

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 945**

51 Int. Cl.:

**C07K 7/00** (2006.01)

**A61K 38/17** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2007** **E 12157100 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019** **EP 2468292**

54 Título: **Nuevo péptido que tiene actividad antisecretora**

30 Prioridad:

**27.04.2006 SE 0600932**

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

**15.07.2020**

73 Titular/es:

**LANTMÄNNEN MEDICAL AB (100.0%)**

**Box 30192**

**104 25 Stockholm, SE**

72 Inventor/es:

**HANSSON, HANS-ARNE;**

**LANGE, STEFAN y**

**JENNISCHE, EVA**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

### Observaciones:

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

ES 2 773 945 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

Nuevo péptido que tiene actividad antisecretora

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden factores antisecretores para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la hipertensión intraocular, que se caracteriza preferiblemente por la obstrucción del flujo de salida de líquido corporal que da como resultado una presión elevada en el ojo. La invención proporciona un enfoque novedoso para el tratamiento y/o la prevención de un estado de este tipo volviendo la presión intraocular a un nivel aceptable, opcionalmente 21 mmHg, o menos.

**Antecedentes de la invención**

Los niveles de presión elevados en el ojo son provocados o bien por la elevada producción de líquido o bien por la obstrucción del flujo de salida de líquido del ojo, o, alternativamente, por combinaciones las mismas. La presión intraocular (IOP) en el ojo de un mamífero es similar para una amplia variedad de especies y del orden de 11-21 mmHg, tal como 10-20 mmHg, tal como 12-18 mmHg. Para los seres humanos, un intervalo normal es de aproximadamente entre 11-21 mmHg. Se considera elevada si es superior a 20 mmHg, tal como 21 mmHg, tal como 21-24 mmHg, o 22-30 mmHg durante un período de tiempo prolongado. El nivel de la IOP está regulado por la formación de un líquido, el humor acuoso (AH), procedente de la sangre y transferido a través de los procesos ciliares a la cámara posterior del ojo. El AH pasa el cuerpo vítreo y el cristalino de la cámara posterior y luego a través de la pupila a la cámara anterior. Desde allí la mayor parte del AH finalmente fluye hacia el ángulo irido-corneal y sale del ojo a través de la malla trabecular por el canal de Schlemm, las venas acuosas y las venas esclerales y episclerales. Hay un intercambio de líquido y metabolitos entre el AH y, por ejemplo, el cristalino en la cámara posterior y la córnea en la cámara anterior. Una pequeña parte del AH entra en la vía uveoescleral, es decir, el iris, el músculo ciliar y la esclerótica, y eventualmente se mezcla con el líquido de los tejidos producido localmente antes de salir del ojo (Jemdal, Hansson & Bill, 1990; Oyster, 1999). La IOP se controla en gran medida por el flujo de salida, mientras que la formación del AH en los seres humanos adultos se considera que es menos variable. Los principales reguladores de la IOP son el endotelio de la malla trabecular, la malla endotelial yuxtacanalicular y la pared interna del endotelio del canal de Schlemm (Lütjen-Drecoll 1998; Sacca *et al* 2005). Esta última es de especial importancia en la rectificación y control del flujo desde la cámara anterior al sistema vascular. En las células endoteliales, se forman invaginaciones, denominadas caveolas, y se llenan con AH, y después se transfieren principalmente como vacuolas gigantes a través de las células endoteliales para vaciar eventualmente su contenido en el canal de Schlemm. El aumento de la IOP da como resultado la formación de un gran número de estas vacuolas gigantes y sucede lo contrario si la IOP se reduce (Jemdal, Hansson & Bill, 1990; Lütjen-Drecoll 1998). Además, estas células pueden tener provisionalmente la capacidad de controlar su volumen celular, influyendo de ese modo aún más en la pérdida paracelular de AH (Starner *et al.*, 2001). La figura 1a muestra una figura esquemática del ojo humano y la figura 1b una micrografía electrónica de barrido del ángulo irido-corneal de un ojo humano adulto.

El término hipertensión intraocular se usa en la práctica médica como un diagnóstico para una enfermedad crónica con una IOP superior a 20 mmHg, tal como 21-24 mmHg, tal como 22-30 mmHg. Los pacientes con hipertensión intraocular pueden padecer ese estado sin desarrollar ningún signo de secuela tal como la pérdida del campo visual u otros signos de alteraciones de la retina y del nervio óptico. El aumento agudo de la IOP puede producirse transitoriamente, por ejemplo, por la tos, por una alta carga de trabajo, después de un traumatismo del bulbo ocular y por la maniobra de Valsalva. Normalmente hay una variación diurna de la IOP, siendo más alta en los seres humanos a primera hora del día. En un ser humano adulto, se forman aproximadamente 2-3  $\mu$ l de AH por minuto, dando como resultado que el AH en un ojo se renueva en aproximadamente 1½ h. Eso significa que la formación y el flujo de salida deben monitorizarse dentro de límites estrechos para mantener la IOP dentro del intervalo normal. La IOP no debe ser ni demasiado alta ni demasiado baja. Las principales funciones del AH son proporcionar nutrientes, oxígeno, iones y líquido a, por ejemplo, el cristalino y la córnea y drenar los metabolitos y desechos. Además, la IOP y el AH interactúan para mantener las propiedades ópticas y la forma del ojo. La producción de AH puede darse a conocer por varios métodos, tal como mediante la determinación de la renovación del AH y su flujo de salida. La presión intraocular se determina con precisión por ejemplo, por tonometría.

Puede demostrarse la presencia de IOP anómala en algunos pacientes con glaucoma. Sin embargo, no todos los pacientes con glaucoma muestran signos de hipertensión intraocular. El término hipertensión intraocular, por tanto, no debe confundirse con el diagnóstico médico del glaucoma. A diferencia de la hipertensión intraocular, el glaucoma se define como una enfermedad caracterizada por aumentar el deterioro con el tiempo y, finalmente, la ceguera debido a la pérdida progresiva de las células nerviosas de la retina y la degeneración del nervio óptico. Bajo el término glaucoma, se incluye una amplia gama de estados, teniendo todos en común que finalmente dan como resultado el deterioro de la visión (Ritch *et al.*, 1996). Por tanto, el diagnóstico del glaucoma se refiere a la pérdida visual y no a la presencia de IOP anómala.

La IOP se rige principalmente por el flujo de salida del AH de la cámara anterior en el ojo a las venas a través del

ángulo iridocorneal al canal de Schlemm. Si la salida del AH del ojo se ve obstaculizada o incluso bloqueada, la IOP se convertirá en elevada. La resistencia al flujo de la salida, que normalmente da como resultado una IOP en el intervalo de 10-20 mmHg, tal como 12-18 mmHg, se localiza principalmente a la malla trabecular y el revestimiento endotelial del canal de Schlemm. Las células endoteliales en la malla trabecular y el canal de Schlemm interactúan en la regulación del flujo de salida del AH (Alvarado *et al.*, 2005; Jerndal *et al.*, 1991). No hay comunicación directa entre la cámara anterior por un lado y el canal de Schlemm, que incluye las venas esclerales y episclerales, por el otro. En pacientes con hipertensión intraocular, la malla trabecular se caracteriza por la degeneración en un grado variable, la acumulación de material de placa derivado de la cubierta y el aumento de la resistencia al flujo de salida del AH (Rohen *et al.*, 1993). Además, la acumulación de pigmentos y material de exfoliación, así como de células sanguíneas y coágulo puede añadirse además en ciertos casos y obstaculizar aún más el flujo de salida, elevando la IOP. La hipersecreción, es decir, la formación excesiva de AH, es una causa única poco común de hipertensión intraocular. Por tanto, el control mantenido mejorado de la renovación de AH, especialmente el control del flujo de salida de AH a través del ángulo iridocorneal es de importancia clave en el descenso y la normalización de la IOP, con el fin de monitorizar la hipertensión intraocular.

Las terapias disponibles para el tratamiento de la hipertensión intraocular en la práctica clínica tienen como objetivo aumentar preferiblemente el flujo de salida de AH, pero algunos fármacos, tal como por ejemplo, la dorzolamida y la brinzolamida, disminuyen la producción de AH. Algunos de los fármacos que se usan actualmente influyen tanto en la formación como en las rutas del flujo de salida. Debe destacarse que la composición, así como la renovación de AH es importante puesto que el AH suministra, por ejemplo al cristalino y a la córnea, nutrientes, líquido y oxígeno, y se encarga de la gran mayoría de los productos formados. Los efectos secundarios son frecuentes con los fármacos usados en la actualidad, y a menudo obstaculizan el tratamiento adecuado. Además, hay pacientes con hipertensión intraocular, a los que no es posible tratar adecuadamente con los fármacos disponibles. Por tanto, existe la necesidad enfoques terapéuticos para reducir la IOP a los niveles normales.

La proteína antisecretora es una proteína de 41 kDa, descrita originalmente para proporcionar una protección contra las enfermedades diarreicas y la inflamación intestinal (para una revisión, véase Lange y Lönnroth, 2001). La proteína antisecretora se ha secuenciado y su ADNc clonado. La actividad antisecretora parece que se ejerce principalmente por un péptido situado entre las posiciones 1-163, o más específicamente, entre las posiciones 35 y 50 en la secuencia de aminoácidos de la proteína antisecretora. Las investigaciones inmunoquímicas e inmunohistoquímicas han revelado que la proteína antisecretora está presente y también puede sintetizarse por la mayoría de los tejidos y órganos del cuerpo. Los péptidos sintéticos, que comprenden la secuencia antidiarreica han sido caracterizados (documento WO 97/08202; documento WO 05/030246). Se ha dado a conocer previamente que los factores antisecretorios normalizan el transporte de líquidos patológico y/o las reacciones inflamatorias, tal como en el intestino y en el plexo coroideo del sistema nervioso central tras la estimulación con la toxina del cólera (documento WO 97/08202). Por tanto, se sugirió que la adición de factores antisecretorios a alimentos y piensos era útil para el tratamiento del edema, la diarrea, la deshidratación y la inflamación en el documento WO 97/08202. El documento WO 98/21978 da a conocer el uso de productos que tienen actividad enzimática para la producción de un alimento que induce la formación de proteínas antisecretoras. El documento WO 00/038535 da a conocer además los productos alimenticios enriquecidos en proteínas antisecretoras como tales.

También se ha demostrado que la proteína antisecretora y fragmentos de la misma mejoran la reparación del tejido nervioso, y la proliferación, apoptosis, diferenciación y/o migración de las células madre y progenitoras y de las células derivadas de las mismas en el tratamiento de estados asociados con la pérdida y/o ganancia de células (documento WO 05/030246).

