

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 982 308**

51 Int. Cl.:

**C07K 7/06** (2006.01)

**A61K 38/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.05.2018 PCT/KR2018/005673**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2018 WO18225961**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2018 E 18812841 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2024 EP 3643723**

54 Título: **Péptido novedoso y composición farmacéutica para tratar una enfermedad ocular que comprende el mismo como un ingrediente farmacéutico activo**

30 Prioridad:

**17.05.2017 KR 20170061250**

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

**15.10.2024**

73 Titular/es:

**YUYU PHARMA, INC. (100.0%)**

**94 Bio valley 1-ro**

**Jecheon-si, Chungcheongbuk-do 27159, KR**

72 Inventor/es:

**BAIK, TAEGON;**

**KIM, TAEK-SOO;**

**LIM, DAE-SEONG y**

**GOO, DEUK-YOUNG**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 982 308 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

Péptido novedoso y composición farmacéutica para tratar una enfermedad ocular que comprende el mismo como un ingrediente farmacéutico activo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a nuevos péptidos y composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades oculares que comprenden los mismos como un ingrediente farmacéutico activo.

Técnica antecedente

10 El síndrome del ojo seco o queratoconjuntivitis seca se puede definir, en un sentido amplio, como daño a la superficie ocular debido a trastornos de secreción lagrimal (Joossen C *et al.*, *Exp. Eye Res.*, 146:172-8, 2016). Se sabe que el síndrome del ojo seco causa trastornos de secreción lagrimal y daños e incomodidades en el globo ocular debido a una combinación de varios factores. Aunque el inicio del síndrome del ojo seco está estrechamente relacionado con la edad, la incidencia del mismo está aumentando en los grupos de edad más jóvenes debido a una exposición a largo plazo a un ambiente seco como el uso de lentes de contacto, computadoras y dispositivos inteligentes (Stern ME *et al.*, *Int. Rev. Immunol.*, 32: 19-41, 2013).

15 Específicamente, el síndrome del ojo seco reduce la secreción de moco de los epitelios corneales y conjuntivales y el de las células calciformes secretoras de moco, lo que resulta en una fuerte disminución de la lubricación del globo ocular. Además, el síndrome del ojo seco causa daño a la superficie corneal, lo que aumenta la penetración de un tinte de fluoresceína en la córnea. Estos síntomas del síndrome del ojo seco se pueden evaluar como cambios en la secreción lagrimal a través de la prueba de Schirmer, que usa papel de  
20 cloruro de cobalto. Además, el daño a la córnea que puede acompañar al síndrome del ojo seco se puede evaluar fácilmente usando un tinte fluorescente general y un fluorofotómetro con lámpara de hendidura.

Mientras tanto, la mayoría de los tratamientos para el síndrome del ojo seco se limitan a las terapias de síntomas, cuya eficacia del tratamiento a menudo es muy baja. Actualmente, las lágrimas artificiales son la primera opción para el tratamiento del síndrome del ojo seco. Dado que las lágrimas artificiales como terapia  
25 sintomática representativa simplemente complementan las lágrimas insuficientes; además, sufren la desventaja de que deben administrarse a los ojos con frecuencia (Kim CS *et al.*, *Nutrients* 8. pii: E750, 2016). El hialuronato de sodio y las gotas oculares derivadas del suero autólogo se han desarrollado y usado en pacientes con síndrome de ojo seco. Además, se han desarrollado y usado compuestos sintéticos como rebamipida (OPC-127959) y diquafosol sódico, que promueven la secreción de lágrimas y moco. Sin embargo,  
30 el uso a largo plazo de estos medicamentos puede dar lugar a diversos efectos secundarios, tales como hiperemia ocular y calcificación corneal (Bernauer W *et al.*, *Br. J. Ophthalmol.*, 90: 285-8, 2006). Por lo tanto, ha habido una demanda para el desarrollo de un agente terapéutico seguro y efectivo para tratar el síndrome del ojo seco.

El documento WO 2017/018613 describe composiciones farmacéuticas para prevenir o tratar los ojos secos.

