificante en una concentración eficaz para fomentar la gelificación tras el contacto con el ojo o con el fluido lacrimal en el exterior del ojo. Agentes gelificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a polímeros termoestables tales como copolímeros de bloque de etileno y diamina tetra-sustituídos de óxido de etileno y óxido de propileno (p. ej., poloxamina); policarbofilo; y polisacáridos tales como gellan, carragenano (p. ej., kappa-carragenano y yota-carragenano), quitosano y gomas de alginato.
- La frase "gelificable *in situ*", tal como se utiliza en esta memoria, abarca no sólo líquidos de baja viscosidad que forman geles tras el contacto con el ojo o con fluido lacrimal en el exterior del ojo, sino también líquidos más viscosos tales como semi-fluidos y geles tixotrópicos que exhiben una viscosidad sustancialmente incrementada o una consolidación del gel tras la administración al ojo.
- Para preparar una composición oftálmica tópica para el tratamiento de trastornos oftálmicos, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición oftálmica de la invención se coloca en un vehículo oftalmológico tal como se conoce en la técnica. Por ejemplo, las formulaciones oftálmicas tópicas que contienen esteroides se describen en el documento US 5.041.434, mientras que formulaciones oftálmicas de liberación retardada de un fármaco oftálmico y un polímero de alto peso molecular para formar un gel altamente viscoso se han descrito en los documentos US 4.271.143 y US 4.407.792. Además, el documento GB 2007091 describe una composición oftálmica en forma de un gel que comprende una disolución acuosa de un polímero de carboxivinilo, una sustancia básica soluble en agua y un fármaco oftálmico. Alternativamente, el documento US 4.615.697 describe una composición de liberación controlada y un método de uso basado en un bioadhesivo y un agente de tratamiento tal como un agente anti-inflamatorio.
- La cantidad del o de los péptidos a administrar y la concentración del compuesto en la composición oftálmica tópica utilizada en el método dependen del diluyente, del sistema de suministro o del dispositivo seleccionado, del estado clínico del paciente, de los efectos secundarios y de la estabilidad del compuesto en la formulación. Por lo tanto, el médico emplea la preparación apropiada que contiene la concentración apropiada del o de los péptidos y selecciona la cantidad de formulación administrada, dependiendo de la experiencia clínica con el paciente en cuestión o con pacientes similares.
- En los casos en los que la formulación contiene dos o más agentes activos (p. ej., dos o más péptidos, o un péptido y otro agente tal como un derivado de tetraciclina, etc.), los agentes activos se pueden administrar como una mezcla, como una combinación, en la misma composición oftálmica, en formulaciones separadas, en formulaciones de liberación prolongada, liposomas, microcápsulas, o cualquiera de las realizaciones anteriormente descritas. La composición oftálmica se puede administrar por vía tópica, o se puede inyectar en el ojo, o un agente activo se puede administrar por vía tópica y el o los otros agentes se pueden inyectar.
- La composición oftálmica puede también administrarse como una formulación de liberación lenta, con una formulación de soporte tal como microesferas, microcápsulas, liposomas, etc., como un ungüento o disolución tópica, una disolución o suspensión intravenosa, o en una inyección intraocular tal como se conoce por un experto en la técnica para tratar o prevenir trastornos oftálmicos.
- Un sistema de administración de fármacos de liberación en el tiempo se puede administrar por vía intraocular para dar lugar a una liberación prolongada del agente a lo largo de un período de tiempo. La composición oftálmica puede estar en forma de un vehículo tal como una micro- o macro-cápsula o matriz de polímeros biocompatibles tales como policaprolactona, ácido poliglicólico, ácido poliláctico, polianhídridos, polilactida-co-glicólidos, poliaminoácidos, poli(óxido de etileno), poli(óxido de etileno) terminado en ácido acrílico, poliamidas, polietilenos, poliacrilonitrilos, polifosfacenos, poli(orto-ésteres), acetato-isobutirato de sacarosa (SAIB) y otros polímeros tales como los descritos en las Patentes de EE.UU. N°s 6.667.371; 6.613.355; 6.596.296; 6.413.536; 5.968.543; 4.079.038; 4.093.709; 4.131.648; 4.138.344; 4.180.646; 4.304.767; 4.946.931, o lípidos que se pueden formular como microesferas o liposomas. Una composición oftálmica microscópica o macroscópica se puede administrar a través de una aguja, o se puede implantar mediante sutura dentro del ojo, por ejemplo, dentro de la cápsula de la lente. Propiedades de liberación retardada o prolongada se pueden proporcionar a través de diversas formulaciones del vehículo (microesferas recubiertas o sin recubrir, cápsula recubierta o sin recubrir, componentes de lípidos o polímeros, estructura unilamelar o multilamelar y combinaciones de los anteriores, etc.). La formulación y la carga de microesferas, microcápsulas, liposomas, etc., y su implantación ocular son técnicas estándares conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo, el uso de un implante de liberación retardada de ganciclovir para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus, descrito en Vitreoretinal Surgical Techniques, Peyman et al., Comps. (Martin

Dunitz, Londres 2001, capítulo 45); Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, Wise, Comp. (Marcel Dekker, Nueva York 2000). Por ejemplo, un implante intraocular de liberación prolongada puede ser insertado a través de la pars plana para la implantación en la cavidad vítrea.

La invención también proporciona una composición para su uso en un método para el tratamiento o la profilaxis de trastornos oftálmicos con afecciones exudativas/inflamatorias (p. ej., retinopatías exudativas), y/o trastornos oftálmicos relacionados con una permeabilidad y/o integridad distorsionada de los vasos retinianos, comprendiendo dicho método la etapa de administrar una composición oftálmica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un péptido de la invención en una matriz biocompatible, biodegradable, por ejemplo en forma de un gel o polímero que se adapta preferiblemente para su inserción en la retina o en una cavidad del ojo, anterior o posterior, como un implante. En el caso de que la composición se suministre como un implante, se puede incorporar en cualquier matriz biodegradable biocompatible conocida como un líquido, o en forma, por ejemplo, de una micela utilizando una química conocida o como micropartículas.

Sistemas de suministro de liberación lenta o prolongada incluyen cualquiera de un cierto número de biopolímeros (sistemas de base biológica), sistemas que emplean liposomas, coloides, resinas y otros sistemas de suministro polimérico o depósitos compartimentados, se pueden utilizar con las composiciones descritas en esta memoria para proporcionar una fuente continua o a largo plazo de compuesto terapéutico.

En cualquier dispositivo de liberación lenta preparado, dicho o dichos péptidos están presentes preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 10% a 90% en peso del implante. Más preferiblemente, el o los péptidos son de aproximadamente 50% a aproximadamente 80% en peso del implante. En una realización preferida, el o los péptidos comprenden aproximadamente 50% en peso del implante. En una realización particularmente preferida, el o los péptidos comprenden aproximadamente 70% en peso del implante.

En una forma, los implantes para su uso en el método de la presente invención se formulan con el o los péptidos atrapados dentro de la matriz de polímero bio-erosionable. La liberación del agente se consigue por la erosión del polímero, seguido de la exposición de partículas de agente previamente atrapadas al vítreo, y la posterior disolución y liberación del agente. La cinética de liberación conseguida por esta forma de liberación de fármacos es diferente que la conseguida a través de formulaciones que liberan fármaco a través de la expansión del polímero tal como con hidrogeles tal como metilcelulosa. En ese caso, el fármaco no está a través de la erosión del polímero, sino a través de la expansión del polímero, que libera el fármaco en forma de un líquido que se difunde a través de las vías expuestas. Los parámetros que determinan la cinética de liberación incluyen el tamaño de las partículas de fármaco, la solubilidad en agua del fármaco, la relación de fármaco a polímero, el método de fabricación, la superficie específica expuesta y la velocidad de erosión del polímero.

Ejemplos de polímeros biocompatibles, no biodegradables de interés particular incluyen policarbamatos o poliureas, particularmente poliuretanos, polímeros que pueden ser reticulados para producir polímeros no biodegradables tales como poli(acetato de vinilo) reticulado y similares. También son de particular interés los copolímeros de etileno-éster vinílico que tienen un contenido en éster de 4% a 80% tal como copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVA), copolímero de etileno-hexanoato de vinilo, copolímero de etileno-propionato de vinilo, copolímero de etileno-butirato de vinilo, copolímero de etileno-pentanoato de vinilo, copolímero de etileno-trimetilacetato de vinilo, copolímero de etileno-dietilacetato de vinilo, copolímero de etileno-3-metilbutanoato de vinilo, copolímero de etileno-3-3-dimetilbutanoato de vinilo y copolímero de etileno-benzoato de vinilo.

