

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 003 983**

51 Int. Cl.:

A61L 27/22 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 27/24 (2006.01)
A61L 17/08 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
A61K 38/39 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2018** **PCT/US2018/026180**
87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2018** **WO18187530**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2018** **E 18781472 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2024** **EP 3606570**

54 Título: **Composiciones de medicamentos a base de péptidos de colágeno para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos o heridas oculares**

30 Prioridad:

06.04.2017 US 201762482592 P
06.11.2017 US 201762581927 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.03.2025

73 Titular/es:

SUSTAIN HOLDINGS, LLC (100.00%)
411 SE Osceola St., Suite 203
Stuart, FL 34994, US

72 Inventor/es:

SCHLUMPF, RICHARD ERIC;
BARATTA, ROBERT y
DELOREY, SHAWN A.

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

Observaciones:

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

ES 3 003 983 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 de medicamentos a base de péptidos de colágeno para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos o heridas oculares

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La presente invención se encuentra en los campos de la química medicinal, la biotecnología, los productos farmacéuticos y los dispositivos médicos, así como también en el uso de compuestos medicinales y dispositivos médicos para el tratamiento, la prevención y la mejora de enfermedades, trastornos y dolencias físicas en seres humanos y animales veterinarios. La presente invención se refiere a una composición para usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o herida ocular.

Antecedentes de la técnica

El colágeno es la proteína más abundante en los vertebrados y es la proteína estructural fundamental para los tejidos de los vertebrados, que se presenta prácticamente en todos los tejidos, que incluyen la piel y otros tejidos epiteliales (que incluyen el revestimiento de la mayoría de los órganos luminales, tales como los del tracto gastrointestinal), tendones, huesos, vasos sanguíneos, cartílago, ligamentos y dientes. En los seres humanos, el colágeno constituye aproximadamente un tercio de la proteína total y aproximadamente tres cuartos del peso seco de la piel (ver Shoulders, M.D., y Raines, R.T., Ann. Rev. Biochem. 78:929-958 (2009); Gelse, K., y otros, Adv. Drug Deliv. Rev. 55:1531-1546 (2003)).

El colágeno es una proteína fibrosa que está compuesta de una triple hélice, que generalmente consiste en dos cadenas idénticas y una tercera cadena que difiere ligeramente en su composición química. Los mamíferos producen al menos 46 cadenas polipeptídicas de colágeno distintas que se combinan para formar variantes o "tipos" de colágeno. Hasta la fecha, se han descrito 28 tipos de colágeno. Los tipos de colágeno generalmente se agrupan de acuerdo con sus formas estructurales: fibrilar (tipos I, II, III, V y XI) que representan aproximadamente el 90 % de toda la proteína de colágeno que se encuentra en los mamíferos, y no fibrilar (membrana basal o tipo IV, y otros tipos de colágeno no fibrilar con estructuras de hélice interrumpidas) ver Id.). Los cinco tipos más comunes de colágeno y sus distribuciones en los tejidos son:

- Tipo I: piel, tendón, órganos, hueso, tejido conectivo vascular;
- Tipo II: cartílago;
- Tipo III: tejido conectivo reticular, a menudo asociado con colágeno tipo I;
- Tipo IV: membranas basales de tejidos epiteliales y ciertos tumores sólidos; y
- Tipo V: cabello, placenta, membranas celulares externas.

En cada una de estas variantes, las cadenas polipeptídicas de colágeno están compuestas por aproximadamente 300 repeticiones de los aminoácidos prolina (Pro), 4(R)-hidroxiprolina (Hyp) y glicina (Gly), generalmente en la secuencia X-Y-Gly, donde X es a menudo un residuo de Pro y Y es a menudo un residuo de (Hyp); en vertebrados, el motivo de repetición típico en colágeno es ProProGly (ver Hulmes, D.J.S., "Collagen Diversity, Synthesis and Assembly," en: Collagen: Structure and Mechanics, P. Fratzl, Ed., Nueva York: Springer, pp. 15-47 (2008)). Subsecuentemente, in vivo, la hidroxilación de los residuos de Pro se realiza enzimáticamente después de la biosíntesis del colágeno, pero antes de que las cadenas comiencen a formar una triple hélice. Por lo tanto, la hidroxilación de al menos un residuo de Pro en el motivo ProProGly, que típicamente forma ProHypGly, parece ser importante tanto para el plegamiento adecuado como para la estabilidad de la triple hélice de colágeno, ambos de los cuales son clave para la estructura y función normales del colágeno in vivo (ver Shoulders, M.D., y Raines, R.T., Ann. Rev. Biochem. 78:929-958 (2009)). Por ejemplo, la temperatura de fusión de una hélice triple de (ProHypGly)₁₀ (SEQ ID NO: 396) es de 58 °C, mientras que el de una triple hélice de (ProProGly)₁₀ (SEQ ID NO: 397) es solo de 24 °C (Sakakibara y otros, Biochim. Biophys. Acta, 303:198-202 (1973)), y la velocidad a la que las cadenas de (ProHypGly)₁₀ (SEQ ID NO: 396) se pliegan en una triple hélice es sustancialmente mayor que la velocidad correspondiente para cadenas de (ProProGly)₁₀ (SEQ ID NO: 397) (Chopra y Ananthanarayanan, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79:7180-7184 (1982)).

El colágeno tipo I es el colágeno más abundante y el más estudiado. En los seres humanos y la mayoría de los otros animales, forma más del 90 % de la masa orgánica del hueso y es el colágeno principal de los tendones, la piel, los ligamentos, la córnea y muchos tejidos conectivos intersticiales, con la excepción de muy pocos, tales como el cartílago hialino, el cerebro y el cuerpo vítreo. La triple hélice de colágeno tipo I se forma generalmente como un heterotrímero por dos cadenas $\alpha 1$ idénticas y una cadena $\alpha 2$. Las fibras triple hélice se incorporan, in vivo, principalmente en fibrillas compuestas que contienen otros tipos de colágeno, que como se indicó anteriormente varían en dependencia del tipo y la ubicación del tejido (Fleischmajer, E.D. y otros, J. Struct. Biol. 105: 162- 169 (1990); Niyibizi, C. y Eyre, D.R., Connect. Tissue Res. 20: 247- 250 (1989)). En la mayoría de los órganos y notablemente en los tendones y la fascia, el colágeno tipo I proporciona rigidez a la tracción y en el hueso, define las propiedades biomecánicas relacionadas con el soporte de carga, la resistencia a la tracción y la rigidez torsional.

En los tejidos conectivos (tales como hueso, tendón, cartílago, ligamento, piel, vasos sanguíneos y dientes), las moléculas de colágeno individuales se enrollan juntas en hélices triples compactas. Estas hélices se organizan en fibrillas de gran resistencia a la tracción (Jones y Miller, J. Mol. Biol., 218:209-219 (1991)) mediante reticulación de fibras en triple hélice individuales (Lodish, H. y otros, "Collagen: The Fibrous Proteins of the Matrix", en: Molecular Cell Biology, 4ta ed., Sección 22.3, Nueva York: W. H. Freeman (2000)). Variar las disposiciones y la reticulación de las fibrillas de colágeno permite que los vertebrados soporten el estrés en una dimensión (tendones), dos dimensiones (piel) o tres dimensiones (cartílago).

Los colágenos sirven dentro del cuerpo en gran medida para el mantenimiento de la integridad estructural de los tejidos y órganos. En todos los órganos parenquimatosos, los colágenos representan el componente principal de la matriz intersticial, así como también de las membranas basales, mientras que, en todos los tejidos conectivos, particularmente el hueso y el cartílago, los colágenos proporcionan el pilar funcional principal de las estructuras. Sin embargo, además de los aspectos biomecánicos, los colágenos también están involucrados en una variedad de funciones adicionales. Por ejemplo, los receptores específicos de superficie celular e intracelular interactúan con colágenos, y la señalización por estos receptores está involucrada en la adhesión celular, diferenciación, crecimiento y otras actividades celulares, así como también en la supervivencia de las células tanto in vivo como in vitro (Vogel, W.F., Eur. J. Dermatol. 11: 506-514 (2001); Gelse, K., y otros, Adv. Drug Deliv. Rev. 55:1531-1546 (2003)). Los colágenos también están involucrados en el atrapamiento, el almacenamiento local y el suministro de factores de crecimiento y citocinas en una variedad de tejidos en los que se encuentran los colágenos. A través de estas interacciones del receptor y las funciones de almacenamiento y suministro, el colágeno desempeña un papel clave en el desarrollo de órganos, la cicatrización de la herida y la reparación de tejidos (Chattopadhyay, S. y R. Raines, Biopolymers 101: 821-833 (2014); Yamaguchi, Y. y otros, Nature 346: 281-284 (1990); Hay, E.D., J. Cell Biol. 91:205s-223s (1981); Bautista, C.M. y otros, Metabolism 39: 96-100 (1990); Zhu, Y. y otros, J. Cell Biol. 144: 1069-1080 (1998); Schlegel, K.A. y otros, Biomaterials 25:5387-5393 (2004); Kumar, V.A., y otros, Biomacromol. 15: 1484-1490 (2014)). Estas funciones también califican a los colágenos como vehículos de transporte candidatos para el suministro de compuestos terapéuticos (ver, por ejemplo, Chattopadhyay, S. y otros, J. Tissue Eng. Regen. Med. 10:1012-1020 (2012); Schuppan, D. y otros, Gastroenterol. 114: 139-152 (1998); Frenkel, S.R. y otros, J. Bone Jt. Surg. 79-B: 831-836 (1997); Abu, M.G. y otros, "Collagen-Based Drug Delivery Systems for Tissue Engineering", en: Biomaterials Applications for Nanomedicine, Pignatello, R. (Ed.), ISBN: 978-953-307-661-4, DOI: 10.5772/22981, Rijeka, Croacia: InTech, disponible en: <https://www.intechopen.com/books/biomaterials-applications-for-nanomedicine/collagen-based-drug-delivery-systems-for-tissue-engineering> (2011)), y para usar en la cicatrización de la herida mediante la promoción directa de la reparación o regeneración de tejidos (Wakitani, S. y otros, J. Bone Jt. Surg. 71-B: 74-80 (1989); Kumar, V.A., y otros, Biomacromol. 15: 1484-1490 (2014)). El colágeno (más particularmente, el colágeno interrumpido) también se ha implicado en la progresión y metástasis del tumor en humanos y otros vertebrados (para una reseña de este tema, ver Fang, M., y otros, Tumor Biol. 35:2871-2882 (2014)).