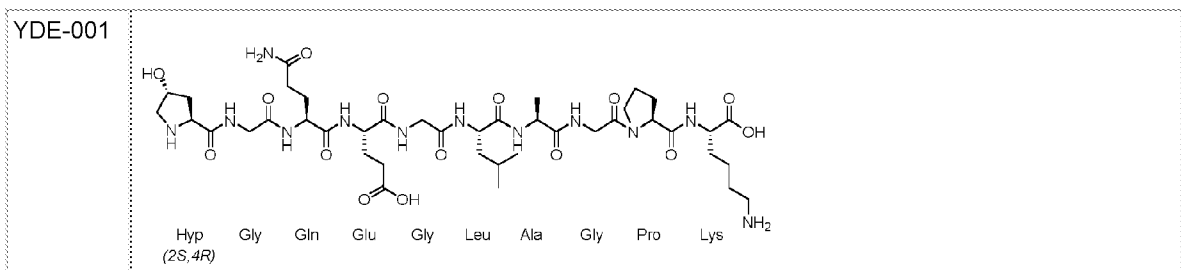
35 Divulgación de la invención

Problema a resolver por la invención

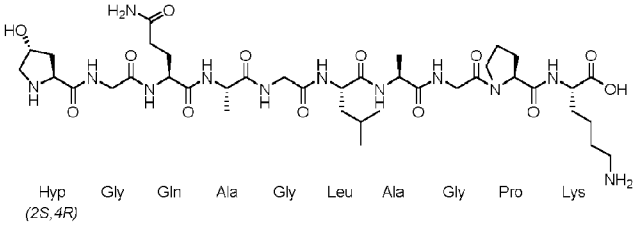
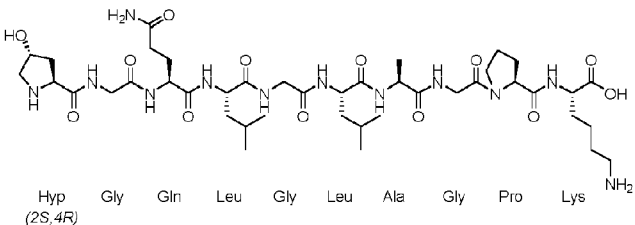
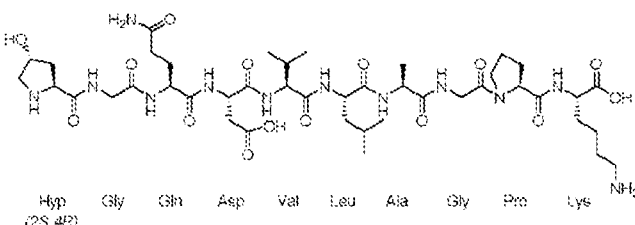
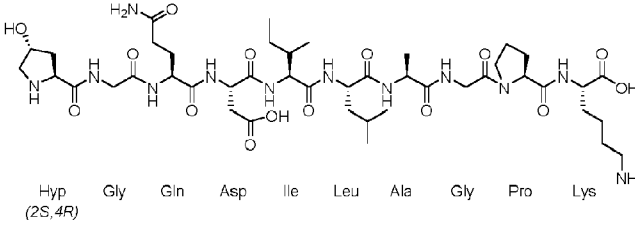
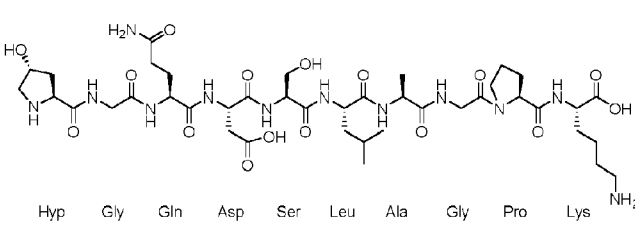
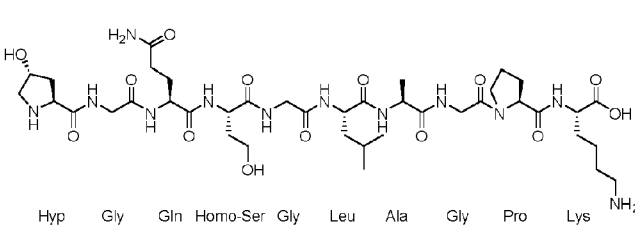
40 Por lo tanto, los presentes inventores se han esforzado por desarrollar agentes terapéuticos seguros y efectivos para tratar una enfermedad ocular y, como resultado, completaron la presente invención mediante la síntesis de nuevos péptidos, administrándolos a los ojos de ratas con síndrome de ojo seco y confirmando el efecto de protección ocular a través de la prueba de Schirmer y la prueba de deposición de tinte fluorescente.

