



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 268 730**

51 Int. Cl.:

C07K 5/10 (2006.01)

C07K 7/22 (2006.01)

A61K 38/07 (2006.01)

A61K 38/04 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **97926223 .5**

86 Fecha de presentación : **11.06.1997**

87 Número de publicación de la solicitud: **0914827**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **12.05.1999**

54 Título: **Composiciones farmacológicas oftálmicas.**

30 Prioridad: **26.06.1996 JP 8-165612**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

73 Titular/es: **SANTEN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**
9-19, Shimoshinjo 3-chome
Higashiyodogawa-ku
Osaka-shi, Osaka 533-8651, JP
Teruo Nishida

72 Inventor/es: **Nishida, Teruo;**
Nakamura, Masatsugu y
Nakata, Katsuhiko

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 268 730 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 farmacológicas oftálmicas.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a composiciones farmacológicas oftálmicas que contienen Phe-Gly-Leu-Met-NH₂ (en lo sucesivo aquí, denominado FGLM), que es un tetrapéptido del extremo C de la Sustancia P, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un factor de crecimiento insulinoide I como los ingredientes activos. Más particularmente, se refiere a un agente terapéutico para trastornos corneales que tiene una acción promotora sobre la curación de heridas epiteliales corneales, caracterizado porque un factor de crecimiento insulinoide I (en lo sucesivo aquí, denominado IGF-I), que es uno de los factores de crecimiento, se formula como otro ingrediente activo con FGLM en una preparación o estos dos se administran conjuntamente.

15 **Técnica anterior**

La córnea es un tejido avascular transparente que tiene un diámetro de aproximadamente 1 cm y un grosor de aproximadamente 1 mm. La transparencia de la córnea afecta mucho a las funciones visuales y diversos fenómenos fisiológicos y bioquímicos en la córnea funcionan principalmente con el objetivo de mantener la transparencia de la córnea.

Los defectos epiteliales corneales provocados por diversas enfermedades tales como úlcera corneal, erosión corneal, queratitis y ojo seco se curan espontáneamente a no ser que se produzca simultáneamente infección mixta. Sin embargo, si la curación se retrasa o no se produce debido a algunas causas y los defectos corneales se hacen persistentes, la construcción normal del epitelio se ve afectada negativamente, y además incluso se dañan la estructura y la función del estroma y el endotelio corneales. El principio de los métodos terapéuticos convencionales es meramente pasivo, es decir, la superficie de la cornea se protege de la estimulación externa, con lo que el epitelio se extiende espontáneamente para recubrir el área defectuosa. El avance reciente de la biología celular ha revelado factores que participan en la proliferación, la migración, la unión, la extensión de células, etc., y se ha presentado que los compuestos que potencian la migración del epitelio corneal representan un papel importante para curar los defectos epiteliales corneales (*Jpn. J. Clin. Ophthalmol.*, 46, 738-743 (1992); y *Jpn. Ophthalm. Surg.*, 5, 719-727 (1992)).

El FGLM es un tetrapéptido del extremo C de la Sustancia P que se describe en la Patente de EE.UU. N° 3.862.114 y la memoria descriptiva de patente describe que tiene una acción hipotensiva. La Sustancia P es un polipéptido que consiste en once aminoácidos que muestran acciones tales como vasodilatación, contracción del músculo liso, promoción de la secreción de las glándulas salivares y diuresis. Con respecto a la Sustancia P, se efectuaron diversos estudios en el campo oftálmico. Por ejemplo, se divulgó una mejora en la secreción de células de células caliciformes conjuntivales aberrantes (documento WO95/13087) y se presentaron cargas secuenciales de Sustancia P en una inflamación tal como queratitis (*J. Jpn. Ophthalmol. Soc.*, 91, 982-987 (1998); *ibid.* 92, 448-452 (1988)). Sin embargo, no se ha dado cuenta de FGLM, que es su péptido parcial, en el campo oftálmico.