El documento WO 2007/044026 describe composiciones que comprenden colágeno modificado y un método para modificar el colágeno. Este método incluye poner en contacto colágeno con un péptido mimético de colágeno, en condiciones que proporcionan una interacción física entre el colágeno y el péptido mimético de colágeno.

El documento WO 2016/165788 describe un hidrogel que comprende un péptido mimético de colágeno que se entrelaza para formar una red. La red se describe como que permite la migración de células y el crecimiento hacia el interior de los vasos, lo que puede minimizar el riesgo de rechazo cuando se usa en un implante corneal. Chattopadhyay y otros investigaron los beneficios de anclar un factor, aquí la sustancia P, en un lecho de la herida a través de un enlace al colágeno endógeno y usaron un péptido mimético de colágeno como un pilar (J Tissue Engineering and Regenerative Medicine, vol. 10, núm. 12 diciembre de 2016).

Sin embargo, más allá de las moléculas de colágeno intactas, los fragmentos de colágeno también pueden tener usos terapéuticos potenciales y, de hecho, pueden desempeñarse de una manera superior con relación al colágeno nativo. Por ejemplo, se ha demostrado que los fragmentos no colágenos de colágenos IV, XV y XVIII promueven el crecimiento de vasos sanguíneos y células tumorales, e influyen en una variedad de otras actividades celulares (Ortega, N. y Werb, Z., J. Cell Sci. 115: 4201-4214 (2002); Davis, G.E. y otros, Am. J. Pathol. 156: 1489-1498 (2000); O'Reilly, M.S. y otros, Cell 88: 277-285 (1997)). De manera análoga, como se describe con mayor detalle más abajo, los fragmentos o péptidos miméticos de colágeno (CMP) sintéticos de colágeno tipo I se han estudiado recientemente por su utilidad en el tratamiento de enfermedades y trastornos médicos, tanto como ingredientes farmacéuticos activos (API) en sí mismos como en el suministro de un agente de cicatrización de la herida de la piel (ver las Patentes de Estados Unidos núms. 5,973,112, 7,122,521, 7,858,741, y la publicación de patente de Estados Unidos núm. US 2007/0275897 A1; ver también, por ejemplo, Chattopadhyay, S. y otros, J. Tissue Eng. Regen. Med. 10:1012-1020 (2012); Kumar, V.A. y otros, Biomacromolecules 15:1484-1490 (2014)).

Las anomalías del colágeno se asocian con una amplia variedad de enfermedades humanas, que incluyen enfermedades y trastornos del ojo tales como cataratas y glaucoma (Coudrillier, B., y otros, PLoS ONE 10: e0131396 (2015); Huang, W. y otros, Med.Sci. Monit. Basic Res. 19: 237-240 (2013); Dua, H.S., y otros, Br. J. Ophthalmol. 98: 691-697 (2014)), artritis, reumatismo, huesos frágiles, aterosclerosis y cirrosis. Las alteraciones en el colágeno también se asocian con ciertas enfermedades humanas y veterinarias, tales como ciertos cánceres (particularmente carcinomas de los órganos lumbinales y ciertos sarcomas); ver, por ejemplo, Lauer, J.L., y Fields, G.B., "Collagen in

Cancer", en *The Tumor Microenvironment*, Nueva York: Springer, pp. 477-507 (2010). El colágeno también es de suma importancia en la cicatrización de la herida y se conoce que se regula positivamente en áreas de heridas epiteliales donde se produce la curación (ver, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos núms. 5,973,112 y 7,122,521; ver también Chattopadhyay, S., y otros, *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 10:1012-1020 (2012); Chattopadhyay, S., y otros, *Org. Biomol. Chem.* 10:5892-5897 (2012); Kumar, V.A., y otros, *Biomacromol.* 15: 1484-1490 (2014)), que incluye en la piel y la córnea del ojo. De hecho, se ha informado que el colágeno, fragmentos de colágeno o ciertos péptidos miméticos de colágeno natural muestran promesa en el tratamiento de ciertas heridas y enfermedades en seres humanos y animales, particularmente heridas de la piel (ver, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos núms. 5,973,112, 7,122,521, 7,858,741, y la publicación de patente de Estados Unidos núm. US 2007/0275897 A1; ver también Kumar, V.A. y otros, *Biomacromolecules* 15:1484-1490 (2014)). Se cree que estos fragmentos de colágeno o péptidos miméticos de colágeno pueden dirigirse específicamente a áreas de la interrupción del colágeno asociadas con heridas en la piel mediante la intercalación en el colágeno interrumpido y la reformación de la triple hélice nativa de colágeno I (ver, por ejemplo, Chattopadhyay, S., y otros, *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 10:1012-1020 (2012); Chattopadhyay, S., y otros, *Org. Biomol. Chem.* 10:5892-5897 (2012)). Como resultado, se han hecho intentos de usar colágeno como vehículo para suministrar ciertos fármacos, con diversos grados de éxito (ver, por ejemplo, B. An, y otros, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 97:69-84 (2016); Y. Chak, y otros, *Intl. J. Pharm. Teaching and Practices* 4:811 (2013)). Los péptidos miméticos de colágeno también se han usado en una aplicación tópica para suministrar un compuesto terapéutico conjugado, el neuropéptido conocido como Sustancia P, a áreas de heridas en la piel; se ha demostrado que tales conjugados CMP-Sustancia P aceleran la cicatrización de la herida en un modelo de piel de ratón (Chattopadhyay, S., y otros, *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 10:1012-1020 (2012)).

Los tratamientos para enfermedades/trastornos son costosos, difíciles de suministrar con especificidad y pueden tener efectos perjudiciales en sitios distales al sitio de acción previsto. Por ejemplo, muchas composiciones medicinales, que incluyen antibióticos, terapias de moléculas pequeñas (por ejemplo, compuestos antineoplásicos) y biológicos (por ejemplo, terapias con anticuerpos monoclonales) se administran por vía parenteral de una manera no dirigida y deben difundirse o encontrar de cualquier otra manera su camino hacia el sitio de la afección antes de que puedan proporcionar sus beneficios terapéuticos. Este "enfoque de escopeta" a la terapia requiere necesariamente una dosificación más alta y puede resultar en períodos de terapia más largos y un cumplimiento del paciente reducido que un enfoque terapéutico que suministraría compuestos y composiciones terapéuticas de una manera más dirigida que permitiría una liberación controlada o programable en o cerca del sitio de la afección en un ser humano o animal veterinario.

Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de sistemas de suministro de fármacos - es decir, composiciones y métodos de uso - que superarán muchas de estas deficiencias en los tratamientos tradicionales para ciertas enfermedades y trastornos en seres humanos y animales veterinarios. Tales sistemas de suministro de fármacos avanzados permitirían el uso de dosis más bajas de medicamento y un suministro más dirigido de los medicamentos a los sitios de acción previstos, así como también reducir los problemas o retrasos terapéuticos resultantes del incumplimiento del paciente. También existe la necesidad de dispositivos médicos recubiertos con tales composiciones que facilitarían la curación y recuperación más rápida en humanos y animales que padecen tales enfermedades y trastornos. Finalmente, existe la necesidad en la técnica de métodos para producir tales composiciones y dispositivos médicos que satisfagan las necesidades de las comunidades médica y de pacientes para maximizar las eficacias del tratamiento mientras se reducen los costos.

Breve resumen de la invención

Los presentes inventores razonaron que, dado que la interrupción del colágeno se asocia con una variedad de enfermedades y trastornos en humanos y otros animales, la conjugación de una variedad de compuestos terapéuticos y/o compuestos de diagnóstico con colágeno o péptidos miméticos de colágeno proporcionaría una forma elegante, rápida y reproducible de superar muchas de las limitaciones mencionadas anteriormente en el suministro de fármacos. Por lo tanto, la presente invención proporciona tales sistemas de suministro de fármacos, dispositivos médicos y métodos de fabricación de los mismos. En consecuencia, la presente invención satisface las necesidades en la técnica como se expresa en la presente descripción.