Medios para resolver el problema

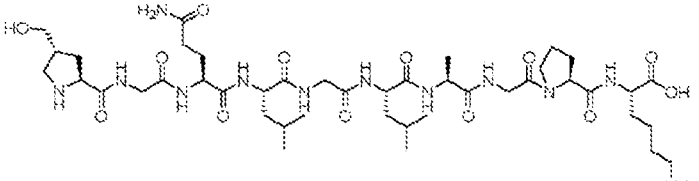
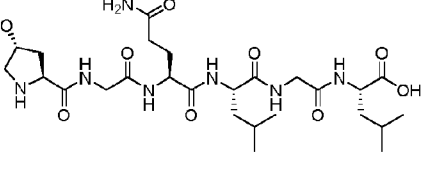
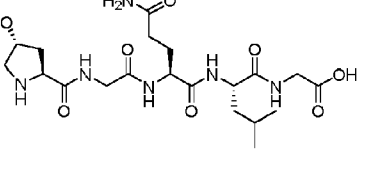
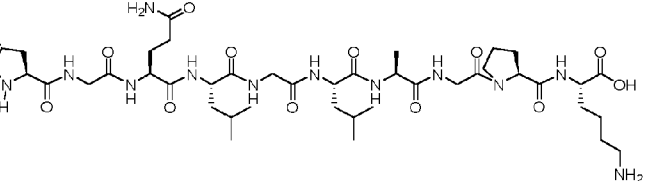
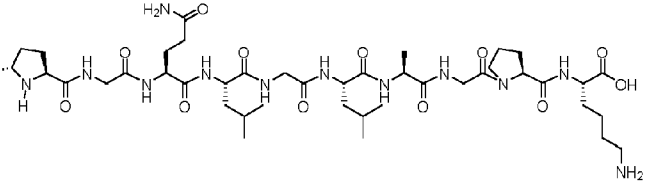
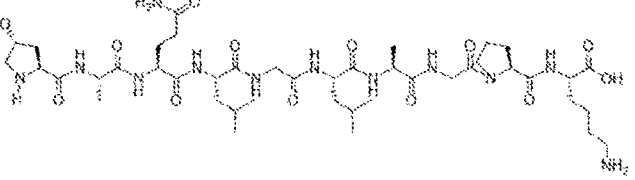
Para lograr el objeto de la presente invención, un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de la siguiente tabla