Materiales poliméricos que se producen de forma natural o sintéticos, no biodegradables, a modo de ejemplo adicionales incluyen poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(cloruro de vinilo) plastificado, poli(amidas) plastificadas, nilón plastificado, nilón blando plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, silicona, poli(isopreno), poli(isobutileno), poli(butadieno), poli(etileno), poli(tetrafluoroetileno), poli (cloruro de vinilideno), poli(acrilonitrilo), poli(vinilpirrolidona) reticulada, poli(trifluorocloroetileno) , poli(etileno) clorado, poli(carbonato de 4,4'-isopropilideno-difenileno), copolímero de cloruro de vinilideno-acrilonitrilo, copolímero de cloruro de vinilo-fumarato de dietilo, silicona, cauchos de silicona (especialmente el de calidad médica), poli(dimetilsiloxanos), caucho de etileno-propileno, copolímeros de silicona-carbonato, copolímero de cloruro de vinilideno-cloruro de vinilo, copolímero de cloruro de vinilo-acrilonitrilo, copolímero de cloruro de vinilideno-acrilonitrilo, poli(olefinas), poli(vinil-olefinas), poli(estireno), poli(halo-olefinas), poli(vinilos), poli(acrilato), poli(metacrilato), poli(óxidos), poli(ésteres), poli(amidas) y poli(carbonatos).

La difusión del o de los péptidos desde el implante también puede ser controlada por la estructura del implante. Por ejemplo, la difusión del o de los péptidos desde el implante puede ser controlada por medio de una membrana fijada a la capa de polímero que comprende el fármaco. La capa de la membrana se colocará entre la capa de polímero que comprende el o los péptidos y el sitio deseado de terapia. La membrana puede estar compuesta de cualquiera

de los materiales biocompatibles arriba indicados, la presencia de agentes, además del o de los péptidos presentes en el polímero, la composición del polímero que comprende el o los péptidos, la velocidad deseada de difusión y similares. Por ejemplo, la capa de polímero comprenderá habitualmente una cantidad muy grande del o de los péptidos y típicamente estará saturada. Tales polímeros saturados con péptido(s) pueden liberar, en general, el o los péptidos a una velocidad muy alta. En esta situación, la liberación del o de los péptidos se puede disminuir mediante la selección de una membrana que es de una permeabilidad inferior al o a los péptidos que el polímero. Debido a la permeabilidad inferior al o a los péptidos de la membrana, el o los péptidos permanecerán concentrado en el polímero y la tasa global de difusión será determinada por la permeabilidad del o de los péptidos de la membrana. Por lo tanto, la velocidad de liberación del o de los péptidos desde el implante se reduce, proporcionando un suministro más controlado y prolongado del o de los péptidos al sitio de terapia.

El lector experto apreciará que la duración a lo largo de la cual cualquiera de las composiciones oftálmicas utilizadas en el método de la invención permanecerán en el entorno ocular dependerá, entre otras cosas, de factores tales como las propiedades físico-químicas y/o farmacológicas de los compuestos empleados en la formulación, de la concentración del compuesto empleado, de la biodisponibilidad del compuesto, de la enfermedad a ser tratada, del modo de administración y de la longevidad preferido del tratamiento. El que se consiga el equilibrio, dependerá a menudo de la longevidad del efecto requerido en el ojo y la dolencia que esté siendo tratada.

La frecuencia de tratamiento de acuerdo con el método de la invención se determina de acuerdo con la enfermedad que esté siendo tratada, la concentración suministrable del o de los péptidos y el método de suministro. Si el o los péptidos se suministran mediante inyección intravítrea, la frecuencia de dosificación puede ser mensual. Preferiblemente, la frecuencia de dosificación es cada tres meses. La frecuencia de dosificación también puede ser determinada mediante observación, siendo suministrada la dosis cuando el o los péptidos previamente suministrados se eliminan visiblemente. Una vez que se consigue un resultado terapéutico, el o los péptidos puede ser disminuidos o suspendidos. Ocasionalmente, los efectos secundarios justifican la interrupción del tratamiento. En general, una cantidad eficaz del compuesto es la que proporciona un alivio subjetivo de los síntomas o una mejora objetivamente identificable tal como se señala por el médico u otro observador cualificado.

Las composiciones oftálmicas preparadas para su uso en el método de la presente invención para prevenir o tratar trastornos oftálmicos tendrán preferiblemente tiempos de permanencia desde horas a muchos meses y posiblemente años, aunque el último período de tiempo requiere sistemas de suministro especiales para alcanzar una duración de este tipo. Formas ilustrativas de tales sistemas de suministro se describen en otra parte en esta memoria descriptiva (p. ej., más adelante). Lo más preferiblemente, las formulaciones para uso en el método de la invención tendrán un tiempo de permanencia (es decir, la duración en el ojo) de horas (es decir, 1 a 24 horas), día (es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 días) o semanas (es decir, 1, 2, 3, 4 semanas). Alternativamente, la formulación tendrá un tiempo de permanencia de al menos unos pocos meses tales como, 1 mes, 2 meses, 3 meses, pudiéndose alcanzar tiempos de permanencia de más de 4, 5, 6, 7 a 12 meses.

Los métodos del tratamiento o la profilaxis de afecciones oftálmicas de la presente invención se pueden realizar solos, o en combinación con una o más otras terapias tales como la terapia fotodinámica, la cirugía con láser, la fotocoagulación con láser o uno o más tratamientos biológicos o farmacéuticos.

El tratamiento con láser adopta un cierto número de formas, dependiendo de la naturaleza del trastorno oftálmico. Trastornos tales como la miopía se pueden tratar con cirugía láser para remodelar la córnea (p. ej., cirugía LASIK®), mientras que un tratamiento ampliamente utilizado para trastornos tales como AMD es la terapia de láser que se dirige a la separación o el bloqueo de los vasos sanguíneos a través de la terapia fotodinámica o fotocoagulación con láser. La terapia con láser puede además utilizarse para tratar o eliminar neoplasias tales como retinoblastomas o pseudogliomas.

La fotocoagulación implica el uso de un láser para sellar fugas de los vasos sanguíneos, reducir el crecimiento de vasos sanguíneos anormales y/o destruir nuevos vasos sanguíneos dentro del ojo. Además, el láser se puede utilizar para sellar la retina en el ojo, ayudando a prevenir el desprendimiento de retina. Por ejemplo, el tratamiento con láser focal se puede aplicar a los microaneurismas identificados en la retinopatía diabética.

La terapia fotodinámica implica el uso de un fármaco fotoactivo (p. ej. Visudyne®) y un láser para destruir los vasos sanguíneos anormales. Visudyne® se inyecta en la sangre y se activa con un láser, destruyendo de manera eficaz los vasos sanguíneos. Este tratamiento puede requerir varias sesiones para que sea eficaz. Se ha propuesto una amplia gama de teorías para explicar los efectos beneficiosos de la fotocoagulación con láser de la retina en el retraso de la angiogénesis de la retina, sin embargo el mecanismo molecular subyacente sigue pendiente de esclarecer.

Se cree que los efectos terapéuticos de la fotocoagulación con láser sean debidos a la destrucción de fotorreceptores, los consumidores de oxígeno más altos de la retina. Posteriormente, estos fotorreceptores son reemplazados por células gliales, permitiendo el aumento de la difusión de oxígeno desde la coroides a la retina interna, aliviando con ello la hipoxia retiniana interna. Esta oxigenación mejorada desencadena una cascada de dos

5 puntas de eventos en los que: (1) la constricción de las arterias de la retina resulta en una disminución de la presión hidrostática en los capilares y la constricción de los capilares y vénulas; y (2) se inhibe la producción celular de VEGF. En conjunto, se cree que estos efectos dan como resultado en última instancia la inhibición de la neovascularización y una disminución del edema. La proliferación celular y la regulación de las proteínas celulares son inducidas por la fotocoagulación con láser, y su efecto terapéutico podría ser una parte esencial de la respuesta fisiológica.