La invención se expone en las reivindicaciones que se adjuntan. En un aspecto, la invención proporciona una composición para usar en el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno o herida ocular seleccionada del grupo que consiste en glaucoma, síndrome del ojo seco, conjuntivitis, queratitis corneal, laceración corneal, erosión corneal y abrasión corneal, en un ser humano o animal veterinario que padece de dicha enfermedad, trastorno o herida ocular, en donde la composición comprende (a) al menos un péptido mimético de colágeno (CMP) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, y (b) uno o más portadores farmacéuticamente adecuados y la composición se administra a un ojo de dicho ser humano o animal veterinario en una dosis suficiente para tratar dicha enfermedad, trastorno o herida ocular, la afección del ojo en dicho ser humano o animal veterinario se monitorea en el tiempo, y dicha composición se vuelve a administrar al ojo hasta que dicha enfermedad, trastorno o herida ocular se trata o mejora. En ciertas modalidades, las composiciones que comprenden uno o más péptidos miméticos de colágeno (CMP), que se han conjugado con uno o más compuestos terapéuticos y/o uno o más compuestos de diagnóstico, formando de esta manera conjugados y composiciones de CMP. Tales CMP y conjugados de CMP, y composiciones que comprenden tales CMP y/o conjugados de CMP, son útiles para tratar, prevenir, mejorar y

diagnosticar una variedad de enfermedades, trastornos y afecciones físicas en seres humanos y animales veterinarios. En ciertas modalidades de este aspecto, la invención proporciona composiciones que comprenden tales CMP y/o conjugados CMP y uno o más portadores, excipientes o agentes de formulación farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos o de diagnóstico adicionales, para proporcionar composiciones terapéuticas y de diagnóstico útiles en el tratamiento, prevención, mejora o diagnóstico de ciertas enfermedades y trastornos en humanos y animales veterinarios.

Dicha enfermedad, trastorno o herida ocular se selecciona del grupo que consiste en síndrome del ojo seco, queratitis corneal, laceración corneal, erosión corneal y abrasión corneal.

Otros objetos, ventajas y características de la presente invención serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica tras la revisión de la descripción, dibujos, ejemplos y reivindicaciones presentados en la presente descripción.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una serie de fotomicrografías que representan la curación de una herida en la córnea del ojo de ratón, a las 0 y 16 horas después de la herida, tras el tratamiento con ciertas composiciones de la presente invención. Se introdujeron heridas en las córneas de ratones, y los ratones se trataron inmediatamente después de la herida con vehículo (PBS), con 100 ng/ml de factor de crecimiento epidérmico (EGF), o con 25 nM (aproximadamente 3 mg/kg) de un CMP (Pro-Pro-Gly)₇ de la invención (SEQ ID NO:1) ("Cpto 3"), o de un CMP-TC (Hyp-Pro-Gly)₇-SubP de la invención (SEQ ID NO:390) ("Cpto 10"). El grado de la abrasión corneal y el daño al estroma corneal subyacente restantes se reveló después con tinción de fluoresceína y fotomicrografía de fluorescencia de los ojos en el tiempo 0 y 16 horas después de la herida.

Descripción detallada de la invención

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen los mismos significados que los que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en la presente descripción puede usarse en la práctica o prueba de la presente invención, los materiales y métodos preferidos se describen a continuación.

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición para usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o herida ocular seleccionada del grupo que consiste en glaucoma, síndrome del ojo seco, conjuntivitis, queratitis corneal, laceración corneal, erosión corneal y abrasión corneal, en un ser humano o animal veterinario que padece de dicha enfermedad, trastorno o herida ocular, en donde la composición comprende (a) al menos un péptido mimético de colágeno (CMP) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, y (b) uno o más portadores farmacéuticamente adecuados y la composición se administra a un ojo de dicho ser humano o animal veterinario en una dosis suficiente para tratar dicha enfermedad, trastorno o herida ocular, la afección del ojo en dicho ser humano o animal veterinario se monitorea en el tiempo, y dicha composición se vuelve a administrar al ojo hasta que dicha enfermedad, trastorno o herida ocular se trata o mejora.

El péptido mimético de colágeno comprende, consiste esencialmente en o consiste en una secuencia de aminoácidos que es o corresponde a un 21-mer que comprende siete repeticiones de una secuencia de tres aminoácidos de prolina-prolina-glicina ((Pro-Pro-Gly)₇), es decir, una secuencia de aminoácidos de Pro-Pro-Gly-Pro-Pro-Gly-Pro-Pro-Gly-Pro-Pro-Gly-Pro-Pro-Gly-Pro-Pro-Gly-Pro-Pro-Gly-Pro-Pro-Gly-Pro-Pro-Gly (SEQ ID NO: 1).

Los CMP descritos en la presente descripción son adecuados para una variedad de propósitos. Por ejemplo, como se describe con más detalle en la presente descripción, los CMP pueden usarse en una variedad de aplicaciones terapéuticas o aplicaciones preventivas al aplicarse directamente o introducirse en el cuerpo de un ser humano o animal veterinario, particularmente en sitios de ruptura del colágeno o ruptura potencial del colágeno, donde los CMP descritos en la presente descripción se localizarán directamente en el sitio de ruptura del colágeno, se unen a las hebras de colágeno interrumpidas y estabilizan la estructura del colágeno de manera que resisten la interrupción adicional, y en algunos casos reforman una triple hélice de colágeno nativo en el sitio de interrupción del colágeno. Tales aplicaciones son útiles para promover la reparación y el fortalecimiento del colágeno interrumpido en sitios de lesión o lesión o interrupción potencial, por ejemplo, en heridas o trastornos (por ejemplo, cicatrices, formación de arrugas, etc.) que involucran piel, tendón, ligamento, cartílago, hueso y otras estructuras y órganos que contienen colágeno. Los CMP descritos en la presente descripción también son útiles para proporcionar recubrimientos biocompatibles para ciertos dispositivos médicos, para promover la curación de lesiones y trastornos en áreas del cuerpo donde tales dispositivos se usan en el tratamiento o prevención de ciertas enfermedades, trastornos y anomalías estructurales o lesiones en humanos y animales veterinarios, particularmente aquellos en los que tales enfermedades, trastornos y anomalías estructurales o lesiones implican la interrupción del colágeno y/o de estructuras que contienen colágeno. Los CMP descritos en la presente descripción también son útiles para proporcionar un vehículo de suministro único adecuado para suministrar una variedad de compuestos, composiciones y medicamentos terapéuticos a los sitios de enfermedad, trastorno y anomalía estructural o lesión en humanos y animales veterinarios, particularmente para usar en el tratamiento, prevención o mejora de enfermedades, trastornos, afecciones médicas y

anomalías estructurales o lesiones en las que la interrupción del colágeno es la causa de, se asocia con, o colocaliza con el sitio de la enfermedad, trastorno y anomalía estructural o lesión. Otros usos adecuados de los CMP descritos en la presente descripción y usados en ciertos aspectos de la presente invención serán fácilmente evidentes para el experto en la técnica en base a la descripción en la presente descripción y la información que está fácilmente disponible en la técnica.

En ciertas modalidades, los CMP descritos en la presente descripción son adecuados para la formación en una película, oblea, membrana o gel que comprende uno o más de los CMP en una forma adecuada para la introducción o implantación en un ser humano o animal para aplicaciones terapéuticas, preventivas o diagnósticas tales como las descritas en la presente descripción y otras que serán familiares para los expertos en la técnica en las artes relevantes. Por ejemplo, las películas, obleas, membranas, esferas, nanopartículas o geles pueden formarse a partir de una solución de uno o más de los CMP descritos en la presente descripción mediante el uso de métodos tales como los descritos en las Patentes de Estados Unidos núms. 6,197,934; 6,448,378; y 9,289,396. Alternativamente, las películas, obleas, membranas, esferas, nanopartículas o geles pueden formarse a partir de otros materiales, tales como atelocolágeno (ver las Patentes de Estados Unidos núms. 6,197,934; 6,448,378; y 9,289,396), copolímeros de poli(ácido láctico) y poli(ácido glicólico) (PLGA) (ver Bala, I., y otros, Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 21(5):387-422 (2004)), y otros materiales que se conocen por los expertos en la técnica (ver, por ejemplo, Kumar, V., y otros, eds., "Polymer Gels: Perspectives and Applications", ISBN 978-981-10-6079-3, Singapur: Springer (2018)), y uno o más de los CMP pueden incorporarse adecuadamente en tales películas, obleas, membranas, esferas, nanopartículas, geles, etc., durante su formación mediante la inclusión de los CMP en la solución, a concentraciones de aproximadamente 1 %-99 %, aproximadamente 2 %-95 %, aproximadamente 3 %-90 %, aproximadamente 4 %-90 %, aproximadamente 5 %-90 %, aproximadamente 10 %-90 %, aproximadamente 15 %-90 %, aproximadamente 20 %-90 %, aproximadamente 25 %-90 %, aproximadamente 25 %-85 %, aproximadamente 25 %-75 %, aproximadamente 25 %-50 %, aproximadamente 35 %-50 %, y similares. Otras cantidades o concentraciones adecuadas de los CMP descritos en la presente descripción que pueden incluirse adecuadamente en las soluciones durante la formación de las películas, obleas, membranas, esferas, nanopartículas, geles, etc., serán fácilmente evidentes a partir de las enseñanzas en la presente descripción y de la información fácilmente disponible en la técnica para el experto en la técnica. En tales modalidades, uno o más compuestos terapéuticos descritos en la presente descripción, y/o uno o más conjugados CMP-TC descritos en la presente descripción, pueden incorporarse adecuadamente en la solución a partir de la cual se forman las películas, obleas, membranas, esferas, nanopartículas, geles, etc. Alternativamente, en aspectos relacionados, una o más películas, obleas, membranas, esferas, nanopartículas, geles, etc., una vez formadas como se describió anteriormente, pueden tratarse o recubrirse con uno o más CMP y/o conjugados CMP-TC descritos en la presente descripción, al sumergir las películas, obleas, membranas, esferas, nanopartículas, geles, etc., en una solución, particularmente una solución acuosa tamponada, que contiene una cantidad o concentración adecuada (tal como las descritas en la presente descripción) de uno o más CMP o conjugados CMP-TC descritos en la presente descripción, y después secar las películas, obleas, membranas, etc., antes de usarlas en métodos terapéuticos, preventivos o diagnósticos tales como los descritos en la presente descripción.