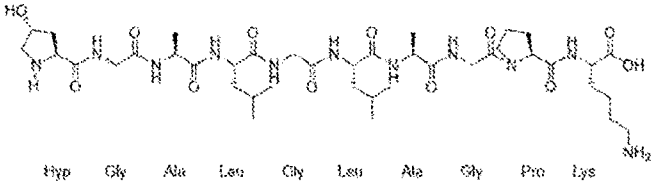
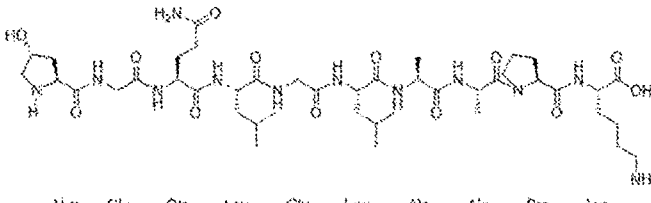
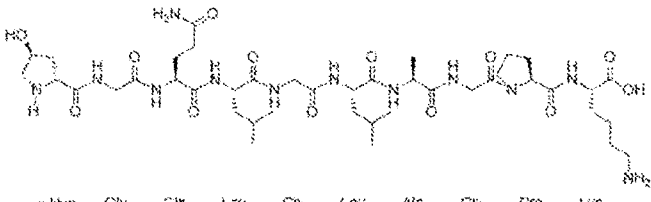
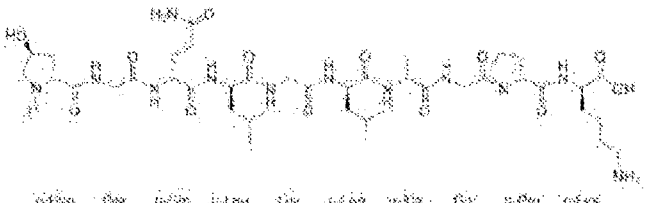
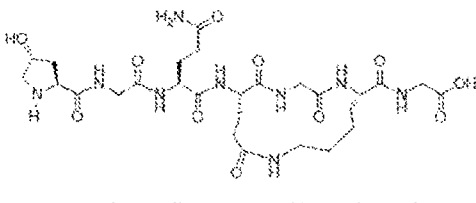
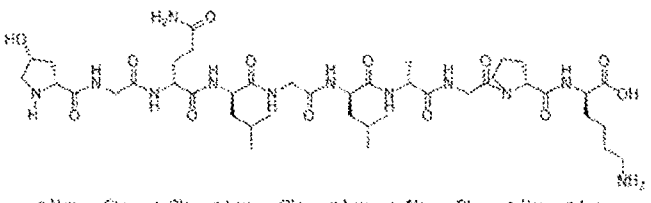


ES 2 982 308 T3

<p>YDE-008</p>	 <p>Hyp Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-011</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-015</p>	 <p>Hyp Gly Gln Asp Val Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-016</p>	 <p>Hyp Gly Gln Asp Ile Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-023</p>	 <p>Hyp Gly Gln Asp Ser Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-026</p>	 <p>Hyp Gly Gln Homo-Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>

ES 2 982 308 T3

<p>YDE-038</p>	 <p>(4-hidroxiMe)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)</p>
<p>YDE-042</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu (2S,4R)</p>
<p>YDE-043</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly (2S,4R)</p>
<p>YDE-044</p>	 <p>(4-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>
<p>YDE-045</p>	 <p>(5-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>
<p>YDE-048</p>	 <p>Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>

<p>YDE-049</p>	 <p>Hyp Gly Ala Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>
<p>YDE-054</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Ala Pro Lys</p>
<p>YDE-057</p>	 <p><math>\alpha</math>-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2R,4S)</p>
<p>YDE-058</p>	 <p><math>\alpha</math>-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2R,4S)</p>
<p>YDE-059</p>	 <p>Hyp Gly Gln Gln Gly Lys Gly</p>
<p>YDE-060</p>	 <p><math>\alpha</math>-Hyp Gly <math>\alpha</math>-Gln <math>\alpha</math>-Leu Gly <math>\alpha</math>-Leu <math>\alpha</math>-Ala Gly <math>\alpha</math>-Pro <math>\alpha</math>-Lys (2R,4R)</p>

Además, otro aspecto más de la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar una enfermedad ocular, que comprende el compuesto o el péptido como se define anteriormente un ingrediente farmacéutico activo.

- 5 Además, otro aspecto más de la presente invención proporciona un compuesto o el péptido como se define anteriormente para uso en el tratamiento de una enfermedad ocular.

Efectos de la invención

Cuando un péptido novedoso de la presente invención se administra al ojo, aumenta la cantidad de secreción lagrimal y la recuperación promueve la recuperación de la córnea dañada. Por lo tanto, pueden usarse ventajosamente como agentes terapéuticos para tratar enfermedades oculares.

5 Breve descripción de las figuras

La figura 1 es un diagrama que muestra la secuencia y las características de los péptidos preparados de acuerdo con una realización de la presente invención.

La figura 2 es un diagrama que muestra un proceso para sintetizar los péptidos preparados de acuerdo con una realización de la presente invención.