Por otra parte, un factor de crecimiento insulinoide es uno de los factores de crecimiento que controla el crecimiento de células humanas normales, tales como factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento transformante, y existe IGF-I y un factor de crecimiento insulinoide II (en lo sucesivo denominado aquí IGF-II) en ellas. Recientemente, se ha dado cuenta de que IGF-I estimula la proliferación de células del tiroides (*J. Biol. Chem.*, 264, 18485-18488 (1989)), que IGF-II regula el crecimiento y la diferenciación musculares (*Hum. Mol. Genet.*, 3, 1117-1121 (1994)), etc. En el campo oftálmico, además, se ha divulgado que IGF-I, IGF-II y sus derivados funcionales promueven la supervivencia de neuronas retinales (cfr. la Publicación de Patente Japonesa Abierta a Consulta por el Público Hei-07/500.839), que IGF-II es eficaz para la terapia de todas las heridas de diversas zonas incluyendo heridas durante el trasplante corneal (Publicación de Patente Japonesa Abierta a Consulta por el Público Sho-63/233.925) y que tejidos oculares tales como la córnea proporcionados para trasplantes pueden conservarse a baja temperatura en un estado fresco de los tejidos al usar una solución que contiene el factor de crecimiento mencionado anteriormente (Publicaciones de Patente Japonesa Abiertas a Consulta por el Público Hei-05/025.001 y Hei-06/048.901). También se ha divulgado que, en general, las composiciones en forma de gel que contienen el factor de crecimiento son eficaces para curar heridas en segmentos anteriores, etc. (Publicación de Patente Japonesa Abierta a Consulta por el Público Hei-02/000.112). Sin embargo, los factores de crecimiento que se divulgan específicamente en esas publicaciones de patente son solamente factores de crecimiento epidérmicos y no existe descripción sobre el efecto del IGF-I.

Se ha sabido que el IGF-II es útil para una terapia de heridas durante el trasplante corneal, etc., según se menciona anteriormente. Sin embargo, con respecto al IGF-I, solo existe un informe de que no afecta a la curación de heridas epiteliales corneales (*Connect. Tissue*, 27, 65 (1995)).

Se ha dado cuenta de que la Sustancia P en sí misma no afecta a la curación de heridas epiteliales corneales, pero promueve la curación de heridas epiteliales corneales cuando coexiste con un factor de crecimiento epidérmico tomado de factor de crecimiento (*Prog. Med.*, 13, 2626-2627 (1993)) o IGF-I (*Connect. Tissue*, 27, 65 (1995)). Sin embargo, no se ha revelado qué sitio de la Sustancia P es un sitio que exhibe actividad.

ES 2 268 730 T3

Según se menciona anteriormente, ha habido una propensión muy interesante a encontrar un sitio que exhibe actividad mínimo de la Sustancia P y a estudiar acciones del compuesto en tal unidad mínima en el campo oftálmico, particularmente a estudiar la acción sobre trastornos corneales.

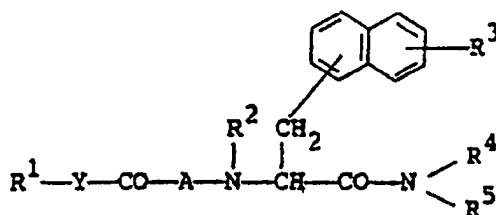
5 El documento US 3.862.114 describe análogos de Sustancia P en la forma de un péptido que tiene entre 4 y 12 residuos de aminoácido inclusivos, en donde el extremo carboxiterminal del péptido comprende la secuencia de aminoácidos de la fórmula R-Gly-Leu-Met-NH₂, en la que R es un fragmento peptídico que contiene 1 a 9 residuos de aminoácido.

10 El documento EP 0 176 436 A2 describe análogos de Sustancia P y eledoisina, que están restringidos conformacionalmente por la presencia de una lactama en la cadena peptídica.

El documento WO 92/22569 describe péptidos con actividad antagonista de taquinina, en donde los péptidos se representan mediante la fórmula general

15

20



25

en la que R¹ es alquilo inferior, etc., R² es hidrógeno, etc., R³ es hidrógeno, etc., R⁴ es alquilo inferior, etc., R⁵ es aralquilo (inferior), etc., A es un residuo de aminoácido e Y es un enlace, etc.