Unión/Conjugación de CMP

En ciertas modalidades de la invención, los CMP descritos en la presente descripción se unen o conjugan adecuadamente a uno o más compuestos terapéuticos o diagnósticos, para producir compuestos conjugados de CMP. En tales modalidades de la invención, los compuestos conjugados de compuesto terapéutico CMP o compuesto diagnóstico CMP pueden introducirse entonces en el cuerpo de un ser humano o animal veterinario, en métodos para tratar y/o prevenir y/o diagnosticar ciertas enfermedades, trastornos y anomalías estructurales en seres humanos o animales veterinarios que padecen de los mismos. En consecuencia, en ciertas modalidades, la presente invención también proporciona el uso de los CMP descritos en la presente descripción unidos o conjugados a uno o más compuestos terapéuticos para producir CMP conjugados, composiciones que comprenden tales CMP conjugados (que pueden comprender opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos o farmacéuticamente activos adicionales), métodos para producir tales conjugados y métodos para usar tales conjugados y composiciones en el tratamiento, prevención y diagnóstico de una variedad de enfermedades, trastornos y afecciones médicas en seres humanos y animales veterinarios.

Los conjugados de CMP y al menos un compuesto terapéutico (que puede describirse en la presente descripción como "conjugados CMP-TC") de acuerdo con este aspecto de la invención comprenderán al menos un CMP que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 unida a al menos un compuesto terapéutico para formar un conjugado CMP-TC.

Los métodos para preparar los CMP y los TC-CMP descritos en la presente descripción y proporcionados y usados en la presente invención serán familiares para los expertos en la técnica en base a las enseñanzas en la presente descripción y la información que está fácilmente disponible en la técnica. Por ejemplo, los CMP pueden sintetizarse mediante el uso de técnicas de síntesis de proteínas/péptidos estándar tales como las descritas en las Patentes de Estados Unidos núms. 5,973,112; 7,122,521; y 7,858,741; así como también en la publicación de patente de Estados Unidos. núm. US 2007/0275897 A1. La síntesis de CMP también puede lograrse mediante la compra de CMP sintetizados a medida producidos comercialmente, por ejemplo, por Bachem (Torrance, CA, Estados Unidos) y RS Synthesis (Louisville, KY, Estados Unidos). En otras modalidades, la síntesis de CMP puede lograrse mediante el uso

de ingeniería genética y expresión recombinante de los CMP a partir de sistemas de expresión procariota o eucariota (ver, por ejemplo, Buechter, D.D., y otros, J. Biol. Chem. 278(1):645-650 (2003)).

Una vez que se han preparado los CMP, se usan adecuadamente en la producción de los CMP-TC de la invención, es decir, las composiciones terapéuticas o diagnósticas de la invención, al unir uno o más compuestos terapéuticos a los CMP. Los TC-CMP de la invención pueden prepararse mediante un método que comprende (a) proporcionar un péptido mimético de colágeno que tiene una secuencia de aminoácidos correspondiente a la SEQ ID NO:1; (b) proporcionar al menos un compuesto terapéutico o de diagnóstico adecuado para conjugarse al CMP; y (c) unir el compuesto terapéutico o de diagnóstico directa o indirectamente al CMP. En ciertos casos, particularmente en donde el compuesto terapéutico es un compuesto biológico peptídico pequeño, el compuesto terapéutico puede unirse directamente al CMP a través de un enlace peptídico, por ejemplo, simplemente extendiendo la síntesis del péptido más allá del extremo carboxi terminal del CMP y uniendo el aminoácido amino terminal del compuesto terapéutico al aminoácido carboxi terminal del CMP a través de un enlace peptídico. Un ejemplo de tal CMP-TC es un conjugado peptídico en el que el péptido de cicatrización de la herida conocido como Sustancia P y que tiene una secuencia de aminoácidos de Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met (SEQ ID NO:388), se une a un CMP descrito en la presente descripción.

Los ejemplos de tales conjugados incluyen, por ejemplo:

Pro-Pro-Gly-Pro-Pro-Gly-Pro-Pro-Gly-Pro-Pro-Gly-Pro-Pro-Gly-Pro-
Pro-Gly-Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met (SEQ ID NO:389);

En otros métodos, el uno o más compuestos terapéuticos o de diagnóstico se conjugan o unen adecuadamente a los CMP mediante un enlace covalente distinto de un enlace peptídico. Por ejemplo, los compuestos terapéuticos pueden unirse directamente a un residuo de cisteína o metionina en un CMP descrito en la presente descripción mediante la unión covalente de un grupo hidroxilo o amino en un residuo de aminoácido (por ejemplo, un residuo de lisina) en el compuesto terapéutico o diagnóstico (si es una molécula biológica) a un grupo sulfhidrilo en el residuo de cisteína o metionina del CMP. Alternativamente, si el CMP no contiene un residuo de cisteína o metionina, el uno o más compuestos terapéuticos o diagnósticos pueden unirse o conjugarse al CMP mediante una reacción entre un grupo hidroxilo o grupo amino en el CMP y un grupo sulfhidrilo en un residuo de aminoácido (por ejemplo, en un residuo de cisteína o metionina) en el compuesto terapéutico o diagnóstico (si es una molécula biológica). En aún otro método alternativo de conjugación, los compuestos terapéuticos pueden unirse directamente a un residuo de lisina en un CMP descrito en la presente descripción mediante la unión covalente del compuesto terapéutico a un grupo amino en la lisina, por ejemplo, mediante el uso de conjugación de éster de NHS (ver, por ejemplo, Mattson, G., y otros, Molec. Biol. Rep. 17:167-183 (1993); Grabarek, Z. y Gergely, J., Anal. Biochem. 185:131-135 (1990); Staros, J.V. y otros, Anal. Biochem. 156:220-2 (1986); Timkovich, R., Anal. Biochem. 79:135-43 (1977)). Tales uniones o conjugaciones covalentes directas entre el CMP y el compuesto terapéutico/diagnóstico pueden lograrse mediante el uso de técnicas de reacción estándar que serán familiares para los expertos en la técnica en química orgánica.

En otras modalidades, particularmente aquellas en donde el compuesto terapéutico o diagnóstico no es un biológico (y por lo tanto no tiene una estructura peptídica o residuos de aminoácidos que tienen grupos adecuadamente unibles a cisteína, metionina, lisina u otros residuos en el CMP), tales como compuestos terapéuticos u orgánicos o inorgánicos de molécula pequeña, el al menos un compuesto terapéutico o diagnóstico se une indirectamente al péptido mimético de colágeno mediante el uso de un medio de unión. En tales modalidades, los medios de unión tienen dos extremos unibles, uno de los cuales se une a un residuo de aminoácido, y adecuadamente un grupo sulfhidrilo en un residuo de cisteína o metionina o un grupo amino en un residuo de lisina, de un CMP, y el otro se une a un grupo hidroxilo o amino en el compuesto terapéutico o diagnóstico. Por ejemplo, en ciertas tales modalidades, los medios de unión comprenden al menos una cadena polimérica que tiene un primer extremo y un segundo extremo, y el primer extremo de la cadena polimérica se une al grupo sulfhidrilo en un residuo de cisteína o metionina o un grupo amino en un residuo de lisina en el péptido mimético de colágeno y el extremo opuesto o segundo de la cadena polimérica se une a un grupo amino o grupo hidroxilo en el compuesto terapéutico. En modalidades donde el compuesto terapéutico o diagnóstico es un biológico que no es adecuado para unirse directamente mediante síntesis de péptidos como se describe en otra parte en la presente descripción, el segundo extremo del medio de unión puede unirse a un grupo amino en un residuo de aminoácido, tal como un residuo de lisina, en el compuesto terapéutico o diagnóstico biológico. Tales medios de unión adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un medio de unión adecuado para usar de acuerdo con este aspecto de la invención incluye un resto que es una cadena polimérica que en un extremo (el extremo de unión a CMP en particular) comprende un grupo de unión a sulfhidrilo tal como una maleimida, y en el otro extremo (el extremo de unión a compuesto terapéutico o diagnóstico en particular) comprende un grupo de unión a amino tal como N-hidroxisuccinimida. En ciertas tales modalidades, la cadena polimérica es una cadena de polietilenglicol lineal que comprende al menos cuatro monómeros de etilenglicol, por ejemplo, de cuatro a cincuenta monómeros de etilenglicol, de diez a cuarenta monómeros de etilenglicol, de quince a treinta monómeros de etilenglicol, de quince a veinticinco monómeros de etilenglicol, de veinte a veinticinco monómeros de etilenglicol, y particularmente cuatro, seis, ocho, doce, veinte, veintidós, veintitrés, veinticuatro o veinticinco monómeros de etilenglicol. Tales medios de unión adecuados para unir uno o más compuestos terapéuticos o diagnósticos a un CMP mediante los métodos descritos en la presente descripción están disponibles comercialmente, por ejemplo, de Thermo Fisher Scientific (Waltham, MA) (por ejemplo, SM(PEG)6, SM(PEG)8, SM(PEG)12 y SM(PEG)24). Al ajustar la longitud

de la cadena polimérica, la biodisponibilidad y sostenibilidad del compuesto terapéutico o diagnóstico *in vivo* puede modularse - el uso de cadenas poliméricas más largas, por ejemplo, un polímero que comprende 24 monómeros de etilenglicol, aumentará la velocidad de biodisponibilidad del compuesto una vez que el CMP-TC se haya introducido en el cuerpo del ser humano o animal veterinario, mientras que el uso de cadenas poliméricas más cortas, por ejemplo, un polímero que comprende seis monómeros de etilenglicol, disminuirá la velocidad de biodisponibilidad y, por lo tanto, aumentará la sostenibilidad (o, en otras palabras, dará como resultado una liberación retardada o una liberación sostenida) del compuesto terapéutico o de diagnóstico. Por lo tanto, de acuerdo con ciertos aspectos de la invención, el al menos un compuesto terapéutico comprende al menos un grupo hidroxilo reactivo capaz de reticularse al péptido mimético de colágeno mediante el uso de un enlazador polimérico.