10 Sin embargo, una complicación del tratamiento con láser (ya sea la terapia con láser fotodinámica o la fotocoagulación con láser) es la inflamación, lo que conduce a un edema adicional. Esto también puede ocurrir después de la terapia con láser para separar o tratar la neoplasia ocular. Además, el tratamiento con láser no es siempre una cura permanente, dado que los vasos sanguíneos pueden empezar a crecer de nuevo, y se pueden volver a formar microaneurismas. Además, el tratamiento con láser de vasos sanguíneos anormales no se puede realizar en los vasos situados en determinadas regiones de la retina tales como la región central de la mácula.

15 Por lo tanto, en una realización de la invención, en la que está indicado el tratamiento con láser de la retina, la administración de una composición oftálmica de la invención puede llevarse a cabo mediante inyección antes o después del tratamiento con láser. La administración del o de los péptidos de la invención puede reducir, eliminar o prevenir el edema antes o después de la terapia con láser y, por lo tanto, puede reducir o eliminar uno de los efectos secundarios de la terapia con láser.

20 En otra realización, la invención reside en composiciones para su uso en un método para reducir la irritación ocular, en donde el método comprende la etapa de administrar a un paciente una composición oftálmica de la invención después de la cirugía de la córnea (p. ej., cirugía LASIK®, queratectomía fotorrefractiva (PRK), u otros procesos de la córnea). Dicho tratamiento reduce o inhibe la exudación de fluidos en el ojo que pueden nublarse la córnea o el vítreo.

25 Además de los otros compuestos previamente descritos, la composición oftálmica de la invención puede comprender, además, agentes anti-angiogénicos diseñados para bloquear las acciones de VEGF en las células endoteliales en terapias combinadas. Ejemplos de agentes que se pueden emplear en el método de la invención son: (a) Lucentis® desarrollado por Genentech; y (b) Macugen® desarrollado por Eyetech Pharmaceuticals. Lucentis® y Macugen® son composiciones que se inyectan en el vítreo y son potentes composiciones anti-angiogénicas.

30 En otro aspecto de la invención, la composición oftálmica de la invención puede comprender, además, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un glucocorticoide (p. ej., prednisolona, prednisona), un estrógeno (p. ej. estradiol), un andrógeno (p. ej., testosterona) derivados del ácido retinoico (p. ej., ácido 9-cis-retinoico, ácido 13-trans-retinoico, ácido todo trans-retinoico), un derivado de la vitamina D (p. ej., calcipotriol, calcipotrieno), un agente anti-inflamatorio no esteroide, un derivado de la vitamina D, un agente anti-infeccioso, un inhibidor de la proteína quinasa C, un inhibidor de la MAP quinasa, un agente anti-apoptótico, un factor de crecimiento, una vitamina nutriente, un ácido graso insaturado y/o agentes infecciosos anti-oculares, para el

35 tratamiento de los trastornos oftálmicos recogidos en esta memoria. En todavía otras realizaciones de la invención, se puede utilizar una mezcla de estos agentes. Agentes anti-infecciosos oculares que se pueden utilizar incluyen, pero no se limitan a penicilinas (ampicilina, azicilina, carbenicilina, dicloxacilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, piperacilina y ticarcilina), cefalosporinas (cefamandol, cefazolina, cefotaxima, cefsulodina, ceftazidima, ceftriaxona, cefalotina y moxalactam), aminoglucósidos (amikacina, gentamicina, netilmicina, tobramicina y neomicina), agentes diversos tales como aztreonam, bacitracina, ciprofloxacina, clindamicina, cloranfenicol, cotrimoxazol, ácido fusídico, imipenem, metronidazol, teicoplanina y vancomicina), antifúngicos (anfotericina B, clotrimazol, econazol, fluconazol, flucitosina, itraconazol, ketoconazol, miconazol, natamicina, oxiconazol y terconazol), antivirales (aciclovir, etildesoxiuridina, foscarnet, ganciclovir, idoxuridina, trifluridina, vidarabina y (S)-1-(3-dihidroxi-2-fosfoniletoxipropil)citosina (HPMPC)), agentes antineoplásicos (agentes no específicos de la (fase) del

40 ciclo celular tales como agentes alquilantes (clorambucil, ciclofosfamida, mecloretamina, melfalán y busulfán), antibióticos de antraciclina (doxorrubicina, daunomicina y dactinomicina), cisplatino y nitrosoureas), antimetabolitos tales como antipirimidinas (citarabina, fluorouracilo y azacitidina), antifolatos (metotrexato), antipurinas (mercaptopurina y tioguanina), bleomicina, alcaloides de la vinca (vincristina y vinblastina), podofilotoxinas (etopósido (VP-16)) y nitrosoureas (carmustina, (BCNU)), agentes inmunosupresores tales como ciclosporina A y SK506, y agentes antiinflamatorios o supresores (inhibidores), e inhibidores de enzimas proteolíticas tales como

45 inhibidores del activador del plasminógeno. Las dosis para la administración tópica y subconjuntival de los agentes

anteriores, así como la dosis intravítrea y la semivida del vítreo pueden encontrarse en *Intravitreal Surgery Principles and Practice*, Peyman G A y Shulman, J Comps., 2ª edición, 1994, Appleton-Longe.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona composiciones que comprenden inhibidores de la serina proteasa para su uso en un método para el tratamiento y/o la prevención de trastornos oftálmicos. De acuerdo con otra realización, la invención proporciona composiciones que comprenden inhibidores de la calicreína en un método para tratar y/o prevenir trastornos oftálmicos y composiciones para dicho uso. Ejemplos de dichos inhibidores son péptidos tales como los descritos anteriormente, o inhibidores seleccionados entre inhibidores directos e indirectos. La expresión "inhibidor directo" tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un agente capaz de interferir con la producción de bradiquinina y/o calidina. Se refiere a un agente capaz de disminuir (p. ej., al menos un 10%, 20%, o 30% o más) la actividad de la calicreína, ya sea *in vitro* o *in vivo* después de la administración a un mamífero tal como un ser humano. De acuerdo con una realización más preferida, dicho inhibidor directo es un agente que disminuye (p. ej., al menos en un 10%, 20% o 30%, preferiblemente 50%, más preferiblemente 75% u 85%, y lo más preferiblemente 95%) la actividad quinínogenasa de la calicreína. Estas caracterizaciones funcionales del inhibidor directo pueden ser testadas utilizando métodos de ensayo bien conocidos tales como, por ejemplo, los descritos en Gallimore et al, 1979, *Thromb Res* 16, 695-703; Kondo et al, 1984, *Endocrinol Jpn*, 31, 635-643. "Inhibidor parcial" se refiere a un compuesto que actúa como el inhibidor, pero que produce una respuesta inhibitoria máxima débil. Esta expresión es bien conocida en la técnica. Inhibidores de calicreína a modo de ejemplo (p. ej., inhibidores de la calicreína plasmática) incluyen los descritos en los documentos US 6.333.402, US 6.057.287, US 6.010.880 o Zhang et al., 2006, *Med Chem.*, 2, 545-553.

La expresión "inhibidor indirecto", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere, por ejemplo, a un agente capaz de interferir específicamente con la expresión de genes de calicreína, y más particularmente con el ARNm de la calicreína. De acuerdo con una realización de la presente invención, dicho inhibidor o inhibidor parcial se selecciona del grupo que consiste en ARN antisentido, ARNsi, ribozima, ARNm, ARNsh, es decir, compuestos que reducen los niveles de expresión de dicho calicreína, preferiblemente la calicreína plasmática. De acuerdo con otra realización, la expresión "inhibidor indirecto", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un anticuerpo anti-calicreína o anti-precalicreína. El término "anticuerpo", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a una molécula de inmunoglobulina o una porción inmunológicamente activa de la misma, es decir, una porción de unión a antígeno. Ejemplos de porciones inmunológicamente activas de moléculas de inmunoglobulina incluyen fragmentos scFV y dcFV, Fab y F(ab')₂ que pueden ser generados tratando el anticuerpo con una enzima tal como papaína o pepsina, respectivamente. El anticuerpo puede ser un anticuerpo policlonal, monoclonal, recombinante, p. ej., un anticuerpo quimérico o humanizado, completamente humano, no humano, p. ej., murino o de cadena sencilla. El anticuerpo se puede acoplar a una toxina o agente de formación de imágenes. Adicionalmente, anticuerpos quiméricos, humanizados y completamente humanos también están dentro del alcance de la invención. Anticuerpos quiméricos, humanizados, pero lo más preferiblemente, anticuerpos completamente humanos son deseables para aplicaciones que incluyen una administración repetida, p. ej., el tratamiento terapéutico de pacientes humanos. Estos términos y métodos para producir estos anticuerpos por técnicas de ADN recombinante son ampliamente conocidos en la técnica (véanse, p. ej., los documentos EP184187, EP171496, EP173494, WO 86/01533, US 4.816.567).