Los presentes inventores han encontrado ahora sorprendentemente que la proteína del factor antisecretor, homólogos y fragmentos peptídicos derivados de la misma reducen la resistencia al flujo de salida del AH a través del ángulo iridocorneal del ojo al sistema venoso. Esto presenta una nueva aplicación terapéutica para proteínas antisecretoras, homólogos y fragmentos de la misma, es decir, el uso de tales proteínas y fragmentos en la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de la hipertensión intraocular.

### Sumario de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden factores antisecretorios para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la hipertensión intraocular. La invención se basa en el hallazgo de que los factores antisecretorios, es decir, proteínas y péptidos antisecretorios, derivados, homólogos y fragmentos de los mismos que tienen actividad antisecretora, aumentan el flujo de salida de líquido en el ojo, reduciendo de ese modo la presión intraocular.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un péptido que consiste en SEQ ID NO 4, que tiene actividad antisecretora, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un péptido que consiste en SEQ ID NO 4.

## Descripción de las figuras

La figura 1a muestra una figura esquemática de un ojo humano (1-1). El canal de Schwann (Sch) se ve a mayor aumento, separado de la cámara anterior (AC) por la malla trabecular (T) (1-2). También se da a conocer que cada trabécula (Tr) está envuelta por las células endoteliales (EC) (1-3). El humor acuoso se forma en los procesos ciliares que se ven a la derecha de la zona enmarcada en la figura 1-1. L = cristalino; C = córnea; I = iris; S = esclerótica; modificado de: R.V. Krstic, 1991.

La figura 1b es una micrografía electrónica de barrido del ángulo irido-corneal de un ojo humano de un hombre de 55 años de edad, quien tenía un ojo enucleado debido a un tumor retrobulbar. La malla trabecular, marcada con una U, se ve separada del canal de Schlemm por un tejido bastante denso C = córnea; Sp = espolón escleral; I = iris; Cp = procesos ciliares; S = línea de Schwalbe. El aire está en la parte superior derecha. De Jerndal *et al.*, 1991.

La figura 2 muestra la presión intraocular en el tratamiento tópico de los ojos de conejos con AF-16 (triángulos al revés), con el fármaco Timolol® (triángulos) y con vehículo PBS (cuadrados), respectivamente, según el ejemplo 7.

La figura 3 muestra la presión intraocular después de 5 días de tratamiento tópico de ojos de conejos con AF-16 (triángulos al revés), con el fármaco Timolol® (triángulos) y con vehículo PBS (cuadrados), respectivamente, según el ejemplo 7.

La figura 4 muestra la secuencia de aminoácidos de una proteína antisecretora según SEQ ID NO 6. La secuencia corresponde a la SEQ ID NO 2 del documento US 6344440.

## Definiciones

En la presente solicitud la cámara anterior [ojo] se define como el espacio entre la superficie anterior del iris y la superficie endotelial de la córnea, conectadas por el ángulo iridocorneal.

La cámara posterior [ojo] se define como el espacio entre la superficie anterior del cuerpo vítreo y el cristalino y la superficie posterior del iris. La cámara posterior y la cámara anterior están conectadas a través de la pupila.

Proteína antisecretora en el presente contexto se refiere a una proteína con propiedades antisecretoras tal como se definió anteriormente en los documentos WO 97/08202 y WO 00/38535.

En el presente contexto, el/los factor(es) antisecretor(es) (AF) se refiere(n) a una proteína o un péptido antisecretor o un homólogo, derivado y/o fragmento de los mismos que tiene actividad antisecretora. En el presente contexto, este péptido, homólogo, derivado o fragmento tiene actividad biológica análoga en el tratamiento y/o la prevención de la hipertensión intraocular. Los factores antisecretos se han dado a conocer previamente, por ejemplo, en el documento WO 97/08202 y en el documento WO 05/030246. En el presente contexto, los términos factor antisecretor, proteína del factor antisecretor, proteína antisecretora, péptido antisecretor, derivado antisecretor y fragmento antisecretor se usan indistintamente. También se entiende con el término factor antisecretor yema de huevo enriquecida con factores antisecretos tal como se da a conocer en el documento SE 900028-2 y el documento WO 00/38535 tal como se describe más adelante.

Por humor acuoso, AH, se entiende un líquido acuoso formado a partir de la sangre en los procesos ciliares, que fluye a través de la cámara posterior y la pupila hacia la cámara anterior y luego sale de la cámara anterior a través principalmente de la malla trabecular y del canal de Schlemm y, finalmente, por los vasos sanguíneos venosos.

El CNS es el sistema nervioso central, que comprende el cerebro y la médula espinal.

Por edema se entiende la acumulación de una cantidad excesiva de líquido acuoso en células, tejidos o cavidades serosas (véase, por ejemplo, el Diccionario médico de Stedman, 5ª ed., Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, 2005).

Por glaucoma se entiende un grupo de enfermedades caracterizadas por un daño progresivo a la retina y al nervio óptico, que dan como resultado la pérdida y el estrechamiento del campo visual y, finalmente, la pérdida de la visión.

La presión intraocular (IOP) es la presión ejercida por el humor acuoso en el globo ocular.

La hipertensión intraocular es un estado en el que la presión en el globo ocular es superior a 20 mmHg, tal como 21 mmHg, tal como 22-30 mmHg en un paciente despierto. Por tanto, en el presente contexto, la expresión hipertensión intraocular y presión intraocular anómala se usan de indistintamente.

Por hipotensión intraocular se entiende que la presión en el globo ocular es inferior a 11 mmHg, tal como 10 mmHg en un paciente despierto.

El ángulo iridocorneal es la unión dentro la cámara anterior entre el iris y la parte posterior de la córnea.

PBS es una solución salina tamponada con fosfato.

5 En el presente contexto, los términos “tratamiento” o “tratar” se refieren al tratamiento terapéutico con el fin de curar o aliviar un estado de hipertensión intraocular. También se pretende en la presente invención la “prevención” de la hipertensión intraocular, que está relacionada con el tratamiento profiláctico para evitar la aparición de hipertensión intraocular.

10 Por malla trabecular se entiende la malla de trabéculas y láminas de tejido conjuntivo colagenoso recubierta por las células endoteliales, interpuesta en el ángulo iridocorneal entre la cámara anterior y el canal de Schlemm.

Por canal de Schlemm se entiende el canal venoso circular en la parte exterior del surco escleral interno en la región del limbo del ojo, conectado a través de las venas del humor acuoso al sistema de drenaje venoso del ojo. El canal de Schlemm es el principal sistema de flujo de salida para el humor acuoso desde la cámara anterior del ojo.

15 Las proteínas son macromoléculas biológicas constituidas por residuos de aminoácidos unidos entre sí por enlaces peptídicos. Las proteínas, como polímeros lineales de aminoácidos, también se denominan polipéptidos. Normalmente, las proteínas tienen 50-800 residuos de aminoácidos y, por tanto, tienen pesos moleculares en el intervalo de desde aproximadamente 6000 hasta aproximadamente varios cientos de miles de Dalton o más. Las proteínas pequeñas se denominan péptidos u oligopéptidos. El término “proteína” y “péptido” pueden usarse indistintamente en el presente contexto.

25 Una “composición farmacéutica”, en el presente contexto, se refiere a una composición que comprende una cantidad terapéuticamente activa de una proteína antisecretora, opcionalmente en combinación con un excipiente farmacéuticamente activo, tal como un portador o un vehículo. Dicha composición farmacéutica se formula para la vía de administración apropiada, que puede variar dependiendo del estado del paciente, así como de otros factores, tales como la edad o la opción preferida. Una composición farmacéutica que comprende una proteína antisecretora sirve como un sistema de administración de fármacos. La composición farmacéutica después de su administración expone la sustancia activa al cuerpo de un ser humano o de un animal. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la presente invención se describen a continuación.

#### Descripción detallada de la invención

35 La presente invención se basa en el sorprendente hallazgo de que los factores antisecretores (AF), tales como la proteína antisecretora y homólogos, derivados o fragmentos de la misma provocan una reducción de la resistencia al flujo de salida del humor acuoso a través del ángulo iridocorneal del ojo al sistema venoso, lo que aumenta el flujo de salida de líquido anómalamente acumulado en el ojo. De esta manera el flujo de salida del humor acuoso se aumenta, lo que lleva a una disminución en la presión intraocular en el ojo. Esto presenta una nueva aplicación

40 terapéutica para las proteínas antisecretoras y fragmentos de las mismas, es decir, el uso de tales proteínas y fragmentos en el tratamiento y/o la prevención de la hipertensión intraocular. Es probable que las composiciones farmacéuticas según la presente invención sean más útiles para los pacientes con riesgo de desarrollar o que padecen hipertensión intraocular.

45 Tal como se describió anteriormente, el flujo de salida del humor acuoso se produce principalmente a través del ángulo del iris y está regulado por las células que forman la malla trabecular. La mayor parte del humor acuoso se transporta fuera del ojo a través del canal de Schlemm. El humor acuoso se transporta encerrado en pequeñas vesículas a través de las células de la malla trabecular hacia el canal de Schlemm, así como, en cierta medida por vía paracelular. Adicionalmente y en un grado menor, el AH sale del ojo a través de las estructuras del ángulo del iris y la esclerótica. El flujo fuera del ojo del humor acuoso, en el que “pequeñas porciones” de líquido son transportadas a la vez, es radicalmente diferente del transporte de iones y agua en, por ejemplo, el intestino, en el que las bombas de iones y agua de las células epiteliales del intestino transportan una molécula cada vez. Por tanto, aunque anteriormente se han sugerido factores antisecretores para su uso en el tratamiento de estados tales como el edema, la diarrea, la deshidratación, el glaucoma y la inflamación (documento WO 97/08202), el mecanismo de acción de los factores antisecretores en el tratamiento de estas enfermedades es diferente del mecanismo de acción según la presente invención, en el que la resistencia al flujo de salida del humor acuoso a través del ángulo iridocorneal del ojo al sistema venoso se reduce por los factores antisecretores. Sin embargo, debe tenerse en cuenta no obstante, que la hipertensión intraocular en una etapa posterior puede o no dar lugar al glaucoma.

60 En un primer aspecto, la presente invención se refiere, por tanto, a un péptido que consiste en SEQ ID NO 4, que tiene actividad antisecretora, es decir, un factor antisecretor, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo..