30

Descripción de la invención

Los presentes inventores han prestado su atención al péptido parcial del extremo C de la Sustancia P y han estudiado su acción sobre trastornos corneales. Como resultado, han encontrado que el FGLM, que es un tetrapéptido del extremo C de la Sustancia P, promueve la curación de heridas epiteliales corneales cuando coexiste con IGF-I y que el FGLM es una unidad mínima del péptido parcial de la Sustancia P para exhibir la acción mencionada anteriormente. Así, se ha encontrado que un uso combinado de FGLM o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con IGF-I como otro ingrediente activo es útil para la terapia de trastornos corneales tales como úlcera corneal, erosión corneal, queratitis y ojo seco, en los que la córnea está en un estado herido debido a diversas causas.

35

El FGLM es un tetrapéptido del extremo C de la Sustancia P y tiene una estructura de Phe-Gly-Leu-Met-NH₂. Phe, Leu y Met tienen forma L, D y DL, respectivamente, y todos ellos pertenecen a la presente invención. La realización preferida es un compuesto en el que todos ellos son la forma L.

Ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable de FGLM son hidrocloreuro, sulfato, fosfato, lactato, maleato, fumarato, oxalato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato.

El término "trastornos corneales" usado en la presente invención indica úlcera corneal, erosión corneal, queratitis, ojo seco y similares, donde la córnea está en un estado herido debido a diversas causas.

50

Para estudiar la utilidad de FGLM e IGF-I, se ha investigado su influencia sobre los trastornos corneales. Aunque los detalles se mencionarán más tarde en el apartado de las "pruebas farmacológicas", se ha encontrado que la coexistencia de FGLM e IGF-I promueve la migración del epitelio corneal en un sistema de cultivo tisular de trozos de córnea y la curación de heridas después de la erosión corneal. A partir de estos hallazgos, se ha revelado que FGLM e IGF-I son útiles para la terapia de trastornos corneales tales como úlcera corneal, erosión corneal, queratitis y ojo seco, donde la córnea está en un estado herido debido a diversas causas, y que son particularmente útiles para la terapia de la erosión corneal y el ojo seco.

El FGLM o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el IGF-I pueden administrarse oralmente o parenteralmente y estos dos ingredientes activos pueden formularse juntos en una preparación o formularse separadamente, seguido por administrarlos juntos. Ejemplos de la forma de dosificación son tabletas, cápsulas, gránulos, un polvo, una inyección y preparaciones oftálmicas, y las preparaciones oftálmicas tales como gotas oculares y una pomada ocular son particularmente preferibles. Pueden prepararse mediante técnicas ampliamente usadas. En el caso de preparaciones orales tales como tabletas, cápsulas, gránulos y un polvo, pueden añadirse a ellos, si es necesario, cargas tales como lactosa, celulosa cristalina, almidón y aceite vegetal, lubricantes tales como estearato magnésico y talco, aglutinantes tales como hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona, un desintegrador tal como carboximetilcelulosa cálcica e hidroxipropilmetilcelulosa poco sustituida, agentes de revestimiento tales como hidroxipropilmetilcelulosa, Macrogol y una resina silicónica, agentes pelculígenos tales como gelatina y similares. En el caso de las gotas ocu-

65

ES 2 268 730 T3

lares, pueden usarse agentes isotónicos tales como cloruro sódico, tampones tales como fosfato sódico, conservantes tales como cloruro de benzalconio y similares. El pH puede estar dentro de un intervalo que es aceptable en las preparaciones oftálmicas y, preferiblemente, está dentro de un intervalo de 4-8. En el caso de una pomada ocular, pueden usarse para la preparación bases ampliamente usadas tales como vaselina blanca y parafina líquida.

5 La dosis puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del síntoma, la edad, la forma de dosificación, etc. Así, en el caso de preparaciones orales, las dosis de FGLM o una de sus sales farmacéuticamente aceptables e IGF-I son habitualmente 0,1-5.000 mg (como FGLM) y 0,001-100 mg al día, respectivamente, preferiblemente 1-1.000 mg (como FGLM) y 0,01-10 mg al día, respectivamente. La administración puede efectuarse instilándola una vez o varias veces al día. En el caso de las preparaciones oftálmicas, las concentraciones de esos ingredientes activos son 0,001-10% (p/v) (como FGLM) y 0,00001-0,1% (p/v), respectivamente, preferiblemente 0,01-1% (p/v) (como FGLM) y 0,0001-0,01% (p/v), respectivamente. La administración puede efectuarse instilándola una vez o varias veces al día.