Los expertos en la técnica apreciarán que la invención descrita en la presente es susceptible de variaciones y modificaciones además de aquellas descritas de forma específica. La invención incluye todas esas variaciones y modificaciones. La invención también incluye todos los pasos, características, formulaciones y compuestos que se indican o a los que se hace referencia en la memoria descriptiva, individual o colectivamente y todas y cada una de las combinaciones de cualesquiera dos o más de los pasos o características.

La invención descrita en esta memoria puede incluir una o más intervalos de valores (p. ej., tamaño, concentración, etc.). Se entiende que un intervalo de valores incluirá todos los valores dentro del intervalo, incluidos los valores que definen el intervalo, y los valores adyacentes al intervalo que conducen al mismo o sustancialmente al mismo resultado que los valores inmediatamente adyacentes a ese valor que define el límite al intervalo.

Ejemplos

Figuras:

Figura 1 - Efecto de SEQ.ID.Nº 23 intravítrea en el máximo espesor retinal OCT-medido en un modelo porcino de RVO

El espesor máximo de la retina se determinó 24 horas después de RVO a partir de imágenes de tomografía de coherencia óptica. Los valores son la media $\pm$ media del e.t. La comparación de los valores fue realizada mediante un ANOVA de una vía después de un test t de Student.

Figura 2- Efecto de SEQ.ID.Nº 23 intravítrea en el desarrollo de edema retinal extra-celular en un modelo porcino de RVO

La cantidad de concentración de colorante azul de Evans en el tejido de la retina refleja la extravasación de plasma y la magnitud del edema. Los valores de control representan el contenido de colorante azul de Evans en la retina de 2 ojos que no habían sido operados y no tratados, mientras que los ojos con operación simulada (n = 4) fueron sometidos al proceso quirúrgico, pero sin oclusión (véase Métodos). Los valores son la media $\pm$ media del e.t. La comparación de los valores fue realizada mediante un ANOVA de una vía después de un test t de Student. **, p <0,01

Ejemplo 1

10 Materiales y métodos

Preparación de cerdos

Se utilizaron hembras de cerdo de raza mixta (Large White x Landrace x Pietrain) de 50 a 60 kg de edades de 5 a 6 meses. Después de la inyección intramuscular de ketamina (10 mg/kg), azaperona (2 mg/kg) y atropina (0,02 mg/kg), se indujo la anestesia mediante tiopental sódico intravenoso (10 mg/kg). Después de intubación traqueal, se mantuvo la anestesia con isoflurano (al 1-2% en el 100% de O₂) utilizando un ventilador Hallowell (15 a 20 rpm; presión a 20 cm de H₂O).

ECG de tres derivaciones (configuración de plomo II), temperatura corporal, presión arterial y gases en sangre fueron supervisados continuamente.

Procedimiento de Oclusión Venosa Retiniana (RVO)

La pupila se dilató mediante tropicamida. La desinserción conjuntival fue seguida por una esclerotomía de 0,9 mm, 3 mm desde el limbo. Se observó el fondo de ojo utilizando una lente plano-cóncava y la luz axial del microscopio quirúrgico (microscopio OPMI 6 - C, Zeiss, Alemania). La oclusión venosa retiniana (RVO) ramificada de la vena principal temporal se realizó mediante cauterización transvítrea utilizando una sonda de 300 micras (GN 300, Aesculap, Tuttlingen, Alemania). La compleción de la oclusión se evaluó mediante la detención total del flujo sanguíneo aguas arriba del sitio de la oclusión. Ambos ojos fueron sometidos a una RVO.

Una operación simulada se realizó en dos cerdos (4 ojos) de la siguiente manera; la pupila se dilató mediante tropicamida. La desinserción conjuntival fue seguida por una esclerotomía de 0,9 mm, 3 mm desde el limbo. Se observó el fondo del ojo utilizando una lente plano-cóncava y la luz axial del microscopio quirúrgico (microscopio OPMI 6 - C, Zeiss, Alemania).

Un cerdo no fue operado y no fue tratado.

Tratamientos farmacológicos

El número de animales sometidos a ensayo se ha incrementado.

Los animales que fueron sometidos a RVO fueron asignados al azar para recibir el vehículo o el fármaco (10 a 14 cerdos/grupo). Por consiguiente, 100 μ l de SEQ ID Nº 23 en disolución (dosis de 21,2 μ g/ojo) o del vehículo correspondiente (solución salina) se inyectaron por vía intra-intravítrea, inmediatamente después de RVO.

SEQ ID Nº23 (también denominada DX 88 en las Figuras) es un péptido de la secuencia siguiente:

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys
Arg Ala Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu
Glu Phe Ile Tyr Gly Gly Cys Glu Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp

Medición del Espesor Máximo de la Retina y Edema

Veinticuatro horas más tarde, los animales serán anestesiados de nuevo, y se llevará a cabo un examen ultrasonográfico de 40 MHz de la retina posterior. La exploración se orientará de manera que abarque la retina normal y edematosa. Esto asegurará una colocación óptima del escáner OCT. La tomografía de coherencia óptica (*Stratus OCT, Zeiss Humphrey, Dublin, CA*) documentará el engrosamiento máximo de la retina central y/o la presencia de fluido subretiniano.

Después de la medición de la OCT, cada uno de los animales recibió colorante azul de Evans a 45 mg/kg i.v. y se obtuvieron muestras de sangre venosa (aproximadamente 1 ml) a intervalos de 15 minutos durante 2 horas. Estas muestras de sangre se centrifugaron a 12.000 rpm durante 15 min. Después de haber circulado el colorante durante 2 horas, los animales fueron infundidos durante 10 minutos a través del ventrículo cardíaco izquierdo con tampón citrato (0,05 M, pH 3,5) y se recogió la sangre del ventrículo cardíaco derecho. El volumen de infusión completo fue de 5 l a lo largo de 10 minutos. Después de la infusión, ambos ojos fueron enucleados y biseccionados por la mitad. Las retinas se diseccionaron cuidadosamente. Las retinas se prepararon, se pesaron y desecado en un Speed-Vac durante 5 horas. Colorante azul de Evans se extrajo por incubación de cada una de las retinas en 500 µl de formamida durante 18 horas a 70°C. El sobrenadante se filtró a través Ultrafree-MC a 3.000 rpm durante 2 horas. La concentración de colorante azul de Evans en muestras de plasma y en el tejido de la retina se midió por espectrofotometría tanto a 620 nm como a 740 nm.

Por lo tanto, en una realización de la presente invención, se describe que un modelo de RVO en el cerdo permite la evaluación de fármacos en el espesor de la retina y edema. Se da un ejemplo con la evaluación de la SEQ ID N°23 en este modelo.

Ejemplo 2 Efecto de la SEQ.ID.N°23 en un modelo de cerdo de edema macular agudo inducido por RVO

A las 24 h se observó una reperfusión espontánea de la vena retiniana en el 10% y 30% de los ojos tratados con vehículo y con SEQ ID N°23, respectivamente (véase la Tabla 1 que figura más abajo).

La concentración retinal de colorante azul de Evans, que representa el grado de edema extra-celular, se incrementó de forma acusada 24 h después de la RVO (Figura 2). Esto se redujo significativamente ($p < 0,01$) en un 47% en cerdos tratados con SEQ.ID.N°23 (Figura 1).

Después de repetidos experimentos, los autores de la invención llegaron a la conclusión de que en el modelo animal seleccionado, el péptido SEQ ID N°23 no modificaba el aumento del grosor máximo de la retina medido por OCT (Figura 1). Llegaron a la conclusión de que el método de medición utilizado no se adaptaba, en realidad, al presente modelo animal. Su interpretación es que SEQ.ID.N°23 fija específicamente como objetivo la fuga vascular que parece ser de menor importancia con respecto al componente de edema isquémico en el modelo de cerdo RVO. Además, las imágenes de OCT revelaron que la retina presenta un engrosamiento irregular y una superficie desigual después de la oclusión RVO que hace que las mediciones basadas-OCT sean poco fiables.