El factor antisecretor es una proteína que se produce de manera natural en el cuerpo. El factor antisecretor humano es una proteína de 41 kDa, que comprende 382 aminoácidos cuando se aísla de la glándula pituitaria. El sitio activo con respecto al efecto de disminución de la presión intraocular según la presente invención parece estar localizado en una región cerca del extremo N-terminal de la proteína, localizado en los aminoácidos 1-163 de la SEQ ID NO 6,

o en fragmentos de esta región.

Los presentes inventores han demostrado que el factor antiselector es hasta cierto punto homólogo con la proteína S5a, también denominada Rpn 10, que constituyen una subunidad de un constituyente predominante en todas las células de vertebrados, el proteosoma 26 S, más específicamente en la pestaña 19 S/PA 700. En la presente invención, las proteínas antiselectoras se definen como una clase de proteínas homólogas que tienen las mismas propiedades funcionales. Los proteosomas tienen una multitud de funciones relacionadas con la degradación de las proteínas sobrantes, así como proteínas de corta duración, no deseadas, desnaturalizadas, mal plegadas y con cualquier otra anomalía. Además, el factor antiselector /S5a/Rpn10 está involucrado en la distribución celular y en el transporte de constituyentes celulares, la mayoría evidentemente proteínas, tal como se describe más detalladamente en los libros de texto comúnmente disponibles.

El péptido antiselector que tiene actividad antiselectora según la presente invención presenta 6 aminoácidos. El factor antiselector consiste en 6 aminoácidos.

El factor antiselector según la presente invención puede producirse *in vivo* o *in vitro*, por ejemplo, de forma recombinante, sintetizado químicamente y/o aislado de una fuente que se produce de manera natural de factores antiselectores, tales como de las glándulas pituitarias de cerdo o los huevos de las aves. Después de la producción, los factores antiselectores pueden procesarse adicionalmente, tal como mediante la escisión química o enzimática de fragmentos antiselectores activos más pequeños o por modificación de los aminoácidos. En la actualidad, no es posible obtener el factor antiselector en forma pura mediante purificación. Sin embargo, es posible producir una proteína del factor antiselector biológicamente activa de forma recombinante tal como se describió previamente en los documentos WO 97/08202 y WO 05/030246. Los documentos WO 05/030246 y WO 97/08202 también dan a conocer la producción de fragmentos biológicamente activos de esta proteína.

El factor antiselector según la invención puede comprender además un grupo protector del extremo N-terminal y/o del extremo C-terminal. Un ejemplo de un grupo protector del extremo N-terminal incluye un acetilo. Un ejemplo de un grupo protector del extremo C-terminal incluye una amida.

El término "sal farmacéuticamente activa", se refiere a una sal de una proteína antiselectora, que puede ser cualquier sal derivada de la misma, basándose en la llamada serie Hofmeister. Dado que las proteínas y los péptidos son anfóteros, sin limitar el alcance de la invención, el término "sal farmacéuticamente aceptable", por tanto, cuando se almacena, por ejemplo, como trifluoroacetato o acetato, también se refiere a una forma más estable de un factor antiselector según la invención.

La composición farmacéutica de la invención puede comprender adicionalmente uno o más portadores, receptores o diluyentes farmacológicamente aceptables tales como los conocidos en la técnica.

Las composiciones pueden estar en forma de, por ejemplo, líquidos, semilíquidos, composiciones sólidas o semisólidas tales como, pero sin limitarse a, líquidos de transfusión disueltos, tales como solución salina estéril, disoluciones de diversas sales, disoluciones de glucosa, solución salina de tampón fosfato, sangre, plasma o agua, polvos, microcápsulas, microesferas, nanopartículas, pulverizadores, aerosoles, dispositivos de inhalación, disoluciones, dispersiones, suspensiones, emulsiones y mezclas de los mismos. Las composiciones pueden tener en cuenta la estabilidad y la reactividad de los péptidos o de la proteína.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse según la práctica farmacéutica convencional, por ejemplo, según "Remington: The science and practice of pharmacy", 21ª edición, ISBN 0-7817-4673-6 o "Encyclopedia of pharmaceutical technology", 2ª edición, ed. Swarbrick J., ISBN: 0-8247-2152-7.

En la presente invención, el factor antiselector es CHSKTR (SEQ ID NO 4).

En la presente invención, dicho fragmento comprende una secuencia de aminoácidos tal como se muestra en SEQ ID NO 4.

En una realización preferida de la presente invención, el factor antiselector se usa en una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de la hipertensión intraocular, en la que la tensión intraocular es de 21 mmHg o más, tal como 22 mmHg o más. En otra realización preferida de la presente invención, la tensión intraocular es normal o incluso baja, es decir, por debajo de 21-24 mmHg, preferiblemente por debajo de 10-12 mmHg, tal como entre 11-21 mmHg. Una IOP de menos de 11 mmHg, tal como de menos de 10 mmHg, tal como de menos de 10-12 mmHg, se considera como inferior a la normal, es decir, baja. Los efectos beneficiosos de la administración de las composiciones farmacéuticas según la presente invención, también a los mamíferos que tienen una presión intraocular que es normal, o incluso por debajo de lo normal, es que esos mamíferos también pueden tener picos en la presión intraocular durante el día, que pueden ser entonces tratados y/o prevenidos por las composiciones farmacéuticas de la invención. En otra realización preferida, la tensión intraocular es superior a 21 mmHg, tal como 21-24 mmHg, tal como 22-30 mmHg.

El factor antiseoretor según el presente documento también puede administrarse en forma de un “alimento médico”. En el presente contexto, un alimento médico se refiere a un alimento, que se ha preparado con una composición con una proteína antisecretora. Dicho alimento puede ser cualquier alimento adecuado, en forma líquida o sólida, tal como un líquido o un polvo, o cualquier otra sustancia alimenticia adecuada. Pueden encontrarse ejemplos de estas sustancias en el documento WO 00/38535.

En una realización preferida de la presente invención, la hipertensión intraocular que va a tratarse y/o prevenirse está provocada por una resistencia del flujo de salida del humor acuoso desde la cámara anterior del ojo.

En otra realización preferida, la composición farmacéutica usada según la presente invención reduce la resistencia del flujo de salida del humor acuoso desde la cámara anterior a través de la malla trabecular y el canal de Schlemm.

En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica según la invención comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable. La elección de excipientes farmacéuticamente aceptables y su concentración óptima para su uso según la presente invención pueden determinarse fácilmente por el experto mediante experimentación. Los excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso según la presente invención incluyen disolventes, agentes tamponantes, conservantes, agentes quelantes, antioxidantes, estabilizantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión y/o diluyentes.

Un excipiente farmacéuticamente aceptable es una sustancia que es sustancialmente inocua para el individuo al que se administra la composición. Un excipiente de este tipo normalmente cumple con los requisitos dados por las agencias nacionales de fármacos. Las farmacopeas oficiales, tales como la Farmacopea de los Estados Unidos de América y la Farmacopea Europea establecen normas para los excipientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos.

Lo que sigue es una revisión de las composiciones farmacéuticas relevantes para su uso según la invención. La revisión se basa en la vía de administración específica. Sin embargo, se aprecia que en aquellos casos en los que un excipiente farmacéuticamente aceptable puede emplearse en diferentes formas de dosificación o composiciones, la aplicación de un excipiente farmacéuticamente aceptable específico no se limita a una forma de dosificación particular o a una función particular del excipiente.

#### *Composiciones parenterales:*

Para la aplicación sistémica, las composiciones según la invención pueden contener portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales no tóxicos, incluyendo microesferas y liposomas.

Las composiciones para uso según la invención pueden incluir todo tipo de composiciones sólidas, semisólidas y líquidas.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir disolventes, agentes tamponantes, conservantes, agentes quelantes, antioxidantes, estabilizantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión y/o diluyentes. A continuación se proporcionan ejemplos de los diferentes agentes.

#### *Ejemplos de diversos agentes:*

Los ejemplos de disolventes incluyen, pero no se limitan a, agua, alcoholes, sangre, plasma, líquido cefalorraquídeo, líquido de ascitis y líquido linfático.

Los ejemplos de agentes tamponantes incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido hidrogenofosfórico, bicarbonatos, fosfatos, dietilamina, etc.

Los ejemplos de agentes quelantes incluyen, pero no se limitan a, EDTA de sodio y ácido cítrico.

Los ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, hidroxibutilanisol (BHA), ácido ascórbico y derivados del mismo, tocoferol y derivados del mismo, cisteína, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de diluyentes y agentes disgregantes incluyen, pero no se limitan a, lactosa, sacarosa, Emdex, fosfatos de calcio, carbonato de calcio, sulfato de calcio, manitol, almidones y celulosa microcristalina.

Los ejemplos de aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, sacarosa, sorbitol, goma arábiga, alginato de sodio, gelatina, almidones, celulosa, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona y polietilenglicol. La composición farmacéutica usada según la invención se administra preferiblemente a través de infusión intravenosa periférica o por medio de una inyección intramuscular o subcutánea en el paciente o por vía bucal, pulmonar, nasal, cutánea o vías orales. Además, también es posible administrar la composición farmacéutica o la sustancia farmacéuticamente activa a través de un tubo insertado quirúrgicamente en un ventrículo del cerebro del paciente.