Otros métodos de unión indirectos para conjugar el uno o más compuestos terapéuticos o de diagnóstico en o sobre los CMP también se usan adecuadamente de acuerdo con la invención. Por ejemplo, el al menos un compuesto terapéutico o diagnóstico puede encerrarse dentro de al menos una nanopartícula que se une a través de un medio de unión, tal como los descritos en la presente descripción, al péptido mimético de colágeno. Alternativamente, el péptido mimético de colágeno puede comprender adecuadamente al menos un resto de biotina y la molécula terapéutica puede comprender adecuadamente al menos un resto de avidina o estreptavidina, y el resto de biotina en el péptido mimético de colágeno se unirá al resto de avidina o estreptavidina en el compuesto terapéutico o diagnóstico, de esta manera se une el péptido mimético de colágeno al compuesto terapéutico o diagnóstico. Por supuesto, la alternativa también es adecuada para usar, en el que el péptido mimético de colágeno puede comprender adecuadamente al menos un resto de avidina o estreptavidina y el compuesto terapéutico o diagnóstico puede comprender adecuadamente al menos un resto de biotina, y el resto de biotina en el al menos un compuesto terapéutico o diagnóstico se unirá al resto de avidina o estreptavidina en el péptido mimético de colágeno, de esta manera se une el péptido mimético de colágeno al compuesto terapéutico.

Por lo tanto, de acuerdo con ciertas modalidades de la invención, los compuestos terapéuticos o de diagnóstico pueden unirse adecuadamente directamente a los CMP descritos en la presente descripción. En otras modalidades de la invención, el uno o más compuestos terapéuticos o diagnósticos pueden unirse indirectamente a los CMP descritos en la presente descripción, por ejemplo, mediante el uso de un resto espaciador, enlazador o puente. Debe entenderse que, si uno o más compuestos terapéuticos se unen directa o indirectamente a los CMP, tal unión da como resultado la producción de conjugados de los CMP y el uno o más compuestos terapéuticos, que pueden definirse en la presente descripción como conjugados CMP-TC.

Los compuestos terapéuticos o de diagnóstico adecuados para unirse o conjugarse a los CMP para producir los CMP-TC de la presente invención incluyen cualquier compuesto que se ha demostrado que tiene propiedades terapéuticas o preventivas particulares contra una o más enfermedades, trastornos, afecciones o afecciones físicas cuando se introduce en un ser humano o animal veterinario que padece o está predispuesto a tales enfermedades, trastornos, afecciones o afecciones físicas. Siempre y cuando el compuesto terapéutico o de diagnóstico sea capaz de conjugarse o unirse a al menos un CMP de acuerdo con las enseñanzas en la presente descripción, cualquier compuesto terapéutico o de diagnóstico puede usarse en los conjugados, composiciones y métodos de la presente invención. Tales compuestos terapéuticos adecuados pueden ser compuestos terapéuticos biológicos o no biológicos (por ejemplo, la llamada "molécula pequeña"). Los compuestos adecuados para usar incluyen, pero no se limitan a, un fármaco antiinflamatorio esteroideo, (por ejemplo, prednisolona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como acetato de prednisolona), un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, nefafenaco, bromfenaco, diclofenaco, flurbiprofeno, cetoprofen, y ketorolaco, y sales, ésteres y derivados de estos farmacéuticamente aceptables), un anestésico tópico (por ejemplo, tetracaína, lidocaína, oxibuprocaina, proparacaína, y similares), una vitamina o un derivado de la vitamina o precursor de la vitamina (por ejemplo, retinol, tretinoína, retinal, caroteno y otros retinoides y derivados o precursores de retinoides; folato; α -tocoferol; calciferol; filoquinona, menadiona y otras formas, precursores o derivados de la vitamina K, ascorbato; y similares), una enzima terapéutica o un fragmento terapéutico de esta (por ejemplo, una colagenasa y una serina proteasa, o un fragmento terapéuticamente efectivo de esta), un antibiótico (por ejemplo, un antibiótico aminoglucósido (tal como gentamicina, tobramicina, paromomicina, kanamicina, neomicina y amikacina, y una sal o éster de estos farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, sulfato de tobramicina), un antibiótico de fluoroquinolona (tal como moxifloxacina, gatifloxacina, levofloxacina, gemifloxacina, ciprofloxacina, norfloxacina y ofloxacina, y una sal, éster o derivado de estos farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, clorhidrato de moxifloxacina, clorhidrato de ciprofloxacina y clorhidrato de gatifloxacina), un antibiótico sulfonamida (tal como sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadimidina, sulfafurazol (sulfisoxazol), sulfisomidina (sulfaisodimidina), sulfadoxina, sulfametoxazol, sulfamoxol, sulfanitrán, sulfadimetoxina, sulfametoxipiridazina, sulfametoxidiazina, sulfametopirazina y tereftilo, y una sal, éster o derivado de estos farmacéuticamente aceptable), un antibiótico β -lactámico (tal como una penicilina o un derivado de esta (por ejemplo, penicilina G, penicilina V, una benzilpenicilina y fenoximetilpenicilina), dicloxacilina, flucloxacilina, oxacilina, nafcilina, amoxicilina, una ampicilina, ticarcilina, piperacilina, ritipenem, un carbapenem (por ejemplo, ertapenem, doripenem, imipenem y meropenem, y una sal, éster o derivado de estos farmacéuticamente aceptable), un cefem (tal como cefazolina, cefalexina, cefadroxilo, cefapirina, cefaclor, cefotetan, cefamicina (cefotixina), cefprozil, cefuroxima axetil, ceftriaxona, ceftazidima, cefoperazona, cefdinir, cefcapene, cefdaloxima, ceftizoxima, cefmenoxima, cefotaxima, cefpiramida, cefpodoxima, ceftibuten, cefditoren, cefepime, ceftarolina fosamil, ceftolizumab, ceftobiprole, ceftiofur, cequinoma y cefovecina, y una sal, éster o derivado de estos farmacéuticamente aceptable), un monobactámico (tal como aztreonam o una sal, éster o derivado de este farmacéuticamente aceptable)

y un inhibidor de la β -lactamasa (tal como sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico y avibactam, y una sal, éster o derivado de estos farmacéuticamente aceptable)) o un antibiótico peptídico cíclico (tal como ciclosporina), un anticuerpo monoclonal terapéutico o un fragmento terapéutico de este (tal como adalimumab, altumomab, atezolizumab, atlizumab, bevacizumab, canakinumab, catumaxomab, certolizumab, cetuximab, clivatuzumab, edrecolomab, efalizumab, fontolizumab, girentuximab, golimumab, infliximab, labetuzumab, MABp1 (Xilonix™), natalizumab, nimotuzumab, nivolumab, oregovomab, panitumumab, pembrolizumab, pemtumomab, pertuzumab, ramucirumab, ranibizumab, rituximab, ruplizumab, tracatuzumab, tocilizumab, trastuzumab, ustekinumab, vedolizumab, visilizumab, votumumab, zalutumumab and zanolimumab, y fragmentos activos, combinaciones o conjugados de estos), una proteína de fusión terapéutica (en ciertas modalidades, una proteína de fusión recombinante tal como aflibercept (Regeneron), etanercept (Amgen), alefacept (Astellas Pharma), abatacept (Bristol-Myers Squibb), rilonacept (Regeneron), romiplostim (Amgen) y belatacept (Bristol-Myers Squibb)), un análogo de prostaglandina (tal como latanoprost, travoprost, tafluprost, unoprostona, netarsudil, tatanoprosteno bunod, netarsudil y bimatoprost, y sales, ésteres y derivados farmacéuticamente aceptables de estos), un factor de crecimiento (tal como EGF, PDGF, TGF- β , IGF-1, VEGF, FGF- β , IGF-1) o un fragmento terapéutico o promotor del crecimiento de estos (particularmente promotor del crecimiento de la piel), un neuropéptido (tal como Sustancia P (SEQ ID NO:388)), un antagonista α -adrenérgico (tal como brimonidina, clonidina y apraclonidina, y sales, ésteres o derivados farmacéuticamente aceptables de estos), un antagonista β -adrenérgico (tal como timolol, propranolol, atenolol, levobunolol, carteolol, betaxolol, y sales, ésteres y derivados farmacéuticamente aceptables de estos, por ejemplo, maleato de timolol), un antagonista de receptor de superficie celular (tal como liletegrast o etanercept), un inhibidor de la anhidrasa carbónica (tal como dorzolamida, brinzolamida, metazolamida y acetazolamida, y sales, ésteres y derivados farmacéuticamente aceptables de estos, por ejemplo, clorhidrato de dorzolamida), y sales, ésteres y derivados farmacéuticamente aceptables de estos. Con ciertos tales compuestos terapéuticos, la administración simultáneamente con los CMP descritos en la presente descripción, ya sea como un conjugado CMP-TC o simplemente con uno o más CMP y uno o más TC en una mezcla o aplicados por separado, puede prevenir, atenuar o disminuir uno o más efectos secundarios adversos del compuesto terapéutico. Por ejemplo, se sabe que la administración terapéutica de ciertos antibióticos de fluoroquinolona puede causar daño al colágeno y las estructuras que contienen colágeno (por ejemplo, tendones) en seres humanos o animales veterinarios que se han tratado con fluoroquinolonas (ver, por ejemplo, "Comunicación de seguridad de fármacos de la FDA: la FDA actualiza las advertencias para los antibióticos de fluoroquinolona orales e inyectables debido a efectos secundarios incapacitantes", accedido el 6 de noviembre de 2017, en <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm>). Como resultado, la administración simultánea o conjunta de uno o más de los CMP descritos en la presente descripción con uno o más antibióticos de fluoroquinolona a un ser humano o animal veterinario que lo necesite tratamiento con fluoroquinolonas puede permitir que el paciente reciba los beneficios terapéuticos de la fluoroquinolona mientras se mitiga, mejora o evita la interrupción del colágeno resultante de dicha terapia, ya que el CMP puede localizarse y reparar áreas de colágeno dañado *in vivo*.