Tabla 1 - Efecto de SEQ.ID.N°23 sobre la tasa de reperfusión espontánea de la vena retiniana 24 h después de RVO en el cerdo

	Número de cerdos / ojos sometidos a RVO	Número (%) de la vena retiniana reperfundido a las 24h
Vehículo	10/20	2 (10%)
SEQ.ID.N ° 23	13/26	8 (30%)

LISTADO DE SECUENCIAS

[0124]

5 <110> Dyax Corp.
 <120> Composiciones y métodos para tratar trastornos oftálmicos
 <130> N1372 EP/1 S3
 <150> EP 06 36 0008.4
 < 151> 2006-03-16
 10 < 150> EP 06 29 1516.0
 < 151> 2006-09-26
 <160> 44
 <170> PatentIn versión 3.3
 <210> 1
 15 < 211> 58
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 < 221> fuente
 20 < 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"
 <220>
 < 221> característica_miscelánea
 < 222> (1)..(4)
 < 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 25 <220>
 < 221> característica_miscelánea
 < 222> (6)..(11)
 < 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 30 < 221> característica_miscelánea
 < 222> (13)..(13)
 < 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 < 221> característica_miscelánea
 35 < 222> (15)..(29)
 < 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 < 221> característica_miscelánea
 < 222> (31)..(32)
 40 < 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 < 221> característica_miscelánea
 < 222> (34)..(35)
 < 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 45 <220>
 < 221> característica_miscelánea
 < 222> (39)..(50)
 < 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 50 < 221> característica_miscelánea
 < 222> (52)..(54)
 < 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 < 221> característica_miscelánea

< 222> (56)..(58)

< 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<400> 1

Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Cys Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa
20 25 30

Phe Xaa Xaa Gly Gly Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45

Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
50 55

5 <210> 2
< 211> 58
< 212> PRT
< 213> Artificial

<220>

10 < 221> fuente
< 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

<400> 2

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys Arg Ala
1 5 10 15

Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu
20 25 30

Phe Ile Tyr Gly Gly Cys Glu Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
35 40 45

Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55

15 <210> 3
< 211> 58
< 212> PRT
< 213> Artificial

<220>

20 < 221> fuente
< 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

<220>

< 221> característica_miscelánea

< 222> (10)..(11)

< 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

25 <220>
< 221> característica_miscelánea
< 222> (13)..(13)
< 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<220>

30 < 221> característica_miscelánea
< 222> (15)..(19)
< 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<220>
 < 221> característica_miscelánea
 < 222> (21)..(21)
 < 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

5

<220>
 < 221> característica_miscelánea
 < 222> (31)..(32)
 < 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

10

<220>
 < 221> característica_miscelánea
 < 222> (34)..(35)
 < 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

15

<220>
 < 221> característica_miscelánea
 < 222> (39)..(39)
 < 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<400> 3
 Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Xaa Xaa Gly Xaa Cys Xaa Xaa
 1 5 10 15

 Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Xaa Xaa
 20 25 30

 Phe Xaa Xaa Gly Gly Cys Xaa Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 35 40 45

 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
 50 55

20

<210> 4
 < 211> 58
 < 212> PRT
 < 213> Artificial

25

<220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

<400> 4
 Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys Lys Ala
 1 5 10 15

 Asn His Leu Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu
 20 25 30

 Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 35 40 45

 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
 50 55

30

<210> 5
 < 211> 58
 < 212> PRT
 < 213> Artificial

<220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

ES 2 682 646 T3

<400> 5

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Lys Ala
1 5 10 15

Asn His Gln Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu
20 25 30

Phe Thr Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
35 40 45

Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55

<210> 6

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

<400> 6

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Lys Ala
1 5 10 15

Asn His Gln Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Gln
20 25 30

Phe Thr Tyr Gly Gly Cys Ala Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
35 40 45

Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55

<210> 7

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

<400> 7

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Lys Ala
1 5 10 15

Ser Leu Pro Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu
20 25 30

Phe Ile Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
35 40 45

Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55

<210> 8

<211> 58

< 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 < 221> fuente
 5 < 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"
 <400> 8
 Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Lys Ala
 1 5 10 15
 Asn His Gln Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu
 20 25 30
 Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 35 40 45
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
 50 55
 10 <210> 9
 < 211> 58
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 15 < 221> fuente
 < 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"
 <400> 9
 Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Lys Gly
 1 5 10 15
 Ala His Leu Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu
 20 25 30
 Phe Ile Tyr Gly Gly Cys Glu Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 35 40 45
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
 50 55
 20 <210> 10
 < 211> 58
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 < 221> fuente
 25 < 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"
 <400> 10
 Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Arg Cys Lys Gly
 1 5 10 15
 Ala His Leu Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu
 20 25 30

ES 2 682 646 T3

Phe Ile Tyr Gly Gly Cys Glu Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
35 40 45

Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55

<210> 11

<211> 58

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

10 <400> 11

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Gly Gly Arg Cys Arg Gly
1 5 10 15

Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu
20 25 30

Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
35 40 45

Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55

<210> 12

<211> 58

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

<400> 12

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys Arg Ala
1 5 10 15

Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu
20 25 30

Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
35 40 45

20 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp

50

55

<210> 13

<211> 58

25 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

ES 2 682 646 T3

<400> 13

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Val Gly Arg Cys Arg Gly
1 5 10 15

Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu
20 25 30

Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
35 40 45

Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55

<210> 14

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

<400> 14

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Val Gly Arg Cys Arg Gly
1 5 10 15

Ala Gln Pro Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu
20 25 30

Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
35 40 45

Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55

<210> 15

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

<400> 15

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Ser Cys Arg Ala
1 5 10 15

Ala His Leu Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu
20 25 30

Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
35 40 45

Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55

<210> 16

<211> 58

< 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 < 221> fuente
 5 < 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"
 <400> 16
 Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Glu Gly Gly Ser Cys Arg Ala
 1 5 10 15
 Ala His Gln Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu
 20 25 30
 Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 35 40 45
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
 50 55
 10 <210> 17
 < 211> 58
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"
 15 <400> 17
 Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys Arg Gly
 1 5 10 15
 Ala His Leu Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu
 20 25 30
 Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 35 40 45
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
 50 55
 20 <210> 18
 < 211> 58
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

ES 2 682 646 T3

<400> 18

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Arg Gly
1 5 10 15

Ala Leu Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu
20 25 30

Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
35 40 45

Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55

<210> 19

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

<400> 19

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Ser Gly Asn Cys Arg Gly
1 5 10 15

Asn Leu Pro Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu
20 25 30

Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
35 40 45

Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55

<210> 20

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

<400> 20

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Ser Gly Arg Cys Arg Gly
1 5 10 15

Asn His Gln Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu
20 25 30

Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
35 40 45

Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55

<210> 21

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"
 <400> 21
 Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Gly Gly Arg Cys Arg Ala
 1 5 10 15
 Ile Gln Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu
 20 25 30
 Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 35 40 45
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
 50 55
 <210> 22
 < 211> 58
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"
 <400> 22
 Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Arg Cys Arg Gly
 1 5 10 15
 Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu
 20 25 30
 Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu
 35 40 45
 Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
 50 55
 <210> 23
 < 211> 60
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

ES 2 682 646 T3

<400> 23

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys
1 5 10 15

Arg Ala Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys
20 25 30

Glu Glu Phe Ile Tyr Gly Gly Cys Glu Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu
35 40 45

Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55 60

<210> 24

<211> 60

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

10 <220>

<221> característica_miscelánea

<222> E12)..(13)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<220>

15 <221> característica_miscelánea

<222> E15)..(15)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<220>

20 <221> característica_miscelánea

<222> (17)..(21)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<220>

<221> característica_miscelánea

<222> (23)..(23)

25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<220>

<221> característica_miscelánea

<222> (33)..(34)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

30 <220>

<221> característica_miscelánea

<222> (36)..(37)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<220>

35 <221> característica_miscelánea

<222> (41)..(41)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

ES 2 682 646 T3

<400> 24

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Xaa Xaa Gly Xaa Cys
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys
20 25 30

Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Gly Gly Cys Xaa Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu
35 40 45

Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55 60

<210> 25

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> secuencia artificial

<400> 25

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys
1 5 10 15

Lys Ala Asn His Leu Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys
20 25 30

Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu
35 40 45

Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55 60

<210> 26

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

<400> 26

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys
1 5 10 15

Lys Ala Asn His Gln Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys
20 25 30

Glu Glu Phe Thr Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu
35 40 45

Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55 60

<210> 27

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

<400> 27
 Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys
 1 5 10 15

Lys Ala Asn His Gln Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys
 20 25 30

Glu Gln Phe Thr Tyr Gly Gly Cys Ala Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu
 35 40 45