En una realización, la composición farmacéutica según la presente invención se formula para administración intraocular, intranasal, oral, subcutánea y/o sistémica. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse una o más veces al día. En una realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica se formula para administración como un pulverizador, aerosol, mediante un nebulizador o mediante un inhalador. En otra realización preferida, la composición de la invención sirve va a administrarse mediante la aplicación como una suspensión o, incluso más preferiblemente, un polvo para inhalación con un pulverizador, aerosol o nebulizador por vía nasal y/o al aparato respiratorio. Un nebulizador es un dispositivo médico que proporciona un medicamento líquido en forma de vapor a las vías respiratorias. Los compresores de los nebulizadores fuerzan el aire a través del tubo en un recipiente para medicamentos lleno con el medicamento líquido. La fuerza del aire rompe el líquido en partículas diminutas de vapor que pueden inhalarse profundamente a las vías respiratorias. El término "aerosol" en el presente contexto, se refiere a una suspensión gaseosa de partículas finas sólidas o líquidas. La composición farmacéutica en forma de polvo que comprende los factores antisecretores tiene ventajas adicionales en cuanto a la estabilidad y la dosificación y que el polvo seco puede administrarse con un inhalador. La composición farmacéutica también puede aplicarse por vía tópica al ojo, por vía intraocular, intranasal, oral, subcutánea y/o sistémica a través de los vasos sanguíneos. En una realización preferida, la composición farmacéutica se formula para administración tópica al ojo. Normalmente, cuando se usa para aplicación tópica al ojo, la concentración diaria aplicada de la composición de la invención es de desde 1 µg hasta 10 mg por aplicación, tal como desde 1 µg hasta 1 mg por aplicación, preferiblemente de 50-1000 µg al día, tal como 50-500 µg al día, 50-250 µg al día, 100-250 µg al día, 500-250 µg al día, 500-750 µg al día, o 50-100 µg al día, ya sea como una sola dosis al día o repetida varias veces por día y ojo. Cuando se administra por vía sistémica a la sangre, la dosis está normalmente en el intervalo de 0,1 µg a 10 mg por aplicación y kg de peso corporal y día, tal como de 0,1 µg a 1 mg por aplicación y kg de peso corporal y día, preferiblemente 1-1000 µg/kg de peso corporal, preferiblemente otra vez de 1-100 µg/kg de peso corporal, ya sea como una sola dosis al día o repetida varias veces al día. Una característica importante de la proteína AF, el péptido, fragmento y/o derivado de la misma es que no se han mostrado efectos secundarios locales o sistémicos incluso a dosis altas, lo que permite el tratamiento intenso sin riesgos conocidos.

La presente invención también se refiere al uso de una proteína antisecretora que tiene una actividad antisecretora, y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de una composición farmacéutica para administración intraocular.

La presente invención también se refiere a un péptido tal como se muestra en SEQ ID NO 4 *per se*. La invención se refiere además al uso de un péptido según SEQ ID NO 4 para uso médico.

El presente documento también se refiere a un método para tratar y/o prevenir la hipertensión intraocular en un mamífero que lo necesita, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una proteína antisecretora que tiene actividad antisecretora, y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Las composiciones farmacéuticas para su uso en un método de este tipo se describen más adelante.

## Sección experimental

### Ejemplo de referencia 1

Se ajustó el ritmo diurno de conejos adultos jóvenes (New Zealand White, NZW) mediante la exposición de los animales a la oscuridad de 9 am a 9 pm, mientras que la luz se mantenía encendida de 9 pm a 9 am. De esta manera, se conocía la dinámica de la IOP, ya que la IOP en conejos normales aumenta cuando se inicia la oscuridad. La aplicación unilateral de 10-50 µg de AF-16 (SEQ ID NO 1) (disuelto en PBS con etanol al 10 ó 50% añadido) entre el bulbo ocular y la cápsula de Tenon dio como resultado en conejos anestesiados un descenso transitorio de la IOP de 2,5 mmHg en 2 h, según se determinó con la ayuda de un dispositivo TonoPen® (Medtronic Inc., Minneapolis MN, EE.UU.). Se inyectó el colorante fluoresceína (Sigma-Aldrich, Inc, St. Louis, MO, EE.UU.; sal de sodio, disuelto en PBS) por vía intravenosa y se determinó la aparición del indicador determinado con un microscopio de operación, equipado con una de lámpara de hendidura. No hubo diferencias con respecto al momento de aparición del colorante fluoresceína entre el ojo tratado con AF-16 y el ojo opuesto tratado sólo con el vehículo. El procedimiento descrito se repitió y se documentó el mismo resultado. Se consiguió un efecto de reducción de la IOP similar con una dosis más alta, 100 µg de AF-16. Por tanto, se concluye que la producción del AH obviamente no se vio notablemente afectada por el tratamiento con AF-16, tal como se refleja en el hecho demostrado de que el indicador usado, fluoresceína, aparece más o menos de manera simultánea en los ojos tratados con AF-16 y en los tratados con el vehículo, respectivamente.

### Ejemplo de referencia 2

Se ajustó el ritmo diurno de conejos adultos jóvenes NZW mediante la exposición de los animales a la oscuridad de 9 am a 9 pm mientras que la luz se mantenía encendida de 9 pm a 9 am. De esta manera, se conocía la dinámica de la IOP. La aplicación unilateral de 10-50 µg de AF-16 (disuelto en 50 ó 100 µl de PBS con etanol al 10 ó 50%

añadido) entre el bulbo ocular y la cápsula de Tenon en una posición temporal dio como resultado en dos conejos anestesiados un descenso de la IOP de  $\approx 2,5$  mmHg en 2 h, según se determinó con la ayuda de un dispositivo TonoPen®. A continuación, se inyectaron 20 ó 50  $\mu$ l de una disolución en PBS, que contenía azul de Evans al 3% (Merck, Sigma) y albúmina sérica bovina al 2% (Sigma), en los dos ojos a través de la pars plana en el límite entre la cámara posterior del ojo y el cuerpo vítreo. Se rodearon con suturas oftálmicas los sitios de inyección para evitar el reflujo y las fugas. Se observó que el colorante azul entraba en la cámara anterior y salía del ojo a través de las venas episclerales, más rápidamente en el ojo tratado previamente con AF-16 que en el ojo opuesto tratado solamente con el vehículo. El experimento se repitió una vez al día siguiente con el mismo resultado. Por tanto, el flujo de salida del AH, tal como se visualiza por el complejo albúmina-colorante a través del ángulo iridocorneal en el canal de Schlemm y sus venas de conexión, se facilitó aparentemente mediante la aplicación del péptido AF-16.

#### Ejemplo de referencia 3

Los animales anestesiados adultos tendrán el flujo de AH y la resistencia al flujo de salida determinados según la técnica de succión perilímbica, un enfoque establecido y publicado repetidas veces. Se usarán enfoques adicionales para determinar estos parámetros. Se obtendrán con ello figuras cuantitativas y cualitativas con respecto a los efectos de AF-16 sobre la dinámica del AH y de la IOP en los animales normales y en los animales con IOP experimentalmente elevada. Lo mismo sucede para los animales con hipertensión intraocular congénita.

#### Ejemplo de referencia 4

Se ajustó el ritmo diurno de conejos adultos jóvenes NZW mediante la exposición de los animales a la oscuridad de 9 am a 9 pm mientras que la luz se mantenía encendida de 9 pm a 9 am. De esta manera, la IOP aumenta varios mmHg durante las primeras horas de oscuridad. La inyección unilateral (50 - 250  $\mu$ l) de hasta 100  $\mu$ g de AF-16, disuelto en PBS, con etanol al 10% añadido, bajo la cápsula de Tenon a los animales anestesiados provocó en una hora un descenso significativo de la IOP, hasta 5 mmHg, en comparación con la IOP en el ojo opuesto, en el que sólo se aplicó vehículo (PBS con etanol al 10%). La reducción de la IOP después del tratamiento con AF-16 persistió durante al menos 4 h, y luego se volvió igual a la del ojo opuesto tal como se determinó al día siguiente. Fue posible repetir estos resultados durante 3 días consecutivos, y en 3 conejos. Se concluye que AF-16 reduce de manera eficaz la IOP en un ojo normal con unos pocos mmHg, lo que se corresponde con lo que se ha publicado que se logra con otros fármacos usados para reducir la IOP.

#### Ejemplo de referencia 5

Se ajustó el ritmo diurno de conejos adultos jóvenes NZW mediante la exposición de los animales a la oscuridad de 9 am a 9 pm mientras que la luz se mantenía encendida de 9 pm a 9 am. De esta manera, se conocía la dinámica diurna de la IOP. Una doble aplicación unilateral con un intervalo de 2 min de 25  $\mu$ g de AF-16 (en total 50  $\mu$ g), en 25  $\mu$ l de solución salina tamponada con fosfato (PBS), en el fórnix conjuntival inferior (fondo de saco) a los animales anestesiados dio como resultado después de una hora un descenso de la IOP de 1,5 - 2,5 mmHg, en comparación con la IOP en el ojo opuesto, en el que sólo se aplicó el vehículo, PBS. La reducción de la IOP tras el tratamiento con AF-16 persistió durante al menos 4 h, y luego se volvió igual a la del ojo opuesto al día siguiente. Fue posible repetir estos resultados durante 2 días consecutivos, y en 2 conejos. Por tanto, estos experimentos demuestran que la aplicación local de AF-16 en el fondo de saco de conejos normales da como resultado una disminución transitoria de la IOP.

#### Ejemplo de referencia 6

Se ajustó el ritmo diurno de conejos adultos jóvenes NZW mediante la exposición de los animales a la oscuridad de 9 am a 9 pm mientras que la luz se mantenía encendida de 9 pm a 9 am. De esta manera, se conocía la dinámica diurna de la IOP. Una doble aplicación unilateral con un intervalo de 2 min de 50  $\mu$ g de AF-16 (en total 100  $\mu$ g), en 50  $\mu$ l de PBS, en el fondo de saco inferior (fórnix conjuntival inferior) a los animales anestesiados dio como resultado después de una hora un descenso de la IOP de 2 - 4 mmHg, en comparación con la IOP en el ojo opuesto, en el que sólo se aplicó el vehículo. La reducción de la IOP tras el tratamiento con AF-16 persistió durante al menos 4 h, y luego se volvió igual a la del ojo opuesto al día siguiente. Fue posible repetir estos resultados durante 3 días consecutivos, y en 2 conejos. Se concluye que el tratamiento local de un ojo normal con una dosis doble de AF-16, tal como se indica en el ejemplo 5, también redujo transitoriamente la IOP, sin efectos secundarios locales o sistémicos obvios reconocidos.

#### Ejemplo de referencia 7

El objetivo de este experimento, realizado en nombre del solicitante por Visionar AB, Uppsala, Suecia, era estudiar la dinámica de la IOP en conejos después de un tratamiento tópico con AF-16, y comparar los efectos logrados con los del fármaco Timolol® (2,5 mg/ml; Alcon Sweden AB, Estocolmo, Suecia), conocido por reducir la hipertensión intraocular, y el vehículo, PBS. Se adquirieron veinte conejas albinas NZW, con un peso de 2,1-2,4 kg, y se alojaron individualmente en jaulas individuales con libre acceso a los alimentos (K1, Lactamin, Estocolmo, Suecia) y agua del

grifo. El ciclo de la luz del día se reguló manteniendo la luz encendida entre 9 am y 9 pm. Durante un largo período de aclimatación de 3 semanas, los animales fueron entrenados a diario para las condiciones de prueba de la medición de la IOP después de haber aplicado anestesia local a la córnea.

5 Los animales se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos:

Grupo 1, (n = 10). Estos animales recibieron 2 gotas de AF-16 (en total 50 µg, en 50 µl de PBS) en un ojo y el mismo volumen, 2 x 25 µl, del vehículo, PBS, en el ojo opuesto.