Otros compuestos terapéuticos adecuados para usar en los compuestos, composiciones y conjugados de CMP-TC de la presente invención incluyen otros compuestos terapéuticos de molécula pequeña no biológica, que incluyen, entre otros, agentes alquilantes, antibióticos antitumorales, antimetabolitos, agentes hormonales, alcaloides vegetales, inhibidor de la angiogénesis, agonistas de GnRH, inhibidores de la tirosina cinasa, y similares. Los ejemplos de tales compuestos terapéuticos de moléculas pequeñas no biológicas usados adecuadamente de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a, una nitrosourea, una lenalidomida, imatinib, penatrexed, bortezomib, acetato de abiraterona, everolimus, taxol, docetaxel, paclitaxel, carbazitaxel, mitoxantrona, carboplatino, cisplatino, gemcitabina, doxorubicina, casodex, flutamida, enzalutamida, abiraterona, sipuleucel-T y ketoconazol. Otros compuestos terapéuticos de moléculas pequeñas no biológicas adecuados que se usan ventajosamente en la formación de los conjugados CMP-TC de la presente invención, particularmente para producir conjugados CMP-TC que son útiles en el tratamiento de ciertos cánceres y la prevención de la metástasis tumoral, incluyen inhibidores de las enzimas lisooxidasa (LOX), lisooxidasa tipo 1 (LOXL1) y lisooxidasa tipo 2 (LOXL2). Se ha sugerido que tales inhibidores tienen una posible aplicación terapéutica en el tratamiento y/o la prevención de ciertos cánceres y la metástasis de tumores sólidos (ver, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos núms. 5,201,456; 5,120,764; 5,252,608; 8,461,303; 8,658,167; 8,680,246; 9,176,139; 9,255,086; y 9,289,447; ver también Erler, J.T., y otros, Nature 440:1222-1226 (2006); Erler, J.T., y otros, Cancer Cell 15(1):35-44 (2009); Bondareva, A., y otros, PLoS ONE 4(5):e5620 (2009); Granchi, C., y otros, ChemMedChem 4(10):1590-1594 (2009); y Fang, M., y otros, Tumor Biol. 35:2871-2882 (2014). En aspectos relacionados de la invención, los conjugados CMP-TC que comprenden uno o más inhibidores de LOX o enzimas similares a LOX se usan adecuadamente en el tratamiento y/o la prevención de ciertas enfermedades y trastornos fibróticos que están mediados por enzimas oxidoreductasas tales como LOX y las enzimas similares a LOX (por ejemplo, LOXL1 y LOXL2) en humanos y animales veterinarios. Las enfermedades y trastornos fibróticos que se tratan y/o previenen adecuadamente de acuerdo con este aspecto de la invención incluyen, entre otros, fibrosis pulmonar, cirrosis hepática, fibrosis miocárdica, cicatrices quirúrgicas, esclerosis sistémica, esclerodermia, formación de queloides, vítreo retinopatía proliferativa y otras enfermedades y trastornos fibróticos que serán familiares para los expertos en la técnica. Los inhibidores de LOX y las proteínas similares a Lox particularmente útiles incluyen β -aminopropionitrilo y ciertos derivados y profármacos de estos (ver, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos núms. 5,201,456; 5,120,764; 5,252,608; 8,461,303; 8,680,246; 9,176,139; y 9,255,086, así como también anticuerpos (que pueden ser policlonales o, preferentemente, monoclonales) y fragmentos o porciones de estos que se unen a e inhiben la actividad o función de LOX y enzimas similares a LOX (ver, por ejemplo, Patente de Estados Unidos núm. 8,461,303).

Los compuestos de diagnóstico adecuados para unirse o conjugarse a CMP para producir los conjugados y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, sondas marcadas, tales como colorantes fluorescentes (por ejemplo, puntos cuánticos, verde de indocianina, fluoresceína, rodamina, un colorante de merocianina, un colorante fluorescente de infrarrojo cercano, y similares); un radioisótopo, un núclido usado para PET, un núclido usado para SPECT, particularmente en donde cada uno del radioisótopo, el núclido usado para PET o SPECT se selecciona del grupo que consiste en ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{67}Cu , ^{64}Cu , ^{48}V , Tc-99m, ^{241}Am , ^{55}Co , ^{57}Co , ^{153}Gd , ^{111}In , ^{133}Ba , ^{82}Rb , ^{139}Ce , Te-123m, ^{137}Cs , ^{86}Y , ^{90}Y , $^{185/187}\text{Re}$, $^{186/188}\text{Re}$, ^{125}I , un complejo de este, y una de sus combinaciones; y un medio de contraste de RM, un medio de contraste de TC, y un material magnético, particularmente en donde cada uno del medio de contraste de RM, el medio de contraste de TC, y el material magnético se selecciona del grupo que consiste en gadolinio, Gd-DTPA, Gd-DTPA-BMA, Gd-HP-D03A, yodo, hierro, óxido de hierro, cromo, manganeso, un complejo o complejo de quelato de este, y una de sus combinaciones. De acuerdo con tales aspectos de la invención, el CMP y la sonda marcada se unen adecuadamente física o químicamente directamente entre sí, por ejemplo, a través de una conjugación directa a través de un enlace coordinado, un enlace covalente, un enlace de hidrógeno, una interacción hidrofóbica o una adsorción física, o indirectamente mediante el uso de al menos un medio de unión tal como los descritos en la presente descripción y otros que se conocen en la técnica. Los métodos para conjugar o unir compuestos de diagnóstico a proteínas, tales como CMP, se conocen en la técnica (ver, por ejemplo, solicitud de patente publicada de Estados Unidos núm. US 2012/0195828 A1).

Uso de CMP y conjugados CMP-TC

En la presente descripción se describen métodos para preparar composiciones que son útiles para tratar, prevenir, diagnosticar o mejorar una enfermedad, trastorno o afección médica en seres humanos o animales veterinarios. En un aspecto, la invención proporciona el uso de las composiciones de la invención para tratar, prevenir, diagnosticar o mejorar una enfermedad, trastorno, herida o afección médica o física seleccionada del grupo que consiste en glaucoma, síndrome del ojo seco, conjuntivitis, queratitis corneal, laceración corneal, erosión corneal y abrasión corneal, en seres humanos o animales veterinarios. Los CMP particularmente preferidos para usar en tales aspectos de la invención incluyen CMP que comprenden o que consisten de, CMP que tienen una secuencia de aminoácidos de (Pro-Pro-Gly)₇ (SEQ ID NO:1), y derivados de este que comprenden uno o más residuos de cisteína, metionina o lisina tales como los descritos en otra parte en la presente descripción.

Los CMP y conjugados CMP-TC de la presente invención, que incluyen soluciones, geles, películas, obleas, membranas, esferas, nanopartículas y suspensiones que comprenden, que consisten esencialmente en o que consisten en los CMP y/o conjugados CMP-TC de la presente invención, se usan adecuadamente como o incluidos en composiciones para usar en, o como, un medicamento para tratar, prevenir o mejorar enfermedades, trastornos o heridas oculares seleccionados del grupo que consiste en glaucoma, síndrome del ojo seco, conjuntivitis, queratitis corneal, laceración corneal, erosión corneal y abrasión corneal en humanos o animales veterinarios que necesitan tratamiento o prevención de estos. Otras composiciones proporcionadas por este aspecto de la invención proporcionan el uso de CMP conjugados a uno o más compuestos o moléculas de diagnóstico, tales como una o más sondas marcadas, que después se usan como reactivos de diagnóstico en una variedad de pruebas y ensayos, particularmente *in vivo* o *in situ*, para diagnosticar una enfermedad, trastorno o afección física en un ser humano o animal veterinario. Tales composiciones farmacéuticas o composiciones de diagnóstico pueden comprender, además de los CMP, conjugados CMP-TC o CMP conjugados a uno o más compuestos o moléculas de diagnóstico, uno o más compuestos terapéuticos adicionales o ingredientes activos farmacéuticamente (por ejemplo, uno o más antibióticos, uno o más factores de crecimiento, plasma autólogo rico en factores de crecimiento (PRGF), una o más citocinas, uno o más fragmentos de anticuerpos de estos, uno o más compuestos terapéuticos de moléculas pequeñas no biológicas, y sales, ésteres y derivados farmacéuticamente activos de estos, y similares, que incluyen los descritos en la presente descripción y otros que se conocen en la técnica. Las composiciones de la invención pueden comprender adicional o alternativamente uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para usar en las composiciones y métodos de la invención incluyen, por ejemplo, uno o más solventes (que pueden incluir agua, un solvente orgánico o un solvente inorgánico), uno o más tampones, uno o más polímeros, uno o más sales, uno o más azúcares, uno o más alcoholes de azúcar, uno o más agentes de desintegración, uno o más agentes o portadores de aerosolización, uno o más desecantes, y similares. Otros portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para usar en las composiciones de la presente invención serán fácilmente familiares para los expertos en la técnica.