15 Ejemplos de las preparaciones y los resultados de pruebas farmacológicas se dan posteriormente, aunque están destinados a dar una mejor comprensión de la presente invención y no limitan el alcance de la presente invención.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

Ejemplos de las preparaciones

20 Ejemplos representativos de las preparaciones usadas en la presente invención se darán posteriormente aquí.

1. Preparaciones Oftálmicas

25 Las preparaciones oftálmicas que tienen las siguientes formulaciones se prepararon mediante métodos ampliamente usados.

Ejemplo de Formulación 1

30 (No de acuerdo con la presente invención)

Gotas Oculares

35 (en 100 ml)

FGLM	100 mg
Cloruro sódico	900 mg
40 Hidróxido sódico	c.s.
Ácido clorhídrico	c.s.
Agua purificada estéril	c.s.

45 Gotas oculares que contienen 1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg, 500 mg y 1.000 mg de FGLM en 100 ml pueden prepararse también de la misma manera que en el Ejemplo de Formulación 1.

Ejemplo de Formulación 2

50 (No de acuerdo con la presente invención)

Gotas Oculares

55 (en 100 ml)

IGF-I	1 mg
Cloruro sódico	900 mg
60 Hidróxido sódico	c.s.
Ácido clorhídrico	c.s.
Agua purificada estéril	c.s.

65 Gotas oculares que contienen 0,01 mg, 0,05 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg y 100 mg de IGF-I en 100 ml también pueden prepararse de la misma manera que en el Ejemplo de Formulación 2.

ES 2 268 730 T3

Ejemplo de Formulación 3

Gotas Oculares

5 (en 100 ml)

	FGLM	100 mg
	IGF-I	1 mg
10	Cloruro sódico	900 mg
	Hidróxido sódico	c.s.
	Ácido clorhídrico	c.s.
	Agua purificada estéril	c.s.

15 Gotas oculares que contienen 1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg, 500 mg y 1.000 mg de FGLM y 0,01 mg, 0,05 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg y 100 mg de IGF-I en cualquiera de sus combinaciones también pueden prepararse de la misma manera que en el Ejemplo de Formulación 3.

20 Ejemplo de Formulación 4

Pomada Ocular

25 (en 100 g)

	FGLM	100 mg
	IGF-I	1 mg
30	Vaselina blanca	90 g
	Parafina líquida	c.s.

35 Pomadas oculares que contienen 1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg, 500 mg y 1.000 mg de FGLM y 0,01 mg, 0,05 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg y 100 mg de IGF-I en cualquiera de sus combinaciones también pueden prepararse de la misma manera que en el Ejemplo de Formulación 4.

2. *Tabletas*

40 Tabletas de las siguientes formulaciones se prepararon mediante métodos ampliamente usados.

Ejemplo de Formulación 5

(No de acuerdo con la presente invención)

45 (en 100 mg)

	FGLM	10 mg
50	Lactosa	59,4 mg
	Almidón de maíz	20 mg
	Carboximetilcelulosa cálcica	6 mg
	Hidroxipropilcelulosa	4 mg
55	Estearato magnésico	0,6 mg

La tableta de la formulación anterior puede revestirse con 2 mg de un agente de revestimiento tal como hidroxipropilcelulosa.

60 Tabletas que contienen 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg y 50 mg de FGLM en 100 mg de una tableta también pueden prepararse de la misma manera que en el Ejemplo de Formulación 5.

65

ES 2 268 730 T3

Ejemplo de Formulación 6

(No de acuerdo con la presente invención)

5 (en 100 mg)

	IGF-I	0,1 mg
	Lactosa	69,3 mg
10	Almidón de maíz	20 mg
	Carboximetilcelulosa cálcica	6 mg
	Hidroxipropilcelulosa	4 mg
	Estearato magnésico	0,6 mg

15 La tableta de la formulación anterior puede revestirse con 2 mg de un agente de revestimiento tal como hidroxipropilcelulosa.

20 Tabletas que contienen 0,001 mg, 0,01 mg, 0,05 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg y 50 mg de IGF-I en 100 mg de una tableta también pueden prepararse de la misma manera que en el Ejemplo de Formulación 6.