10 Grupo 2, (n = 10). Estos animales recibieron 1 gota (50 µl de Timolol®; 125 µg) en un ojo y el mismo volumen de PBS en el otro ojo. El Timolol® es conocido por reducir la presión intraocular en conejos y, por tanto, se usó para validar el modelo, como referencia. Se midió la IOP mediante un dispositivo TonoPen XL® (Medtronic) después de aplicar 1 gota de Tetrakain Chauvin® (Novartis Ophthalmics, Täby, Suecia) en cada córnea como anestésico local. En el protocolo final, se programaron, por tanto, dos series de mediciones. Una serie después de 5 días de tratamiento local con AF-16 y el vehículo, y otra serie después de 5 días de tratamiento local con Timolol® o el vehículo.

20 En la primera medición se esperaba encontrar el efecto reductor de la IOP del Timolol® en la 5ª y la 6ª medición, puesto que se esperaba que la IOP aumentase debido al ciclo diurno. El último día de mediciones de la IOP se realizaron durante un período prolongado (1, 2, 3,25, 4,25, 5,5, 6,5, 7,75, 9 y 10 h después del comienzo de la oscuridad en el alojamiento de los animales) para asegurarse de que los datos podrían obtenerse durante un período prolongado. Los resultados se presentan en la figura 3 adjunta. La IOP al inicio del período de tratamiento del día 5 se muestra en la figura 2. No se observaron efectos o complicaciones adversos en el tratamiento con AF-16, o bien de manera local o bien sistémica.

25 Es evidente a partir de los datos que AF-16 tenía un efecto reductor sobre la IOP, que difiere significativamente de la IOP medida después del tratamiento sólo con el vehículo, PBS. Los efectos altamente significativos ejercidos por AF-16 fueron comparables a los de Timolol® (figura 3). Se concluye que estos datos indican que AF-16 puede ser tan eficaz para reducir la IOP en conejos como el fármaco usado normalmente (Timolol®), conocido por tener tales efectos. Por tanto, AF-16 puede ser útil en el tratamiento de la hipertensión intraocular en seres humanos.

#### Ejemplo 8

35 Se ajustó el ritmo diurno de dos conejos adultos jóvenes normales NZW (2,4-2,9 kg, hembras) mediante la exposición de los animales a la oscuridad de 9 am a 9 pm mientras que la luz se mantenía encendida de 9 pm a 9 am. De esta manera, se conocía la dinámica diurna de la IOP. La doble aplicación unilateral con un intervalo de 2 min de 50 ó 100 µg del hexapéptido sintético CHSKTR (en total 100-200 µg), cada vez en 50 µl de PBS, en el fondo de saco inferior (fórnix conjuntival inferior) a los animales anestesiados dio como resultado después de una hora un descenso de la IOP de 2-3 mmHg, en comparación con la IOP del ojo opuesto, al que se había aplicado sólo el vehículo. La reducción de la IOP tras el tratamiento con el hexapéptido persistió durante al menos 2 h, y luego se volvió igual a la del ojo opuesto tal como se determinó al día siguiente. Se consiguieron estos resultados en 2 conejos. Se concluye que el tratamiento local de un ojo normal con un péptido sintético, aplicado en el saco lagrimal inferior, y que tiene partes de la secuencia activa de la proteína antisecretora de SEQ ID NO 6, CHSKTR (SEQ ID NO 4), reduce la IOP.

#### Ejemplo 9

50 Se ajustó el ritmo diurno de dos conejos adultos jóvenes normales NZW (2,4-2,9 kg, hembras) mediante la exposición de los animales a la oscuridad de 9 am a 9 pm mientras que la luz se mantenía encendida de 9 pm a 9 am. De esta manera, se conocía la dinámica diurna de la IOP. Los animales anestesiados recibieron unilateralmente 50 ó 100 µg del hexapéptido sintético CHSKTR, disuelto en 100 µl de PBS con etanol al 10%, inyectados en una posición temporal bajo la cápsula de Tenon, lo cual dio como resultado después de 30 minutos un descenso de la IOP de 2-4 mmHg, en comparación con la IOP del ojo opuesto, al que se había aplicado sólo el vehículo al mismo tiempo. La reducción de la IOP tras el tratamiento con el hexapéptido persistió durante al menos 2 h. La IOP resultó en ambos animales igual a la del ojo opuesto tal como se determinó al día siguiente. Se consiguieron estos resultados en dos días consecutivos. Se concluye que el tratamiento local de un ojo normal mediante la inyección de la sustancia de prueba en el exterior del globo ocular, con un péptido sintético, que tiene partes de la secuencia activa de la proteína antisecretora de SEQ ID NO 6, CHSKTR (SEQ ID NO 4), redujo la IOP, sin inducir ningún efecto secundario local o sistémico.

#### Ejemplo de referencia 10

65 Se ajustó el ritmo diurno de conejos adultos jóvenes normales NZW mediante la exposición de los animales a la oscuridad de 9 am a 9 pm mientras que la luz se mantenía encendida de 9 pm a 9 am. De esta manera, se conocía la dinámica diurna de la IOP. La inyección intravenosa de AF-16, en cualquiera de los dos niveles de dosis, 50 ó 100

ó 1000 µg/kg de peso corporal, disuelto en PBS con etanol al 10% añadido, a conejos anestesiados, dio como resultado después de una hora un descenso de la IOP de 2 - 3 mmHg en cada ojo, en comparación con la IOP medida justo antes de la inyección de AF-16. La reducción de la IOP después del tratamiento con AF-16 persistió durante al menos 2 h. No hubo una diferencia evidente entre la IOP del ojo izquierdo y derecho de estos animales.

La IOP se midió en cada uno de los ojos una vez más al día siguiente y volvió a valores cercanos a los del día anterior al tratamiento con AF-16. No se observaron efectos secundarios aparentes. Se concluye que una inyección intravenosa de AF-16 a o bien 50, 100 o bien, de manera más eficiente, 1.000 µg/kg de peso corporal, dio como resultado una reducción de la IOP, demostrable en una hora y que persistía durante varias horas y que la IOP volvió al nivel original en un día. Ambos ojos de los conejos tratados mostraron el mismo patrón dinámico con respecto a los efectos de AF sobre la IOP. Se concluye que el péptido AF-16, si se administra por vía intravenosa, es decir, por vía sistémica, reduce de manera eficaz la IOP, pero en un grado aceptable, sin provocar hasta ahora una IOP anómalamente baja.

#### Ejemplo de referencia 11

Se ajustó el ritmo diurno de conejos adultos jóvenes normales NZW mediante la exposición de los animales a la oscuridad de 9 am a 9 pm mientras que la luz se mantenía encendida de 9 pm a 9 am. De esta manera, se conocía la dinámica diurna de la IOP. Se realizó la aplicación intranasal de AF-16, 50, 100 o 1.000 µg/kg de peso corporal, disuelto en PBS, en 3 conejos anestesiados y dio como resultado en una hora un descenso en la IOP de al menos 2 mmHg en cualquiera de los ojos, en comparación con la IOP medida justo antes de la aplicación de AF-16 en una fosa nasal. La reducción de la IOP después del tratamiento con la dosis alta de AF-16 persistió durante 2 y 3 h, que fueron los períodos de tiempo investigados. No hubo diferencias entre la IOP del ojo izquierdo y derecho del mismo animal. La IOP se midió en cada uno de los ojos una vez más al día siguiente y se demostró que había vuelto hasta aproximadamente los valores del día anterior antes del tratamiento con AF-16. No se observaron efectos secundarios aparentes. Se concluye que una infusión intranasal de hasta 1000 µg/kg de AF-16 dará como resultado una reducción de la IOP, demostrable en 1 h y que persiste durante al menos 3 h, y que la IOP volvió al nivel original en un día. Ambos ojos de cada conejo muestran los mismos patrones de presión. No se observaron efectos secundarios locales o sistémicos.

#### Ejemplo de referencia 12

Se ajustó el ritmo diurno de conejos adultos jóvenes normales NZW mediante la exposición de los animales a la oscuridad de 9 am a 9 pm mientras que la luz se mantenía encendida de 9 pm a 9 am. De esta manera, se conocía la dinámica diurna de la IOP. Se administró a los conejos en el estómago mientras se encontraban bajo anestesia general 10 g de liofilizado yema de huevo enriquecida en la proteína AF (Salovum™, disueltos en zumo de naranja comercial diluido). Esta aplicación intragástrica de proteínas AF dio como resultado en una hora un descenso de la IOP en cada ojo, en comparación con la IOP medida justo antes de la aplicación de Salovum™. No había diferencias entre la IOP del ojo izquierdo y derecho del animal. La IOP se midió en los dos ojos una vez más al día siguiente y había vuelto hasta aproximadamente los valores del día anterior antes del tratamiento con AF-16. No se observaron efectos secundarios aparentes. Se concluye que la ingestión oral de yema de huevo enriquecida con proteínas antiseoretoras, por ejemplo, Salovum™, dio como resultado una reducción de la IOP, demostrable en el plazo de aproximadamente una hora y que persiste durante unas pocas horas, y que la IOP volvió al nivel original en un día. Ambos ojos mostraron el mismo patrón de IOP.

#### Ejemplo de referencia 13

Se anestesió un conejo adulto joven NZW con buftalmos leves unilaterales (globo ocular izquierdo abultado) y se midió la IOP con ayuda de un tonómetro TonoPen®. La IOP en el ojo buftálmico era de 30-32 mmHg, mientras que en el ojo opuesto normal era de 11 - 12 mmHg, tal como se investigó repetidas veces. Una inyección unilateral de 50 µg de AF-16 en 100 µl de PBS con etanol al 10% en una posición temporal bajo la cápsula de Tenon a los animales anestesiados dio como resultado en una hora una reducción de la IOP de 14 - 16 mmHg. La inyección de la misma cantidad de AF-16 en el ojo opuesto dio como resultado un descenso de casi aproximadamente 2 mmHg, tal como se determinó con un dispositivo TonoPen®. La IOP en el ojo izquierdo buftálmico había aumentado al día siguiente justo por encima de 30 mmHg, es decir, volvió a su nivel original. Una inyección más de AF-16 dio como resultado de nuevo a las 2 horas una IOP de 15 - 16 mmHg, mientras que la misma dosis de AF-16 redujo la IOP en el ojo derecho solamente 1-2 mmHg. No se pudieron reconocerse reacciones adversas. Por tanto, se concluye que la aplicación local mediante inyección en el globo ocular disminuye transitoriamente la presión intraocular elevada en un ojo buftálmico hasta niveles normales.