Las enfermedades, trastornos, afecciones físicas y afecciones médicas tratadas, prevenidas, mejoradas o diagnosticadas adecuadamente mediante el uso de las composiciones y métodos de la invención son enfermedades o trastornos oculares

Las enfermedades o trastornos oculares que pueden tratarse, prevenirse, mejorar o diagnosticarse mediante el uso de las composiciones de la invención son glaucoma, síndrome del ojo seco, conjuntivitis, queratitis corneal, laceración corneal, erosión corneal o abrasión corneal y afecciones posquirúrgicas del ojo resultantes de la cirugía ocular. Tales afecciones posquirúrgicas del ojo resultantes de la cirugía ocular pueden ser, por ejemplo, afecciones que surgen posquirúrgicamente de la cirugía de glaucoma, particularmente en donde esas afecciones resultan o son un estado posquirúrgico del ojo que requiere medicación. De acuerdo con este aspecto de la invención, el uso de la composición para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o herida ocular en un ser humano o animal veterinario que padece o

está predispuesto a una enfermedad, trastorno o herida ocular, comprende administrar las composiciones descritas en la presente descripción, particularmente los conjugados CMP o CMP-TC y/o composiciones que comprenden tales conjugados, a un ojo de un ser humano o animal veterinario. Sin desear limitarse a la teoría, los inventores suponen que en áreas de enfermedad o trastorno ocular hay suficiente alteración del colágeno tipo I de manera que el CMP se dirigirá al sitio de la enfermedad o trastorno ocular específicamente e intercalará en la estructura del colágeno, de esta manera se suministrará el compuesto terapéutico al sitio donde debe actuar para tratar, prevenir o mejorar la enfermedad o trastorno ocular. Los conjugados o composiciones se aplican adecuadamente al ojo en una dosis suficiente para tratar o prevenir la enfermedad, trastorno o herida ocular, y la afección del ojo en dicho ser humano o animal veterinario se monitorea después en el tiempo para mejorar el estado de la enfermedad o la condición física. Si es necesario, el conjugado o la composición de la invención se administra periódicamente al ojo, de acuerdo con los programas y protocolos de dosificación y tratamiento descritos en la presente descripción y otros que serán familiares para el experto en la técnica, hasta que la enfermedad, trastorno o herida ocular se cure, prevenga o mejore. En tales modalidades, los conjugados o composiciones de la invención pueden administrarse adecuadamente al ojo por vía conjuntival o subconjuntival, particularmente mediante la administración del conjugado o composición en el fórnix subconjuntival. La administración de los conjugados o composiciones al ojo puede lograrse por cualquier medio bien conocido, que incluye aplicar los conjugados o composiciones al ojo en forma de una o más gotas o alícuotas de una solución, un gel o una suspensión que contiene la composición o conjugados; mediante inyección; en forma de un material sólido tal como una oblea o película (tal como las descritas en la presente descripción) que se implanta en una estructura ocular; en forma de una malla o parche; al unir el conjugado o composición a, o encerrarlo dentro de, uno o más geles, esferas o nanopartículas que después se suministran a una estructura ocular. Otros métodos adecuados para aplicar los conjugados o composiciones al ojo para lograr los métodos terapéuticos y de diagnóstico de la invención serán fácilmente evidentes para el experto en la técnica.

En otras modalidades, la administración de los conjugados o composiciones al o al lumen del órgano puede lograrse por cualquier medio bien conocido, que incluye en forma de una solución, un ungüento, un bálsamo, un parche, una crema, una solución tópica y una oblea de liberación de fármacos. Por ejemplo, los conjugados o composiciones pueden aplicarse o introducirse en el lumen del órgano en forma de una o más gotas de solución o una suspensión que contiene la composición o conjugados; mediante inyección; en forma de un recubrimiento sobre un material sólido que se implanta en el lumen del órgano; en forma de una malla o parche; al unir el conjugado o composición a, o encerrarlo dentro de, una o más nanopartículas que después se suministran al lumen del órgano. Otros métodos adecuados para aplicar los conjugados o composiciones al o al lumen del órgano para lograr los métodos terapéuticos y de diagnóstico de la invención serán fácilmente evidentes para el experto en la técnica.

En otras modalidades, la administración de los conjugados o composiciones a, cerca o dentro de los tejidos, órganos o sistemas orgánicos puede lograrse por cualquier medio bien conocido, que incluye en forma de una solución, un ungüento, un bálsamo, un parche, una película, un gel, esferas, nanopartículas, masilla, una crema, una solución tópica y una oblea de liberación de fármacos. Por ejemplo, los conjugados o composiciones pueden aplicarse a o cerca de, o introducirse en, los tejidos, órganos u sistemas de órganos en forma de una o más gotas de solución o una suspensión que contiene la composición o conjugados; mediante inyección; en forma de un recubrimiento sobre un material sólido que se implanta en, cerca de o sobre los tejidos, órganos u sistemas de órganos; en forma de una malla o parche; al unir el conjugado o composición a, o encerrarlo dentro de, una o más nanopartículas que después se suministran a, cerca de o sobre los tejidos, órganos u sistemas de órganos. Otros métodos adecuados para aplicar los conjugados o composiciones a, sobre, cerca o dentro de los tejidos, órganos o sistemas orgánicos para lograr los métodos terapéuticos y de diagnóstico de la invención serán fácilmente evidentes para el experto en la técnica.

En otras modalidades, la administración de los conjugados o composiciones a o dentro del ser humano o animal veterinario puede lograrse por cualquier medio bien conocido, que incluye en forma de una solución, un ungüento, un bálsamo, un parche, una crema, una solución tópica y una pastilla de liberación de fármacos. Por ejemplo, los conjugados o composiciones pueden aplicarse o introducirse en el ser humano o animal veterinario en forma de una o más gotas de solución o una suspensión que contiene la composición o conjugados; mediante inyección; en forma de un recubrimiento sobre un material sólido que se implanta en el ser humano o animal veterinario; en forma de una malla o parche; al unir el conjugado o composición a, o encerrarlo dentro de, una o más nanopartículas que después se suministran al ser humano o animal veterinario. Otros métodos adecuados para aplicar los conjugados o composiciones a o en el ser humano o animal veterinario para lograr los métodos terapéuticos y de diagnóstico de la invención serán evidentes para el experto en la técnica.

En modalidades relacionadas, la invención proporciona dispositivos, particularmente dispositivos médicos, adecuados para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección médica en un ser humano o animal veterinario que padece o está predispuesto a dicha enfermedad, trastorno o afección médica. Tales dispositivos adecuadamente comprenderán al menos una de las composiciones de la presente invención, en forma de un recubrimiento en el dispositivo o una composición que se incrusta dentro del dispositivo de manera que se libere o eluya del dispositivo una vez que se implante dentro del cuerpo del ser humano o animal veterinario. Tales dispositivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, articulaciones artificiales, prótesis endovasculares, catéteres, suturas, prótesis (por ejemplo, estructuras corporales artificiales, órganos, etc.), mallas absorbibles o no absorbibles, parches absorbibles o no absorbibles, obleas liberadoras de fármacos, bombas de infusión internas, y similares.

Los dispositivos proporcionados por este aspecto de la invención son útiles para tratar, prevenir, mejorar enfermedades, trastornos y afecciones oculares en seres humanos o animales veterinarios que padecen o están predispuestos a tales enfermedades, trastornos o afecciones oculares, en donde dicha enfermedad, trastorno o afección ocular se selecciona del grupo que consiste en glaucoma, síndrome del ojo seco, conjuntivitis, queratitis corneal, laceración corneal, erosión corneal y abrasión corneal.

En los métodos de acuerdo con este aspecto, uno o más dispositivos médicos de la invención se implantan en el ser humano o animal veterinario, y la afección médica del ser humano o animal veterinario se monitorea hasta que la enfermedad, trastorno o afección médica se cura, mejora o previene en el ser humano o animal veterinario. Las enfermedades, trastornos y afecciones médicas adecuadas que pueden curarse, tratarse, mejorar o prevenirse mediante el uso de los dispositivos y métodos de la invención incluyen enfermedades o trastornos del ojo seleccionados del grupo que consiste en glaucoma, síndrome del ojo seco, conjuntivitis, queratitis corneal, laceración corneal, erosión corneal y abrasión corneal. No cubiertos literalmente por las reivindicaciones están las cataratas, las adhesiones vítreas o los flotadores, la degeneración macular, la ulceración corneal no infecciosa, el derretimiento corneal no infeccioso, la ulceración corneal infecciosa, el derretimiento corneal infeccioso, el síndrome de Stevens-Johnson, la escleritis, la episcleritis, la ectasia, el queratocono y una afección posquirúrgica del ojo resultante de una cirugía ocular, tal como un estado de cirugía de cataratas posquirúrgica que requiere medicación o un estado de cirugía de glaucoma posquirúrgica que requiere medicación. Los métodos adecuados para implantar uno o más de los dispositivos proporcionados por este aspecto de la invención en un ser humano o animal veterinario, para lograr el tratamiento, la prevención, la mejora o el diagnóstico de una enfermedad, trastorno o afección médica o física en el ser humano o animal veterinario serán familiares para el experto en la técnica en las artes médicas y quirúrgicas relevantes.