10 La figura 3 es un diagrama que muestra un procedimiento de purificación de los péptidos preparados de acuerdo con una realización de la presente invención.

La figura 4 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-001 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

15 La figura 5 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-002 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

La figura 6 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-003 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

La figura 7 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-004 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

20 La figura 8 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-005 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

La figura 9 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-006 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

25 La figura 10 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-007 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

La figura 11 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-008 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

La figura 12 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-009 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

30 La figura 13 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-010 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

La figura 14 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-011 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

35 La figura 15 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-012 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

La figura 16 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-013 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

La figura 17 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-014 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

40 La figura 18 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-015 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

La figura 19 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-016 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

45 La figura 20 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-017 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

La figura 21 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-018 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.



la presente invención a través de HPLC.

La figura 46 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-043 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

5 La figura 47 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-044 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

La figura 48 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-045 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

La figura 49 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-047 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

10 La figura 50 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-048 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

La figura 51 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-049 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

15 La figura 52 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-050 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

La figura 53 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-051 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

La figura 54 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-052 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

20 La figura 55 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-053 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

La figura 56 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-054 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

25 La figura 57 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-055 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

La figura 58 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-056 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

La figura 59 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-057 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

30 La figura 60 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-058 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

La figura 61 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-059 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

35 La figura 62 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-060 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

La figura 63 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-064 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

La figura 64 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-066 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

40 La figura 65 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-072 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

La figura 66 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-073 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

45 La figura 67 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-074 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.

La figura 68 es un diagrama que confirma la pureza de YDE-075 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de HPLC.





- La figura 116 es un diagrama que confirma el peso molecular de YDE-049 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de espectrometría de masas de iones.
- La figura 117 es un diagrama que confirma el peso molecular de YDE-050 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de espectrometría de masas de iones.
- 5 La figura 118 es un diagrama que confirma el peso molecular de YDE-051 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de espectrometría de masas de iones.
- La figura 119 es un diagrama que confirma el peso molecular de YDE-052 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de espectrometría de masas de iones.
- 10 La figura 120 es un diagrama que confirma el peso molecular de YDE-053 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de espectrometría de masas de iones.
- La figura 121 es un diagrama que confirma el peso molecular de YDE-054 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de espectrometría de masas de iones.
- La figura 122 es un diagrama que confirma el peso molecular de YDE-055 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de espectrometría de masas de iones.
- 15 La figura 123 es un diagrama que confirma el peso molecular de YDE-056 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de espectrometría de masas de iones.
- La figura 124 es un diagrama que confirma el peso molecular de YDE-057 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de espectrometría de masas de iones.
- 20 La figura 125 es un diagrama que confirma el peso molecular de YDE-058 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de espectrometría de masas de iones.
- La figura 126 es un diagrama que confirma el peso molecular de YDE-059 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de espectrometría de masas de iones.
- La figura 127 es un diagrama que confirma el peso molecular de YDE-060 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de espectrometría de masas de iones.
- 25 La figura 128 es un diagrama que confirma el peso molecular de YDE-064 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de espectrometría de masas de iones.
- La figura 129 es un diagrama que confirma el peso molecular de YDE-066 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de espectrometría de masas de iones.
- 30 La figura 130 es un diagrama que confirma el peso molecular de YDE-072 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de espectrometría de masas de iones.
- La figura 131 es un diagrama que confirma el peso molecular de YDE-073 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de espectrometría de masas de iones.
- La figura 132 es un diagrama que confirma el peso molecular de YDE-074 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de espectrometría de masas de iones.
- 35 La figura 133 es un diagrama que confirma el peso molecular de YDE-075 preparado de acuerdo con una realización de la presente invención a través de espectrometría de masas de iones.
- La figura 134 es una fotografía que muestra un procedimiento de escisión extraorbitaria de la glándula lagrimal.
- La figura 135 es un diagrama que muestra un cambio en el peso corporal de un modelo de rata a cuyos ojos se ha administrado YDE-001 a YDE-028.
- 40 La figura 136 es un diagrama que muestra un cambio en el peso corporal de un modelo de rata cuyos a ojos se ha administrado YDE-029 a YDE-043.
- La figura 137 es una fotografía que muestra un procedimiento para administrar un agente a los ojos de un modelo de rata.
- 45 La figura 138 es una fotografía que muestra un procedimiento para medir la cantidad de secreción lagrimal de un modelo de rata usando papel de cloruro de cobalto.
- La figura 139 es una fotografía que muestra los resultados de medir la cantidad de secreción lagrimal de un modelo de rata a cuyos ojos se han administrado YDE-001 a YDE-028 usando papel de cloruro de cobalto.