#### Ejemplo de referencia 14

Se ajustó el ritmo diurno de conejos adultos jóvenes normales NZW mediante la exposición de los animales a la oscuridad de 9 am a 9 pm mientras que la luz se mantenía encendida de 9 pm a 9 am. De esta manera, la dinámica de la IOP se sincronizó con las alteraciones diurnas de la IOP. La exposición de estos conejos a un impulso de aceleración de rotación sagital, tal como se describe en una publicación reciente en una revista científica médica

internacional (Krave U, Höjer S & Hansson H.-A., European J Neuroscience, 21, 2867-2882, 2005), que se ha dado a conocer durante la presente investigación, daña el ojo además de que provoca una lesión cerebral difusa. La exposición de las cabezas de conejos anestesiados a un impulso de aceleración de rotación sagital antero-posterior o a un impulso de aceleración de rotación sagital postero-anterior con una fuerza de hasta 200 krad/s<sup>2</sup> dio como resultado una distorsión mecánica y a una carga de fuerza en el ojo. La IOP aumentó durante los 30 minutos siguientes hasta 35 - 40 mmHg, tal como se determinó con un tonómetro TonoPen® en animales anestesiados y permaneció elevada durante unas pocas horas. La aplicación de 100 µg por kg de peso corporal de AF-16 mediante la inyección de una disolución de AF-16 (100 µl de PBS con etanol al 10%) entre la cápsula de Tenon y la esclerótica de la región temporal del ojo 10-30 minutos después del impacto de aceleración de rotación sagital dio como resultado una hora después el retorno de la IOP hasta niveles casi normales. La IOP en el ojo opuesto, que no recibió nada de AF-16, se mantuvo elevada.

La exposición de conejos a un impulso de aceleración de rotación sagital de este tipo dio como resultado grandes alteraciones del citoesqueleto, por ejemplo, en las células nerviosas y en las células vasculares (Hamberger *et al.*, 2003). Lo mismo se ha demostrado previamente después de la exposición de cerebros de cerdo a cargas de alta energía (Suneson *et al.*, 1990). Por consiguiente, se concluye que los cambios de la membrana, así como las alteraciones del citoesqueleto en las células de la malla trabecular y en el canal de Schlemm, inducidos por el traumatismo de aceleración de rotación, dio lugar a la alteración transitoria del flujo de salida del AH desde la cámara anterior, generando una IOP elevada de manera transitoria. El tratamiento local con el péptido AF-16 parece mejorar las IOP elevadas.

#### Ejemplo de referencia 15

Se ocluyeron unilateralmente 3 de las 4 venas episclerales de las ratas. De este modo, la sangre venosa del segmento anterior del ojo operado tendrá solamente una única vena para el flujo de salida de la sangre desde el segmento anterior del ojo. Ese tratamiento dará como resultado en pocas semanas una IOP elevada en el ojo tratado. Los ojos con IOP elevada se tratarán por vía tópica y/o sistémica con AF-16 en PBS con el fin de determinar si dicho tratamiento con AF-16 normalizará la IOP. Estos resultados permitirán el cálculo de la tasa de formación de AH y las características del flujo de salida, haciendo por ello posible localizar el sitio de acción de AF-16 en la ruta del flujo de AH a través del ojo.

#### Ejemplo de referencia 16

Se inyectarán ratas adicionales con una solución salina hipertónica en la vena episcleral temporal, mientras que se bloquea transitoriamente el flujo sanguíneo de las otras 3 venas episclerales. Ese tratamiento dará como resultado en unas pocas semanas una IOP elevada en los ojos tratados, según lo que se ha descrito en la bibliografía por Morrison *et al.* Los ojos con una IOP elevada se tratarán por vía tópica y/o sistémica con AF-16 en PBS con el fin de determinar si dicho tratamiento con AF-16 normalizará la IOP. Estos resultados permitirán el cálculo de la tasa de formación de AH y las características del flujo de salida, haciendo por ello posible localizar el sitio de acción de AF-16 en la ruta del flujo de AH a través del ojo.

#### Ejemplo de referencia 17

Se han criado determinadas cepas de roedores, algunas de ellas transgénicas, para desarrollar una presión intraocular aumentada con una frecuencia alta. Se evaluarán en la IOP los efectos de AF-16, aplicados por vía tópica, local o sistémica. Estos resultados permitirán el cálculo de la tasa de formación de AH y las características del flujo de salida, haciendo por ello posible localizar el sitio de acción de AF-16 en la ruta del flujo de AH a través del ojo. Se considera que el uso de tales animales constituye un enfoque convencional para evaluar los fármacos destinados al tratamiento de la hipertensión intraocular.

### **Resumen y conclusiones**

Los experimentos descritos dan a conocer de forma desigual que el tratamiento con los factores antisecretorios reduce e incluso normaliza las presiones elevadas en el ojo de los mamíferos. Esto demuestra la utilidad de los fármacos que comprenden factores antisecretorios, proteínas, péptidos, homólogos y fragmentos, en la práctica clínica para controlar la IOP elevada en pacientes con hipertensión intraocular. Se demostró experimentalmente que el factor antisecretor AF-16 normaliza de manera eficaz la presión en los ojos con IOP elevada. Se considera que el principal efecto que ejerce AF-16 es su capacidad para mejorar el flujo de salida del humor acuoso. Por tanto, se concluye que se ha revelado que AF-16 disminuye y normaliza la hipertensión intraocular facilitando la salida del AH a través de las células en la malla trabecular y el canal de Schlemm.

### **Bibliografía**

1. Alvarado JA, Alvarado RG, Yeh RF, Franse-Carman L, Marcellino GR, & Brownstein MJ. A new insight into the cellular regulation of aqueous outflow: how trabecular meshwork endothelial cells drive a mechanism that regulates the permeability of Schlemm's canal endothelial cells. *Bri. J Ophthalmol* 89, 1500-1505, 2005.

2. Hamberger A, Huang Y-L, Zhu H, Bao F, Ding M, Blennow K, Olsson A, Hansson H.-A., Viano D & Haglid KG. Redistribution of neurofilaments and accumulation of  $\beta$ -amyloid protein after brain injury by rotational acceleration of a head. *J Neurotrauma* 20, 169-178, 2003.
- 5 3. Hogan MJ, Alvarado JA & Weddell JE. *Histology of the human eye*. W B Saunders Co., Filadelfia, PA, EE.UU., 1971.
- 10 4. Jerndal T, Hansson H-A & Bill A. *Goniodysgenesis; a new perspective on glaucoma*. Scriptor, Copenhagen, Dinamarca, 1990.
5. Krave U, Höjer S & Hansson H.-A. Transient powerful pressures are generated in the brain by a rotational acceleration impulse to the head. *Europ. J Neuroscience*, 21, 2876-2882, 2005.
- 15 6. Krstic R V. *Human microscopic anatomy*. Springer Verlag, Berlin, 1991.
7. Lang GK: *Ophthalmology*. Thieme, Stuttgart, Alemania, 2000.
- 20 8. Lange S, & Lönnroth I. The antisecretory factor: synthesis, anatomical and cellular distribution, and biological action in experimental and clinical studies. *Intern Rev. Cytology* 210, 39-75, 2001.
9. Lütjen-Drecoll E. Functional morphology of the trabecular meshwork in primate eyes. *Progress Retinal Eye Research* 18, 91-119, 1998.
- 25 10. Morrison JC, Johnson EC, Cepurna W, & Jia L. Understanding mechanisms of pressure-induced optic nerve damage. *Progress Retinal Eye Research* 24, 217-240, 2005.
11. Oyster CW. *The human eye; structure and function*. Sinauer Associates Inc, Sunderland, Mass., EE.UU., 1999.
- 30 12. Ritch R, Shields MB & Krupin T. *The glaucomas*, 2ª edición, Mosby, St. Louis, Miss. EE.UU., 1996.
13. Rohen JW, Lütjen-Drecoll E, Fligel C, Meyer M & Grierson I. Ultrastructure of the trabecular meshwork in untreated cases of primary open-angle glaucoma (POAG). *Exp Eye Res.*, 56, 683-692, 1993.
- 35 14. Sacca SC, Pascotto A, Camicione P, Capris P, & Izzotti A. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork. *Arch Ophthalmology* 123, 458-463, 2005.
15. Salmon JF & Kanski JJ. *Glaucoma*, 3ª ed., Butterworth & Heinemann, Edimburgo, 2004.
- 40 16. Stamer WD, Peppel K, O'Donnell ME, Roberts BC, Wu F, & Epstein DL. Expression of aquaporin-1 in human trabecular meshwork cells: role in resting cell volume. *Invest Ophthalmol.* 42, 1803-1811, 2001.
- 45 17. Suneson A, Hansson H-A & Seeman T. Pressure wave injuries to the nervous system caused by high energy missile extremity impact. Part II. Distant effects on the central nervous system - a light and electron microscopic study on pigs. *J Trauma* 30, 295-306, 1990.
18. Documento WO 05/030246
19. Documento WO 97/08202
- 50 20. Documento WO 98/21978
21. Documento US 6344440

**Lista de secuencias**

- <110> Lantmännen AS Faktor AB
- 5 <120> Nuevo enfoque para tratar la hipertensión intraocular
- <130> PD53685EP01
- <160> 6
- 10 <170> FastSEQ para Windows versión 4.0
- <210> 1
- <211> 16
- 15 <212> PRT
- <213> secuencia artificial
- <220>
- <221> VARIANTE
- 20 <222> 6
- <223> puede reemplazarse con A
- <221> VARIANTE
- <222> 3
- 25 <223> puede reemplazarse con R o K
- <221> VARIANTE
- <222> 4
- <223> puede reemplazarse con L
- 30 <221> VARIANTE
- <222> 2
- <223> puede reemplazarse por S
- 35 <400> 1
- |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Cys | His | Ser | Lys | Thr | Arg | Ser | Asn | Pro | Glu | Asn | Asn | Val | Gly | Leu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     | 15  |     |
- <210> 2
- <211> 8
- 40 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <221> VARIANTE
- 45 <222> 7
- <223> puede reemplazarse por A
- <221> VARIANTE
- <222> 4
- 50 <223> puede reemplazarse por R o K
- <221> VARIANTE
- <222> 5
- <223> puede reemplazarse por L
- 55 <221> VARIANTE
- <222> 3
- <223> puede reemplazarse por S
- 60 <400> 2
- |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Val | Cys | His | Ser | Lys | Thr | Arg |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |
- <210> 3
- <211> 7