Las concentraciones de los CMP, o de los conjugados CMP-TC, útiles para tratar, prevenir, mejorar o diagnosticar una o más enfermedades o trastornos de acuerdo con los métodos de la presente invención serán fácilmente evidentes para el experto en la técnica ordinaria en las artes farmacéuticas y médicas. Para los CMP no conjugados, las cantidades o concentraciones adecuadas de CMP a administrar a un sujeto, particularmente un ser humano o animal veterinario, las cantidades o concentraciones adecuadas de CMP por kilogramo (kg) de masa corporal son de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, y aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg o aproximadamente 5 mg/kg. Para los TC-CMP conjugados, las mismas cantidades o concentraciones de CMP por kg de masa corporal se administran adecuadamente al sujeto, y la cantidad de ingrediente farmacéutico activo o biológico se calcula durante el proceso de conjugación para suministrar cantidades terapéuticamente efectivas del ingrediente farmacéutico activo o biológico deseado, en dependencia de la enfermedad o trastorno que se va a tratar, prevenir, mejorar o diagnosticar en el ser humano o animal veterinario. Las cantidades o concentraciones adecuadas de ingredientes farmacéuticos activos o productos biológicos a usar de acuerdo con este aspecto de la invención serán familiares para el experto en la técnica, y pueden determinarse fácilmente a partir de la información contenida en la presente descripción y otra información que está disponible en las técnicas pertinentes.

Habiendo descrito ahora la presente invención en detalle, la misma se entenderá más claramente mediante referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen con la presente para propósitos de ilustración solamente y no pretenden ser limitantes de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Efecto *in vivo* de los CMP y conjugados CMP-TC sobre la cicatrización del epitelio corneal de ratón

Para examinar los posibles efectos terapéuticos de los CMP y los conjugados CMP-TC de la invención, se diseñaron estudios para probar ciertos CMP y conjugados CMP-TC en un contexto *in vivo* - la curación del epitelio corneal en ojos de ratón heridos. Los ratones hembras (C57BL/6 de 8 semanas; se probaron siete ratones por muestra) se anestesiaron y las córneas de los ojos de los ratones se lesionaron con una herida epitelial superficial de 1,5 mm de profundidad suficiente para exponer el estroma anterior y de esta manera dañar y exponer la matriz de colágeno. Las heridas se crearon mediante trepanación, seguido de una técnica de raspado de Algerbrush (ver Carlson, E., y otros, "Impact of Hyaluronic Acid-Containing Artificial Tear Products on Reepithelialization in an In Vivo Corneal Wound Model," J. Ocular Pharmacol. Ther., publicado en línea el 2 de febrero de 2018, accedido en <https://doi.org/10.1089/jop.2017.0080>). Después de la herida, las córneas se trataron con CMP o conjugados CMP-TC a 25 nM (aproximadamente 3 mg/kg), en PBS acuoso. Los ratones de control negativo se trataron solo con vehículo (PBS), y los ratones de control positivo se trataron con 100 ng/ml de factor de crecimiento epidérmico (EGF). El tamaño de la herida en varios puntos de tiempo durante 48 horas se examinó mediante tinción de fluoresceína (ver Carlson y otros, *id.*), y se documentó mediante fotomicrografía fluorescente, y se cuantificó mediante el uso del software Image J (ver Rush, J.S. y otros, Investig. Ophthalmol. Visual Sci. 57(14):5864-5871 (2016); Rush, J.S. y otros, Investig. Ophthalmol. Visual Sci. 55(8):4691-4699 (2014)). Los resultados se muestran en la Figura 1.

La Figura 1 muestra que los CMP y conjugados CMP-TC de la invención aceleraron significativamente la reepitelización y curación del estroma subepitelial en la córnea de ojos de ratón, frente a tanto EGF como vehículo. La columna de la izquierda muestra el tamaño de la herida (visualizada como el círculo de fluorescencia de la fluoresceína

en cada fotomicrografía) inmediatamente después de la inducción de la herida, mientras que la columna de la derecha muestra el tamaño de la herida 16 horas después de la herida y después del tratamiento con varias sustancias de prueba. PBS: control negativo; EGF: control positivo. "Cpto 3": un CMP (Pro-Pro-Gly)⁷ de la invención (SEQ ID NO: 1); "Cpto 10": un conjugado de CMP (Hyp-Pro-Gly)₇ - sustancia P (SubP) de la invención (SEQ ID NO:390). Los resultados demuestran que tanto el Cpto 3 como el Cpto 10 demostraron una aceleración significativa de la cicatrización de la herida en la córnea y el estroma corneal de ratón (indicado por una reducción en el diámetro y la disminución en la intensidad de la fluorescencia) dentro de las 16 horas posteriores al tratamiento, en comparación con los controles de PBS y EGF que mostraron un nivel más bajo de curación. Estos resultados respaldan el uso de los conjugados de CMP y CMP-TC de la presente invención en la promoción de la cicatrización de la herida corneal y la reparación del colágeno estromal en el ojo de ratón herido, un modelo de una variedad de afecciones oculares humanas y de animales veterinarios, que incluyen el ojo seco y la laceración o ulceración corneal de una variedad de etiologías.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para usar en el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno o herida ocular seleccionada del grupo que consiste en glaucoma, síndrome del ojo seco, conjuntivitis, queratitis corneal, laceración corneal, erosión corneal y abrasión corneal, en un ser humano o animal veterinario que sufre de dicha enfermedad, trastorno o herida ocular, en donde la composición comprende (a) al menos un péptido mimético de colágeno (CMP) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, y (b) uno o más portadores farmacéuticamente adecuados y la composición se administra a un ojo de dicho ser humano o animal veterinario en una dosis suficiente para tratar dicha enfermedad, trastorno o herida ocular, la afección del ojo en dicho ser humano o animal veterinario se monitorea en el tiempo, y dicha composición se vuelve a administrar al ojo hasta que dicha enfermedad, trastorno o herida ocular se trata o mejora.
2. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha enfermedad, trastorno o herida ocular se selecciona del grupo que consiste en síndrome del ojo seco, queratitis corneal, laceración corneal, erosión corneal y abrasión corneal.
3. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición se administra al ojo por vía conjuntival o subconjuntival, opcionalmente
 - en donde dicha administración subconjuntival se logra mediante la administración de dicha composición en el fórnix subconjuntival, o
 - en donde dicha composición se administra al ojo en forma de una o más gotas de solución o una suspensión que contiene la composición, o
 - en donde dicha composición se administra al ojo mediante inyección, o
 - en donde dicha composición se administra al ojo en forma de un recubrimiento sobre un material sólido que se implanta en una estructura ocular, o
 - en donde dicha composición se administra al ojo en forma de oblea, película, gel, malla o parche, o
 - en donde dicha composición se une a una o más esferas o nanopartículas que se suministran a o dentro de una estructura ocular.
4. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho péptido mimético de colágeno se une a al menos un compuesto terapéutico (TC) para formar un conjugado CMP-TC.
5. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho al menos un compuesto terapéutico comprende al menos un grupo hidroxilo reactivo capaz de reticularse a dicho péptido mimético de colágeno, opcionalmente en donde dicho al menos un compuesto terapéutico se une directamente a dicho péptido mimético de colágeno a través de un grupo amino en dicho péptido mimético de colágeno unido a un grupo hidroxilo en dicho compuesto terapéutico.
6. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho al menos un compuesto terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un fármaco antiinflamatorio esteroideo, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un anestésico tópico, una vitamina o un derivado o precursor de esta, enzima terapéutica o fragmento terapéutico de esta, un antibiótico, un anticuerpo monoclonal terapéutico o un fragmento terapéutico de este, una proteína de fusión terapéutica, un análogo de prostaglandina, un factor de crecimiento, un neuropéptido, un antagonista α -adrenérgico, un antagonista β -adrenérgico, un antagonista del receptor de la superficie celular, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, y sales, ésteres y derivados farmacéuticamente aceptables de estos,
 - opcionalmente en donde dicho análogo de prostaglandina se selecciona del grupo que consiste en latanoprost, travoprost, tafluprost, unoprostona, tatanoprosteno bunod y bimatoprost, y sales, ésteres y derivados farmacéuticamente aceptables de estos,
 - opcionalmente en donde dicho análogo de prostaglandina es latanoprost.
7. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho péptido mimético de colágeno se une covalentemente directamente a dicho al menos un compuesto terapéutico.
8. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho péptido mimético de colágeno se une indirectamente a dicho al menos un compuesto terapéutico mediante el uso de un medio de unión.
9. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dichos medios de unión comprenden al menos una cadena polimérica que tiene un primer extremo y un segundo extremo.
10. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicha cadena polimérica es una cadena de polietilenglicol lineal que comprende al menos cuatro monómeros de etilenglicol.

11. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicha cadena polimérica comprende de veinte a veinticinco monómeros de etilenglicol.
12. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho péptido mimético de colágeno comprende al menos un resto de biotina y dicha molécula terapéutica comprende al menos un resto de avidina o estreptavidina, y en donde dicho resto de biotina en dicho péptido mimético de colágeno se une a dicho resto de avidina o estreptavidina en dicho compuesto terapéutico, uniendo de esta manera dicho péptido mimético de colágeno a dicho compuesto terapéutico.
13. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho péptido mimético de colágeno comprende al menos un resto de avidina o estreptavidina y dicha molécula terapéutica comprende al menos un resto de biotina, y en donde dicho resto de avidina o estreptavidina en dicho péptido mimético de colágeno se une a dicho resto de biotina en dicho compuesto terapéutico, uniendo de esta manera dicho péptido mimético de colágeno a dicho compuesto terapéutico.
14. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha enfermedad, trastorno o herida ocular es el síndrome del ojo seco.

Figura 1