5 Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
 50 55 60

<210> 28
 < 211> 60
 < 212> PRT
 < 213> Artificial

10 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

<400> 28
 Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys
 1 5 10 15

Lys Ala Ser Leu Pro Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys
 20 25 30

Glu Glu Phe Ile Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu
 35 40 45

Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
 50 55 60

15 <210> 29
 < 211> 60
 < 212> PRT
 < 213> Artificial

20 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

<400> 29
 Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys
 1 5 10 15

Lys Ala Asn His Gln Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys
 20 25 30

Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu
 35 40 45

Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
 50 55 60

<210> 30
 < 211> 60
 < 212> PRT
 < 213> Artificial

5 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

<400> 30
 Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys
 1 5 10 15

Lys Gly Ala His Leu Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys
 20 25 30

Glu Glu Phe Ile Tyr Gly Gly Cys Glu Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu
 35 40 45

Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
 50 55 60

10 <210> 31
 < 211> 60
 < 212> PRT
 < 213> Artificial

15 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

<400> 31
 Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Arg Cys
 1 5 10 15

Lys Gly Ala His Leu Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys
 20 25 30

Glu Glu Phe Ile Tyr Gly Gly Cys Glu Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu
 35 40 45

Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
 50 55 60

20 <210> 32
 < 211> 60
 < 212> PRT
 < 213> Artificial

25 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

ES 2 682 646 T3

<400> 32

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Gly Gly Arg Cys
1 5 10 15

Arg Gly Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys
20 25 30

Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu
35 40 45

Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55 60

<210> 33

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

<400> 33

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys
1 5 10 15

Arg Ala Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys
20 25 30

Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu
35 40 45

Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55 60

<210> 34

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

<400> 34

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Val Gly Arg Cys
1 5 10 15

Arg Gly Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys
20 25 30

Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu
35 40 45

Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55 60

<210> 35

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

<400> 35

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Val Gly Arg Cys
1 5 10 15

Arg Gly Ala Gln Pro Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys
20 25 30

Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu
35 40 45

Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55 60

5

<210> 36

< 211> 60

< 212> PRT

< 213> Artificial

10

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

<400> 36

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Ser Cys
1 5 10 15

Arg Ala Ala His Leu Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys
20 25 30

Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu
35 40 45

Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55 60

15

<210> 37

< 211> 60

< 212> PRT

< 213> Artificial

<220>

20

< 221> fuente

< 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

ES 2 682 646 T3

<400> 37

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Glu Gly Gly Ser Cys
1 5 10 15

Arg Ala Ala His Gln Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys
20 25 30

Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu
35 40 45

Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55 60

<210> 38

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

<400> 38

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys
1 5 10 15

Arg Gly Ala His Leu Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys
20 25 30

Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu
35 40 45

Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55 60

<210> 39

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

<400> 39

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys
1 5 10 15

Arg Gly Ala Leu Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys
20 25 30

Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu
35 40 45

Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55 60

<210> 40

<211> 60

< 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 < 221> fuente
 5 < 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"
 <400> 40
 Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Ser Gly Asn Cys
 1 5 10 15
 Arg Gly Asn Leu Pro Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys
 20 25 30
 Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu
 35 40 45
 Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
 50 55 60
 10 <210> 41
 < 211> 60
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 15 < 221> fuente
 < 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"
 <400> 41
 Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Ser Gly Arg Cys
 1 5 10 15
 Arg Gly Asn His Gln Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys
 20 25 30
 Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu
 35 40 45
 Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
 50 55 60
 20 <210> 42
 < 211> 60
 < 212> PRT
 < 213> Artificial
 <220>
 < 221> fuente
 25 < 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"
 <400> 42
 Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Gly Gly Arg Cys
 1 5 10 15
 Arg Ala Ile Gln Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys
 20 25 30
 Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu

ES 2 682 646 T3

35 40 45

Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55 60

<210> 43
< 211> 60
5 < 212> PRT
< 213> Artificial

<220>
< 221> fuente
< 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

10 <400> 43
Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Arg Cys
1 5 10 15

Arg Gly Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys
20 25 30

Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu
35 40 45

Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
50 55 60

<210> 44
< 211> 60
< 212> PRT
15 < 213> Artificial

<220>
< 221> fuente
< 223> /nota="descripción de secuencia artificial: secuencia artificial"

<220>
20 < 221> característica_miscelánea
< 222> (1)..(6)
< 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<220>
<221> característica_miscelánea
25 < 222> (8)..(13)
< 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<220>
< 221> característica_miscelánea
< 222> (15)..(15)
30 < 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<220>
< 221> característica_miscelánea
< 222> (17)..(31)
< 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

35 <220>
< 221> característica_miscelánea
< 222> (33)..(34)
< 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<220>
40 < 221> característica_miscelánea

< 222> (36)..(37)
 < 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 < 221> característica_miscelánea
 5 < 222> (41)..(52)
 < 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 < 221> característica_miscelánea
 10 < 222> (54)..(56)
 < 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 <220>
 < 221> característica_miscelánea
 < 222> (58)..(60)
 < 223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural
 15 <400> 44
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Cys
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
 20 25 30
 Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Gly Gly Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 35 40 45
 Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 50 55 60

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende al menos un inhibidor de la calicreína plasmática, para uso en el tratamiento de un trastorno oftálmico.

5 2. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el trastorno oftálmico es un trastorno seleccionado del grupo que consiste en: un trastorno oftálmico exudativo y/o inflamatorio, un trastorno relacionado con una permeabilidad y/o integridad distorsionada de los vasos retinianos, un trastorno relacionado con la rotura de los microvasos retinianos conduce a hemorragias focales, un trastorno del dorso del ojo, una enfermedad retiniana y una enfermedad del frente del ojo.

10 3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el trastorno oftálmico es un trastorno seleccionado del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad (ARMD), degeneración macular, edema macular, degeneración macular disciforme asociada a la edad, edema macular cistoide, edema palpebral, edema retiniano, retinopatía diabética, neurorretinopatía macular aguda, coriorretinopatía serosa central, coriorretinopatía, neovascularización coroidea, maculopatía neovascular, glaucoma neovascular, retinopatías arterial obstructiva y venosa (tal como la oclusión venosa de la retina u oclusión arterial de la retina), oclusión venosa central
15 de la retina, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión venosa retiniana, cambios del fondo hipertensivos, síndrome de isquemia ocular, microaneurismas arteriales retinales, enfermedad de Coats, telangiectasis parafoveal, oclusión venosa hemi-retiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria retinal central, oclusión de la arteria retinal ramificada, enfermedad de la arteria carótida (CAD), aneurismas en rama esclerada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, rayas angioides, edema macular diabético, lesión ocular o cirugía ocular; isquemia
20 retiniana o degeneración producida, por ejemplo, por una lesión, trauma o tumores, uveítis, iritis, vasculitis retinal, endoftalmitis, panoftalmitis, oftalmia metastásica, coroiditis, epitelitis de pigmento retinal, conjuntivitis, ciclitis, escleritis, epiescleritis, neuritis óptica, neuritis óptica retrobulbar, queratitis, blefaritis, desprendimiento exudativo de la retina, úlcera corneal, úlcera conjuntival, queratitis numular crónica, queratitis de Thygeson, úlcera progresiva de Mooren, una enfermedad inflamatoria ocular provocada por una infección bacteriana o viral, por una operación
25 oftálmica, por una lesión física del ojo, edema macular clínico, edema macular cistoide angiográfico que surge de diversas etiologías tales como diabetes, degeneración macular exudativa, edema macular que surge de tratamiento con láser de la retina, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía del prematuro, isquemia retinal y neovascularización coroidea, enfermedades de la retina (retinopatía diabética, edema retinal diabético, desprendimiento de retina, degeneración macular senil debida a la neovascularización subretiniana, retinopatía miópica); enfermedades inflamatorias; uveítis asociada con neoplasias tales como retinoblastoma o pseudoglioma; neovascularización después de una vitrectomía; enfermedades vasculares (isquemia retiniana, insuficiencia vascular coroidea, trombosis coroidea, retinopatías resultantes de la isquemia de la arteria carótida); neovascularización del nervio óptico, neovascularización de la córnea (debido a inflamación, trasplante, hipoplasia de desarrollo del iris, enfermedades de la córnea u opacidades con un componente exudativo o inflamatorio, la neovascularización debida
35 a penetración del ojo o lesión ocular contusa; uveítis crónica; uveítis anterior; estados inflamatorios que resultan de cirugías tales como LASIK, LASEK, cirugía refractiva, implante IOL; edema corneal irreversible como una complicación de la cirugía de cataratas; edema como consecuencia de insulto o trauma (físico, químico, farmacológico, etc.); inflamación; conjuntivitis (tal como alérgica persistente, papilar gigante, alérgica estacional intermitente, alérgica perenne, tóxica, conjuntivitis provocada por una infección por bacterias, virus o clamidia); queratoconjuntivitis (vernal, atópica, Sicca); iridociclitis; iritis; escleritis; epiescleritis; queratitis infecciosa; queratitis punctata superficial; queratocono; distrofia polimorfa posterior; distrofias de Fuch (corneales y endoteliales); queratopatía bullosa afáquica y pseudofáquica; edema corneal; enfermedad escleral; penfigoide ocular cicatricial; pars planitis; síndrome de Posner Schlossman; enfermedad de Behçet; síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; reacciones de hipersensibilidad; trastornos de la superficie ocular; edema de la conjuntiva; coriorretinitis
45 toxoplasmosis; seudotumor inflamatorio de la órbita; quemosis; congestión venosa conjuntival; celulitis periorbital; dacriocistitis aguda; vasculitis no específica; sarcoidosis; infección por citomegalovirus.