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 5 <221> VARIANTE  
 <222> 6  
 <223> puede reemplazarse por A  
  
 <221> VARIANTE  
 10 <222> 3  
 <223> puede reemplazarse por R o K  
  
 <221> VARIANTE  
 <222> 4  
 15 <223> puede reemplazarse por L  
  
 <221> VARIANTE  
 <222> 2  
 <223> puede reemplazarse por S  
 20  
 <400> 3  
 Val Cys His Ser Lys Thr Arg  
 1 5  
  
 <210> 4  
 25 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 30 <221> VARIANTE  
 <222> 5  
 <223> puede reemplazarse por A  
  
 <221> VARIANTE  
 35 <222> 2  
 <223> puede reemplazarse por R o K  
  
 <221> VARIANTE  
 <222> 3  
 40 <223> puede reemplazarse por L  
  
 <221> VARIANTE  
 <222> 1  
 <223> puede reemplazarse por S  
 45  
 <400> 4  
 Cys His Ser Lys Thr Arg  
 1 5  
  
 <210> 5  
 50 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 55 <221> VARIANTE  
 <222> 1  
 <223> puede reemplazarse por R o K  
  
 <221> VARIANTE  
 60 <222> 2  
 <223> puede reemplazarse por L  
  
 <221> VARIANTE  
 <222> 4

<223> puede reemplazarse por A

<400> 5

His Ser Lys Thr Arg

1 5

5

<210> 6

<211> 382

<212> PRT

<213> humano

10

<400> 6

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Val | Leu | Glu | Ser | Thr | Met | Val | Cys | Val | Asp | Asn | Ser | Glu | Tyr | Met |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Arg | Asn | Gly | Asp | Phe | Leu | Pro | Thr | Arg | Leu | Gln | Ala | Gln | Gln | Asp | Ala |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Val | Asn | Ile | Val | Cys | His | Ser | Lys | Thr | Arg | Ser | Asn | Pro | Glu | Asn | Asn |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Val | Gly | Leu | Ile | Thr | Leu | Ala | Asn | Asp | Cys | Glu | Val | Leu | Thr | Thr | Leu |
|     | 50  |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |
| Thr | Pro | Asp | Thr | Gly | Arg | Ile | Leu | Ser | Lys | Leu | His | Thr | Val | Gln | Pro |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     |     |     | 80  |
| Lys | Gly | Lys | Ile | Thr | Phe | Cys | Thr | Gly | Ile | Arg | Val | Ala | His | Leu | Ala |
|     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     |     | 95  |     |
| Leu | Lys | His | Arg | Gln | Gly | Lys | Asn | His | Lys | Met | Arg | Ile | Ile | Ala | Phe |
|     |     |     | 100 |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Val | Gly | Ser | Pro | Val | Glu | Asp | Asn | Glu | Lys | Asp | Leu | Val | Lys | Leu | Ala |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Lys | Arg | Leu | Lys | Lys | Glu | Lys | Val | Asn | Val | Asp | Ile | Ile | Asn | Phe | Gly |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |
| Glu | Glu | Glu | Val | Asn | Thr | Glu | Lys | Leu | Thr | Ala | Phe | Val | Asn | Thr | Leu |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Asn | Gly | Lys | Asp | Gly | Thr | Gly | Ser | His | Leu | Val | Thr | Val | Pro | Pro | Gly |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     | 170 |     |     |     |     |     | 175 |     |
| Pro | Ser | Leu | Ala | Asp | Ala | Leu | Ile | Ser | Ser | Pro | Ile | Leu | Ala | Gly | Glu |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Gly | Gly | Ala | Met | Leu | Gly | Leu | Gly | Ala | Ser | Asp | Phe | Glu | Phe | Gly | Val |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Asp | Pro | Ser | Ala | Asp | Pro | Glu | Leu | Ala | Leu | Ala | Leu | Arg | Val | Ser | Met |
|     | 210 |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |
| Glu | Glu | Gln | Arg | His | Ala | Gly | Gly | Gly | Ala | Arg | Arg | Ala | Ala | Arg | Ala |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Ser | Ala | Ala | Glu | Ala | Gly | Ile | Ala | Thr | Thr | Gly | Thr | Glu | Asp | Ser | Asp |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| Asp | Ala | Leu | Leu | Lys | Met | Thr | Ile | Ser | Gln | Gln | Glu | Phe | Gly | Arg | Thr |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |
| Gly | Leu | Pro | Asp | Leu | Ser | Ser | Met | Thr | Glu | Glu | Glu | Gln | Ile | Ala | Tyr |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
| Ala | Met | Gln | Met | Ser | Leu | Gln | Gly | Ala | Glu | Phe | Gly | Gln | Ala | Glu | Ser |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| Ala | Asp | Ile | Asp | Ala | Ser | Ser | Ala | Met | Asp | Thr | Ser | Glu | Pro | Ala | Lys |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Glu | Glu | Asp | Asp | Tyr | Asp | Val | Met | Gln | Asp | Pro | Glu | Phe | Leu | Gln | Ser |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |
| Val | Leu | Glu | Asn | Leu | Pro | Gly | Val | Asp | Pro | Asn | Asn | Glu | Ala | Ile | Arg |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |
| Asn | Ala | Met | Gly | Ser | Leu | Pro | Pro | Arg | Pro | Pro | Arg | Thr | Ala | Arg | Arg |
|     |     | 355 |     |     |     | 360 |     |     |     |     |     | 365 |     |     |     |
| Thr | Arg | Arg | Arg | Lys | Thr | Arg | Ser | Glu | Thr | Gly | Gly | Lys | Gly |     |     |
|     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     |     | 380 |     |     |     |

# REIVINDICACIONES

1. Péptido que consiste en SEQ ID NO 4, que tiene actividad antisecretora, y/o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Péptido según la reivindicación 1, en el que dicho péptido se aísla de una fuente que se produce de manera natural de factores antisecretorios, o es un péptido recombinante o sintetizado químicamente.
3. Péptido según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, comprendiendo dicho péptido además un grupo del extremo N-terminal, tal como un acetilo, y/o un grupo protector del extremo C-terminal, tal como una amida.
4. Composición farmacéutica que comprende un péptido según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, que comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.
6. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 4-5, que se formula para administración tópica, intraocular, intranasal, oral, subcutánea, cutánea, mucosa y/o sistémica.
7. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 4-5, en la que la composición farmacéutica se formula para administración tópica al ojo.
8. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 4-5, en la que la composición farmacéutica se formula para administración como un pulverizador, un aerosol, mediante un nebulizador o mediante un inhalador.
9. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 4-5, en la que la composición farmacéutica se adapta para administración por vía sistémica a la sangre a una dosis de aplicación de 0,1 µg a 10 mg por kg de peso corporal y día, preferiblemente 1-1000 µg por kg de peso corporal y día.
10. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 4-5, en la que la composición farmacéutica se adapta para administración tópica al ojo a una dosis de 0,1 µg a 10 mg por aplicación, preferiblemente 50-1000 µg, al día.
11. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 4-5, en la que la composición farmacéutica se adapta para administración una o más veces al día.
12. Péptido según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 4-11, para uso médico.
13. Péptido según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 4-11, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la hipertensión intraocular.