Ejemplo de Formulación 7

25 (en 100 mg)

	FGLM	10 mg
	IGF-I	0,1 mg
30	Lactosa	59,3 mg
	Almidón de maíz	20 mg
	Carboximetilcelulosa cálcica	6 mg
	Hidroxipropilcelulosa	4 mg
35	Estearato magnésico	0,6 mg

La tableta de la formulación anterior puede revestirse con 2 mg de un agente de revestimiento tal como hidroxipropilcelulosa.

40 Tabletas que contienen 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg y 10 mg de FGLM y 0,001 mg, 0,01 mg, 0,05 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg y 10 mg de IGF-I en 100 mg de una tableta en cualquiera de sus combinaciones también pueden prepararse de la misma manera que en el Ejemplo de Formulación 7.

Pruebas farmacológicas

45 1) *Migración Epitelial Corneal (in vitro)*

Se usó córnea de conejos blancos japoneses macho. La influencia sobre la migración del epitelio corneal se investigó usando como un índice la longitud extendida de epitelio corneal en un sistema de cultivo tisular de los trozos de córnea de acuerdo con un método de Nishida y otros (*J. Cell Biol.*, 97, 1653-1657 (1983)).

Método Experimental

55 Bloques de córnea (seis bloques por grupo) cortados de trozos de córnea del conejo se incubaron en un medio de cultivo (TC-199) que contenía el compuesto de prueba bajo la condición de 37°C y 5% de CO₂ durante 24 horas. Después de la incubación, los bloques de córnea se fijaron en una solución mixta de etanol y ácido acético glacial (95:5 en volumen) y se embebieron en parafina para preparar las rodajas. La parafina se retiró de las rodajas, a continuación las rodajas se tiñeron con hematoxilina y eosina y la longitud extendida de la capa de células epiteliales se midió bajo microscopio.

60 El producto que se preparaba mediante la misma incubación usando un medio de cultivo que no contenía compuesto de prueba se usó como un control.

Resultados

65 Como un ejemplo de los resultados del experimento, la Tabla 1 muestra el resultado en el que la incubación se efectuaba usando un medio de cultivo que contenía FGLM solo, IGF-I solo y tanto FGLM como IGF-I. La Tabla 2

ES 2 268 730 T3

muestra el resultado en el que el péptido que se añadía al medio de cultivo era Gly-Leu-Met-NH₂ (en lo sucesivo denominado aquí GLM), FGLM, Val-Gly-Leu-Met-NH₂ (en lo sucesivo denominado aquí VGLM), Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (en lo sucesivo denominado aquí IGLM), Try-Gly-Leu-Met-NH₂ (en lo sucesivo denominado aquí YGLM) o Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂ (en lo sucesivo denominado aquí FFGLM).

5

TABLA 1

	Longitud Extendida (μm)
Control	433
FGLM (20 μM)	426
IGF-I (10 ng/ml)	430
FGLM (20 μM) e IGF-I (10 ng/ml)	662

10

15

TABLA 2

	Longitud Extendida (μm)
Control	433
IGF-I (10 ng/ml)	430
IGF-I (10 ng/ml) y GLM (20 μM)	445
IGF-I (10 ng/ml) y FGLM (20 μM)	662
IGF-I (10 ng/ml) y VGLM (20 μM)	440
IGF-I (10 ng/ml) e IGLM (20 μM)	426
IGF-I (10 ng/ml) e YGLM (20 μM)	433
IGF-I (10 ng/ml) y FFGLM (20 μM)	655

20

25

30

35

Según se muestra en la Tabla 1, aunque no se apreciaba influencia sobre la migración del epitelio corneal mediante una sola administración de FGLM o de IGF-I, cuando la incubación se efectuaba en un medio de cultivo que contenía tanto FGLM como IGF-I, se apreciaba una proporción notable de la migración del epitelio corneal.

40

Además, según se muestra en la Tabla 2, con respecto al péptido que se añadía al medio de cultivo junto con IGF-I, aunque se apreciaba una promoción notable de la migración del epitelio corneal cuando se usaba FGLM o FFGLM, no se apreciaba influencia sobre la migración del epitelio corneal cuando se añadía el tripéptido C-terminal de la Sustancia P o un péptido similar a FGLM.