4. Las composiciones para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde dicho inhibidor es un polipéptido de dominio Kunitz.

50 5. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho inhibidor es un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos: Xaa1 Xaa2 Xaa3 Xaa4 Cys Xaa6 Xaa7 Xaa8 Xaa9 Xaa10 Xaa11 Gly Xaa13 Cys Xaa15 Xaa16 Xaa17 Xaa18 Xaa19 Xaa20 Xaa21 Xaa22 Xaa23 Xaa24 Xaa25 Xaa26 Xaa27 Xaa28 Xaa29 Cys Xaa31 Xaa32 Phe Xaa34 Xaa35 Gly Gly Cys Xaa39 Xaa40 Xaa41 Xaa42 Xaa43 Xaa44 Xaa45 Xaa46 Xaa47 Xaa48 Xaa49 Xaa50 Cys Xaa52 Xaa53 Xaa54 Cys Xaa56 Xaa57 Xaa58 (SEQ ID NO:1), siendo los Xaa_s, independientemente uno de otro, cualquier aminoácido.

55 6. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde se aplican uno o más de lo siguiente:

Xaa1, Xaa2, Xaa3, Xaa4, Xaa56, Xaa57 o Xaa58 son, independientemente uno de otro, cualquier aminoácido, o está ausente;

Xaa10 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Asp y Glu;

Xaa11 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Asp, Gly, Ser, Val, Asn, Ile, Ala y Thr;

5 Xaa13 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Arg, His, Pro, Asn, Ser, Thr, Ala; Gly, Lys y Gln;

Xaa15 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Arg, Lys, Ala, Ser, Gly, Met, Asn y Gln;

Xaa16 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Ala, Gly, Ser, Asp y Asn;

Xaa17 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Ala, Asn, Ser, Ile, Gly, Val, Gln y Thr;

Xaa18 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en His, Leu, Gln y Ala;

10 Xaa19 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Pro, Gln, Leu, Asn y Ile;

Xaa21 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Trp, Phe, Tyr, His e Ile;

Xaa22 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Tyr y Phe;

Xaa23 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Tyr y Phe;

Xaa31 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Glu, Asp, Gln, Asn, Ser, Ala, Val, Leu, Ile y Thr;

15 Xaa32 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Glu, Gln, Asp, Asn, Pro, Thr, Leu, Ser, Ala, Gly y Val;

Xaa34 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Thr, Ile, Ser, Val, Ala, Asn, Gly y Leu;

Xaa35 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Tyr, Trp y Phe;

Xaa39 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Glu, Gly, Ala, Ser y Asp;

20 Xaa40 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Gly y Ala;

Xaa43 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Asn y Gly;

Xaa45 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Phe y Tyr;

Xaa6, Xaa7, Xaa8, Xaa9, Xaa20, Xaa24, Xaa25, Xaa26, Xaa27, Xaa28, Xaa29, Xaa41, Xaa42, Xaa44, Xaa46, Xaa47, Xaa48, Xaa49, Xaa50, Xaa52, Xaa53 y Xaa54 son, independientemente uno del otro, cualquier aminoácido.

25 7. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho inhibidor es un péptido seleccionado del grupo que consiste en:

**Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys Arg Ala Ala His
Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ile Tyr Gly Gly
Cys Glu Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg
Asp (SEQ ID NO:23)**

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys Arg Ala Ala His Pro
Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ile Tyr Gly Gly Cys Glu
Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
(SEQ ID NO:2),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Xaa10 Xaa11 Gly Xaa13 Cys Xaa15 Xaa16
Xaa17 Xaa18 Xaa19 Arg Xaa21 Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Xaa31 Xaa32
Phe Xaa34 Xaa35 Gly Gly Cys Xaa39 Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu
Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:3),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys Lys Ala Asn His Leu
Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys
Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
(SEQ ID NO:4),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Lys Ala Asn His Gln Arg
Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Thr Tyr Gly Gly Cys Gly Gly
Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID
NO:5),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Lys Ala Asn His Gln Arg
Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Gln Phe Thr Tyr Gly Gly Cys Ala Gly
Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID
NO:6),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Lys Ala Ser Leu Pro Arg
Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ile Tyr Gly Gly Cys Gly Gly
Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID
NO:7),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Lys Ala Asn His Gln Arg
Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly
Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID
NO:8),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Lys Gly Ala His Leu Arg
Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ile Tyr Gly Gly Cys Glu Gly
Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID
NO:9),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Arg Cys Lys Gly Ala His Leu Arg
Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ile Tyr Gly Gly Cys Glu Gly
Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID
NO:10),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Gly Gly Arg Cys Arg Gly Ala His Pro Arg
Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly
Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID
NO:11),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys Arg Ala Ala His Pro Arg
Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly
Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID
NO:12),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Val Gly Arg Cys Arg Gly Ala His Pro Arg
Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly
Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID
NO:13),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Val Gly Arg Cys Arg Gly Ala Gln Pro Arg
Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly
Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID
NO:14),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Ser Cys Arg Ala Ala His Leu Arg
Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly
Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID
NO:15),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Glu Gly Gly Ser Cys Arg Ala Ala His Gln Arg
Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly
Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID
NO:16),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys Arg Gly Ala His Leu Arg
Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly
Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Lcu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID
NO:17),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Arg Gly Ala Leu Pro Arg
Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly
Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID
NO:18),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Ser Gly Asn Cys Arg Gly Asn Leu Pro Arg
Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly
Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID
NO:19),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Ser Gly Arg Cys Arg Gly Asn His Gln Arg
Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly
Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID
NO:20),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Gly Gly Arg Cys Arg Ala Ile Gln Pro Arg
Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly
Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID
NO:21),

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Arg Cys Arg Gly Ala His Pro Arg
Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys Gly Gly
Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID
NO:22),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Xaa10 Xaa11 Gly
Xaa13 Cys Xaa15 Xaa16 Xaa17 Xaa18 Xaa19 Arg Xaa21 Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg
Gln Cys Xaa31 Xaa32 Phe Xaa34 Xaa35 Gly Gly Cys Xaa39 Gly Asn Gln Asn Arg Phe
Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:24),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys Lys Ala Asn His
Leu Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys
Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
(SEQ ID NO:25),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Lys Ala Asn His
Gln Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Thr Tyr Gly Gly Cys
Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
(SEQ ID NO:26),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Lys Ala Asn His
Gln Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Gln Phe Thr Tyr Gly Gly Cys
Ala Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
(SEQ ID NO:27),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Lys Ala Ser Leu
Pro Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ile Tyr Gly Gly Cys
Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
(SEQ ID NO:28),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Lys Ala Asn His
Gln Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys
Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
(SEQ ID NO:29),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Lys Gly Ala His
Leu Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ile Tyr Gly Gly Cys
Glu Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
(SEQ ID NO:30),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Arg Cys Lys Gly Ala His
Leu Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ile Tyr Gly Gly Cys
Glu Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
(SEQ ID NO:31),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Gly Gly Arg Cys Arg Gly Ala His
Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys
Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
(SEQ ID NO:32),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys Arg Ala Ala His
Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys
Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
(SEQ ID NO:33),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Val Gly Arg Cys Arg Gly Ala His
Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys
Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
(SEQ ID NO:34),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Val Gly Arg Cys Arg Gly Ala Gln
Pro Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys
Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
(SEQ ID NO:35),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Ser Cys
Arg Ala Ala His Leu Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser
Tyr Gly Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met
Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:36),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Glu Gly Gly Ser Cys Arg Ala Ala His
Gln Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly Gly Cys
Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp
(SEQ ID NO:37),

5

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys Arg Gly Ala
His Leu Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly
Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys
Thr Arg Asp (SEQ ID NO:38),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly His Cys Arg Gly Ala
Leu Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly
Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys
Thr Arg Asp (SEQ ID NO:39),

10

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Ser Gly Asn Cys Arg Gly Asn
Leu Pro Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly
Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys
Thr Arg Asp (SEQ ID NO:40),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Ser Gly Arg Cys Arg Gly Asn
His Gln Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly
Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys
Thr Arg Asp (SEQ ID NO:41),

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Gly Gly Arg Cys Arg Ala Ile
Gln Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly
Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys
Thr Arg Asp (SEQ ID NO: 42), y

Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Arg Cys Arg Gly Ala
His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ser Tyr Gly
Gly Cys Gly Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys
Thr Arg Asp (SEQ ID NO: 43).