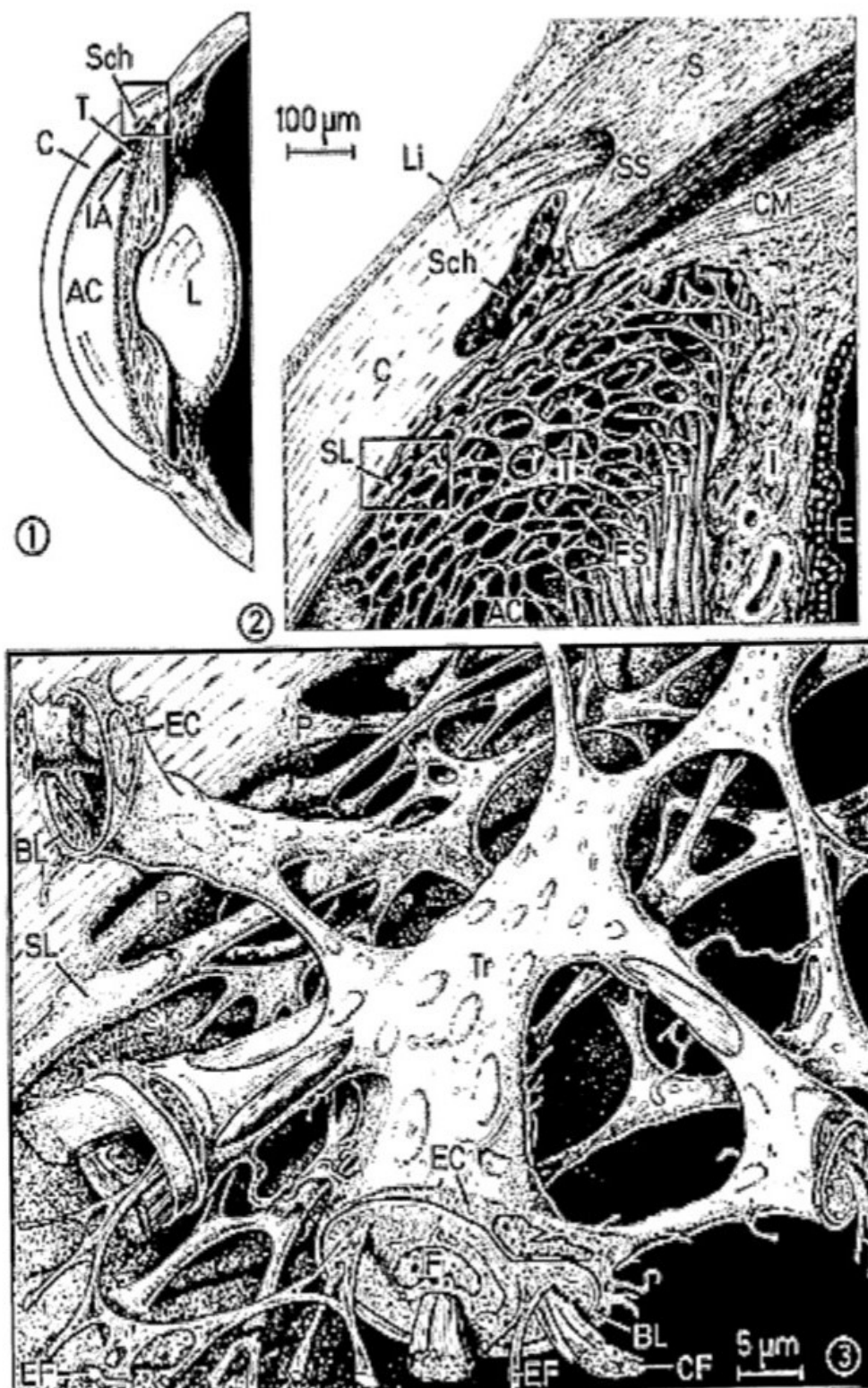
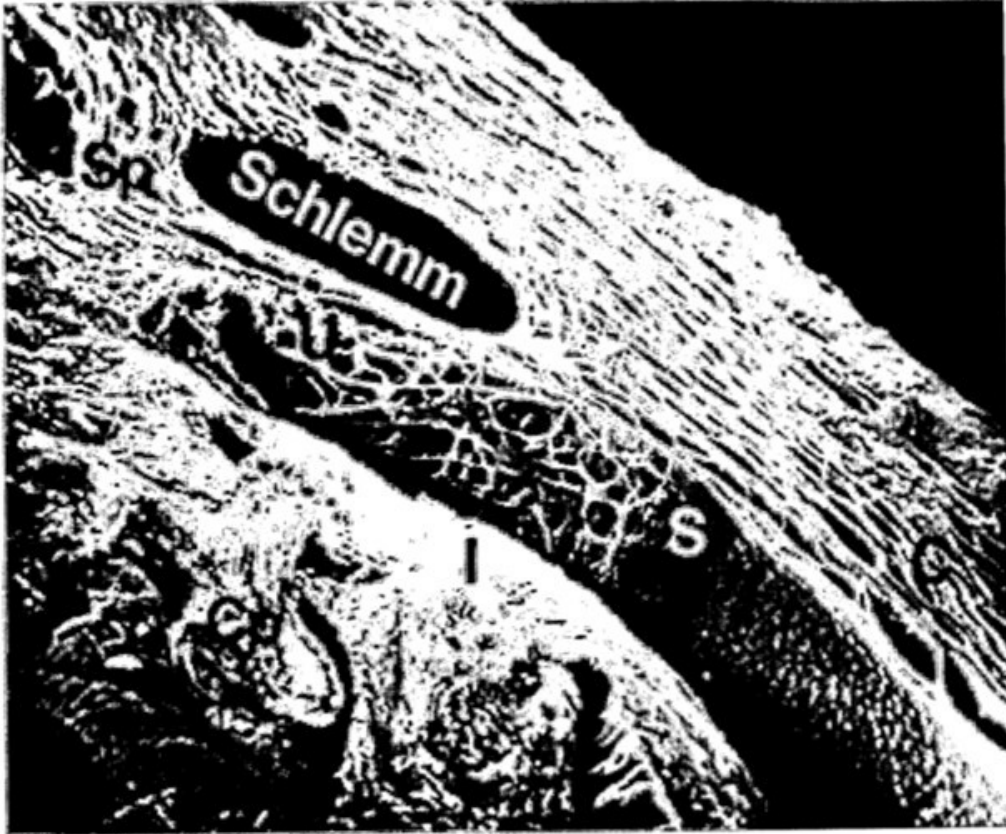


Fig. 1a



**Fig. 1b**

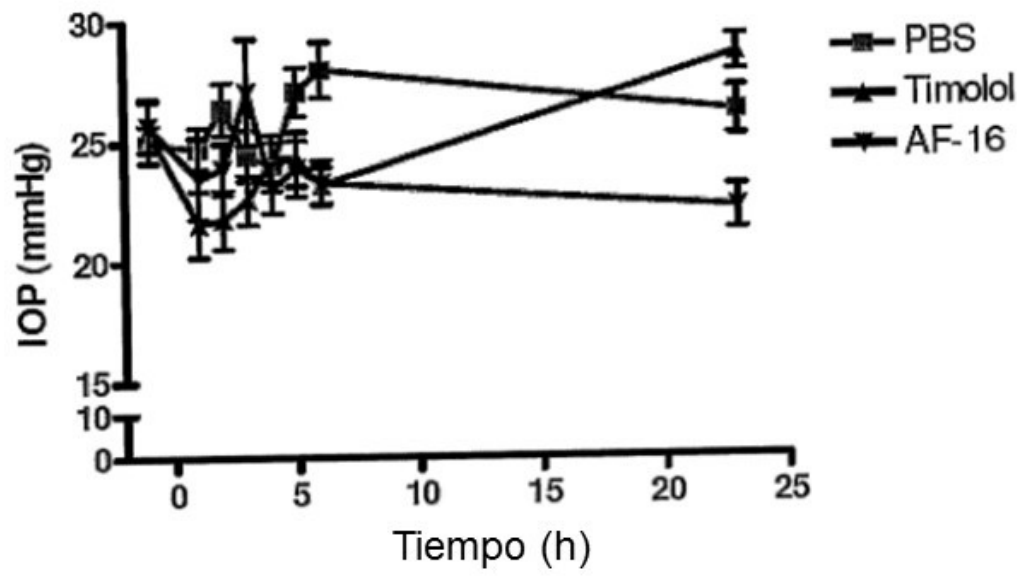


Fig. 2

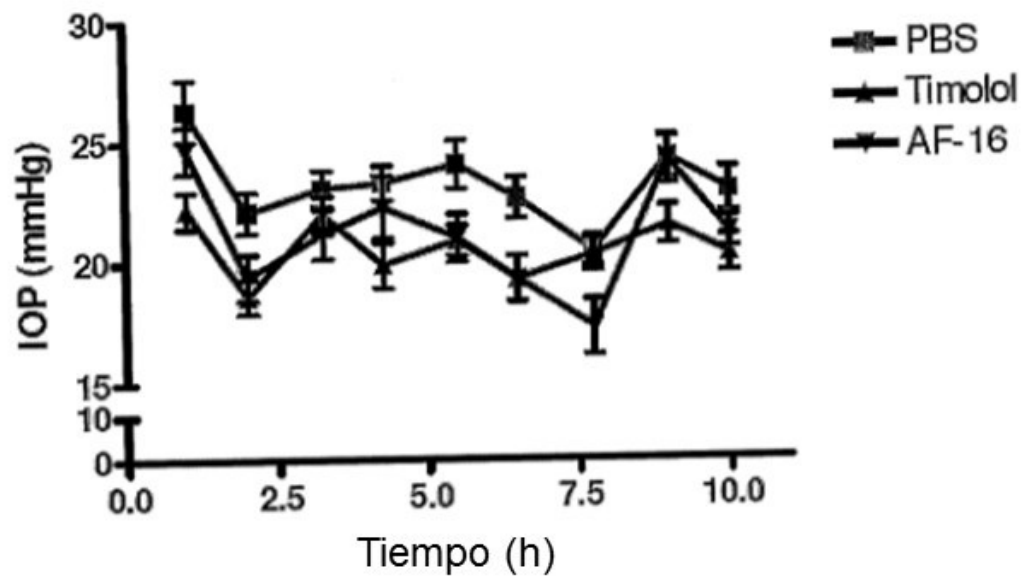


Fig. 3

Met Val Leu Glu Ser Thr Met Val Cys Val Asp Asn Ser Glu Tyr Met  
1 5 10 15  
Arg Asn Gly Asp Phe Leu Pro Thr Arg Leu Gln Ala Gln Gln Asp Ala  
20 25 30  
Val Asn Ile Val Cys His Ser Lys Thr Arg Ser Asn Pro Glu Asn Asn  
35 40 45  
Val Gly Leu Ile Thr Leu Ala Asn Asp Cys Glu Val Leu Thr Thr Leu  
50 55 60  
Thr Pro Asp Thr Gly Arg Ile Leu Ser Lys Leu His Thr Val Gln Pro  
65 70 75 80  
Lys Gly Lys Ile Thr Phe Cys Thr Gly Ile Arg Val Ala His Leu Ala  
85 90 95  
Leu Lys His Arg Gln Gly Lys Asn His Lys Met Arg Ile Ile Ala Phe  
100 105 110  
Val Gly Ser Pro Val Glu Asp Asn Glu Lys Asp Leu Val Lys Leu Ala  
115 120 125  
Lys Arg Leu Lys Lys Glu Lys Val Asn Val Asp Ile Ile Asn Phe Gly  
130 135 140  
Glu Gln Glu Val Asn Thr Glu Lys Leu Thr Ala Phe Val Asn Thr Leu  
145 150 155 160  
Asn Gly Lys Asp Gly Thr Gly Ser His Leu Val Thr Val Pro Pro Gly  
165 170 175  
Pro Ser Leu Ala Asp Ala Leu Ile Ser Ser Pro Ile Leu Ala Gly Glu  
180 185 190  
Gly Gly Ala Met Leu Gly Leu Gly Ala Ser Asp Phe Glu Phe Gly Val  
195 200 205  
Asp Pro Ser Ala Asp Pro Glu Leu Ala Leu Ala Leu Arg Val Ser Met  
210 215 220  
Glu Gln Gln Arg His Ala Gly Gly Gly Ala Arg Arg Ala Ala Arg Ala  
225 230 235 240  
Ser Ala Ala Glu Ala Gly Ile Ala Thr Thr Gly Thr Glu Asp Ser Asp  
245 250 255  
Asp Ala Leu Leu Lys Met Thr Ile Ser Gln Gln Glu Phe Gly Arg Thr  
260 265 270  
Gly Leu Pro Asp Leu Ser Ser Met Thr Glu Gln Gln Gln Ile Ala Tyr  
275 280 285  
Ala Met Gln Met Ser Leu Gln Gly Ala Glu Phe Gly Gln Ala Glu Ser  
290 295 300  
Ala Asp Ile Asp Ala Ser Ser Ala Met Asp Thr Ser Glu Pro Ala Lys  
305 310 315 320  
Glu Glu Asp Asp Tyr Asp Val Met Gln Asp Pro Glu Phe Leu Glu Ser  
325 330 335  
Val Leu Glu Asn Leu Pro Gly Val Asp Pro Asn Asn Glu Ala Ile Arg  
340 345 350  
Asn Ala Met Gly Ser Leu Pro Pro Arg Pro Pro Arg Thr Ala Arg Arg  
355 360 365  
Thr Arg Arg Arg Lys Thr Arg Ser Glu Thr Gly Gly Lys Gly  
370 375 380

Fig. 4