45

2) Acción Promotora sobre la Curación de Heridas Corneales (*in vivo*)

Se usaron conejos blancos japoneses macho. Se provocó erosión corneal de acuerdo con un método de Cintron y otros (*Ophthalmic Res.*, 11, 90-96 (1979)). La zona herida se midió usando una zona teñida con fluoresceína como un índice y se investigó la influencia sobre la curación de heridas corneales.

50

Método Experimental

Después del comienzo de la erosión corneal, gotas oculares que contenían el compuesto de prueba se instilaron cada dos horas seis veces al día (50 μl por administración). Al medir el área herida, se efectuó una tinción con fluoresceína y se tomaron y midieron fotografías de la córnea. La zona de la córnea teñida con fluoresceína en las fotografías se calculó por medio de un sistema de procesamiento de análisis de imágenes.

55

Un conejo al que se instilaba una base que no contenía compuesto de prueba se usó como un control.

60

Resultados

Como un ejemplo de los resultados del experimento, la Tabla 3 muestra zonas heridas inmediatamente después del comienzo de la erosión corneal y 12, 24, 36 y 48 horas más tarde durante el tratamiento en el que se instilaban gotas oculares que contenían 0,05% (p/v) de FGLM (F-3) solo; cuando se instilaban gotas oculares que contenían 0,0001% (p/v) de IGF-I (I-6) solo y cuando se instilaban gotas oculares que contenían tanto 0,5% (p/v) de FGLM (F-3) como contenían 0,0001% (p/v) de IGF-I (I-6).

65

ES 2 268 730 T3

TABLA 3

	Zona Herida (mm ²) después de la Erosión Corneal				
	0 h	12 h	24 h	36 h	48 h
Control	35,4	31,6	20,6	11,7	3,3
FGLM	35,4	31,0	19,9	10,9	2,9
IGF-I	35,5	30,3	19,0	10,0	2,6
FGLM + IGF-I	35,5	28,1	10,5	2,4	0,1

Según se muestra en la Tabla 3, aunque no se apreciaba influencia sobre la curación de las heridas después de la erosión corneal mediante una sola administración de FGLM o IGF-I, cuando se instilaban tanto FGLM como IGF-I, se apreciaba una promoción notable en la curación de heridas.

A partir de las pruebas farmacológicas mencionadas anteriormente, se ha encontrado que, cuando FGLM, que es uno de los péptidos parciales de la Sustancia P, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, coexiste con IGF-I, que es uno de los factores de crecimiento, el primero exhibe una acción promotora sobre la curación de heridas epiteliales corneales con lo que es útil como un agente terapéutico para trastornos corneales en los que la córnea está lesionada debido a diversas causas, tales como úlcera corneal, erosión corneal, queratitis y ojo seco.

Además, aunque la acción promotora sobre la migración epitelial corneal se apreciaba en el tetrapéptido o penta-péptido del extremo C de la Sustancia P cuando coexiste con IGF-I, esta acción no se apreciaba en el tripéptido del extremo C de la Sustancia P. De acuerdo con esto, se ha revelado ahora que la unidad mínima del péptido parcial de la Sustancia P que coexiste con IGF-I, que es necesaria para exhibir la acción promotora sobre la curación de heridas epiteliales corneales, era el tetrapéptido del extremo C. Además, cuando el aminoácido del extremo N del tetrapéptido era distinto de Phe, no se apreciaba acción promotora sobre la migración epitelial corneal. De acuerdo con esto, se ha revelado que el tetrapéptido que coexiste con IGF-I que es necesario para exhibir la acción promotora sobre la curación de heridas epiteliales corneales debe ser FGLM, que es un tetrapéptido del extremo C de la Sustancia P.

REIVINDICACIONES

5 1. Un agente terapéutico para un trastorno corneal que comprende Phe-Gly-Leu-Met-NH₂ o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un factor de crecimiento insulinoide I como los ingredientes activos.

2. El agente terapéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la forma de dosificación es una preparación oftálmica.

10 3. El agente terapéutico de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el trastorno corneal se selecciona del grupo que consiste en úlcera corneal, erosión corneal, queratitis u ojo seco.

4. Un agente promotor para la migración epitelial corneal que comprende Phe-Gly-Leu-Met-NH₂ o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un factor de crecimiento insulinoide I como los ingredientes activos.

15 5. El agente promotor de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la forma de dosificación es una preparación oftálmica.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65