- 5 8. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho inhibidor es un péptido que comprende Glu Ala Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Asp Gly Pro Cys Arg Ala Ala His Pro Arg Trp Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu Phe Ile Tyr Gly Gly Cys Glu Gly Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp (SEQ ID NO:23).
9. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende una solución salino fisiológica.
- 10 10. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la composición está diseñada para la administración combinada con una segunda terapia.
11. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la segunda terapia se selecciona del grupo que consiste en: terapia fotodinámica, cirugía láser, fotocoagulación láser, un tratamiento biológico y un tratamiento farmacéutico.
- 15 12. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el trastorno es una reitnopatía exudativa, retinopatía miópica, edema macular, degeneración macular exudativa, retinopatía diabética o isquemia retinal, y la composición comprende un agente anti-angiogénico.
13. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el agente anti-angiogénico bloquea la acción de VEGF sobre las células endoteliales.
- 20 14. La composición para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-13, en donde la comopsición es para inyección intravítrea.
- 25 15. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el inhibidor es para la administración con una concentración de: menos de 20 mg/ml, menos de 7 mg/ml, menos de 6 mg/ml, menos de 5 mg/ml, menos de 4 mg/ml, menos de 3 mg/ml, menos de 2 mg/ml, o menos de 1 mg/ml, de 5 µg/ml a 50 µg/ml, de 35 µg/ml a 100 µg/ml, de 100 µg/ml a 200 µg/ml, de 200 µg/ml a 500 µg/ml, de 500 µg/ml a 750 µg/ml, o de 500 µg/ml a 1 mg/ml, o de 21.2 µg/ojo.

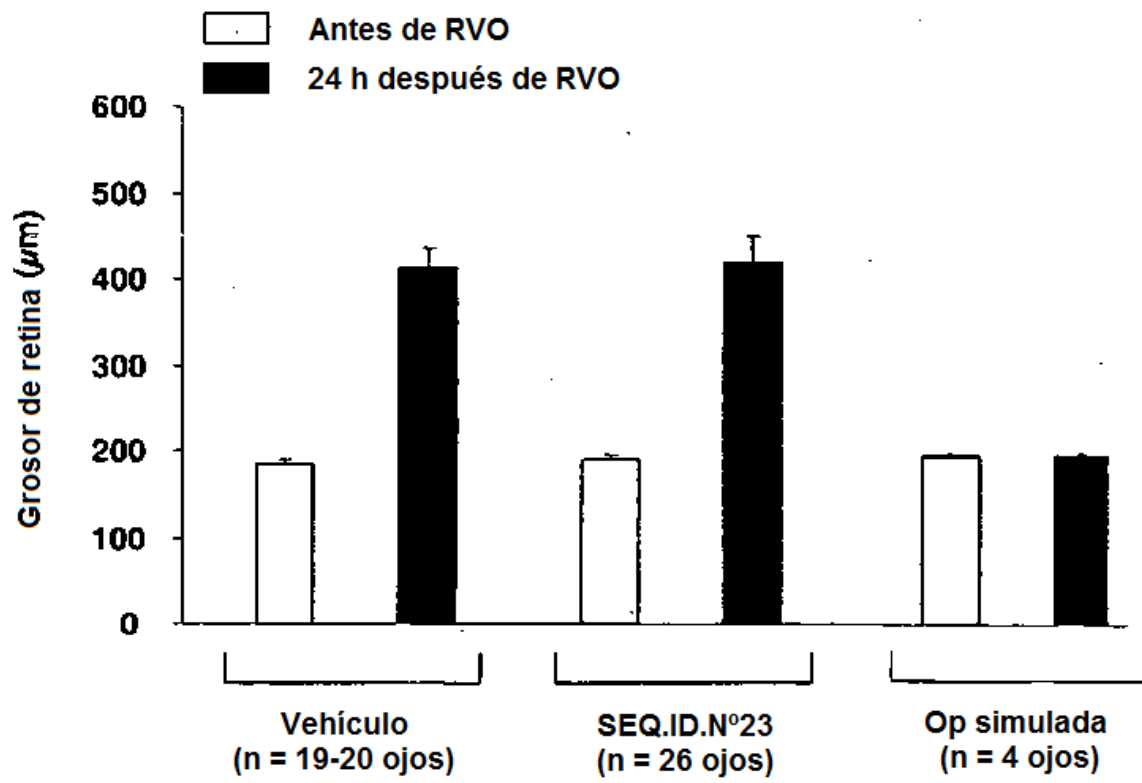


Figura 1.

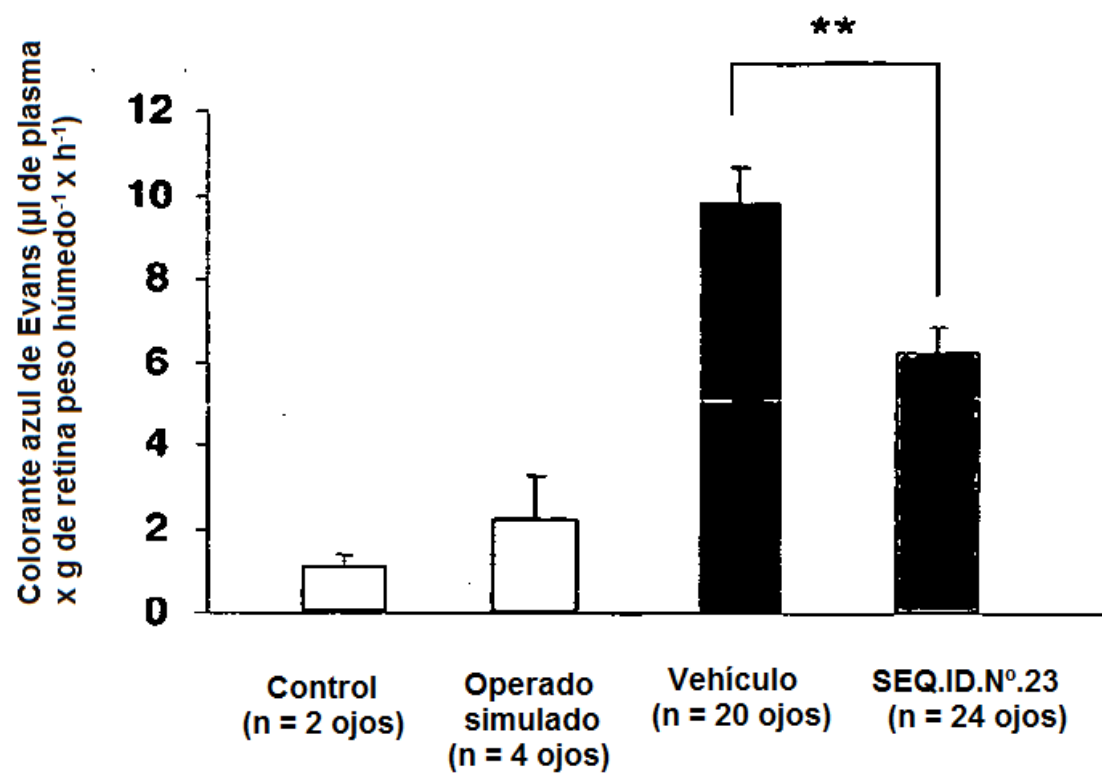


Figura 2.