## ES 2 982 308 T3

- La figura 140 es un diagrama que muestra los cambios en la cantidad de secreción lagrimal de un modelo de rata a cuyos ojos se han administrado YDE-001 a YDE-028.
- La figura 141 es una fotografía que muestra los resultados de medir la cantidad de secreción lagrimal de un modelo de rata a cuyos ojos se han administrado YDE-029 a YDE-043 usando papel de cloruro de cobalto.
- 5 La figura 142 es un diagrama que muestra los cambios en la cantidad de secreción lagrimal de un modelo de rata a cuyos ojos se han administrado YDE-029 a YDE-043.
- La figura 143 es una fotografía que muestra un procedimiento para administrar una sustancia fluorescente a los ojos de un modelo de rata para confirmar el daño a la córnea de la misma.
- 10 La figura 144 es una fotografía que muestra los resultados de medir el daño a la córnea de un modelo de rata a cuyos ojos se han administrado YDE-001 a YDE-028 usando una sustancia fluorescente.
- La figura 145 es un diagrama que muestra la permeabilidad de un tinte de fluorescencia para confirmar la recuperación del daño corneal de un modelo de rata a cuyos ojos se han administrado YDE-001 a YDE-028.
- La figura 146 es una fotografía que muestra los resultados de medir el daño a la córnea de un modelo de rata a cuyos ojos se han administrado YDE-029 a YDE-043 usando una sustancia fluorescente.
- 15 La figura 147 es un diagrama que muestra la permeabilidad de un tinte de fluorescencia para confirmar la recuperación del daño corneal de un modelo de rata a cuyos ojos se han administrado YDE-029 a YDE-043.
- La figura 148 es un diagrama que muestra la tasa de crecimiento celular después de 48 horas del tratamiento de hEGF en células epiteliales corneales humanas de la placa No. 1.
- 20 La figura 149 es un diagrama que muestra la tasa de crecimiento celular después de 48 horas del tratamiento de hEGF en células epiteliales corneales humanas de la placa No. 2.
- La figura 150 es un diagrama que muestra la tasa de crecimiento celular después de 48 horas del tratamiento de hEGF en células epiteliales corneales humanas de la placa No. 3.
- La figura 151 es un diagrama que muestra la tasa de crecimiento celular después de 48 horas del tratamiento de hEGF en células epiteliales corneales humanas de la placa No. 4.
- 25 La figura 152 es un diagrama que muestra la tasa de crecimiento celular después de 72 horas del tratamiento de hEGF en células epiteliales corneales humanas de la placa No. 1.
- La figura 153 es un diagrama que muestra la tasa de crecimiento celular después de 72 horas del tratamiento de hEGF en células epiteliales corneales humanas de la placa No. 2.
- 30 La figura 154 es un diagrama que muestra la tasa de crecimiento celular después de 72 horas del tratamiento de hEGF en células epiteliales corneales humanas de la placa No. 3.
- La figura 155 es un diagrama que muestra la tasa de crecimiento celular después de 48 horas del tratamiento de hEGF en células epiteliales corneales humanas de la placa No. 4.
- Las figuras 156A y 156B son diagramas que muestran la tasa de crecimiento celular después de (Figura 156A) 48 horas o (Figura 156B) 72 horas desde el tratamiento de YY-101 en células epiteliales corneales humanas.
- 35 Las figuras 157A y 157B son diagramas que muestran la tasa de crecimiento celular después de (Figura 157A) 48 horas o (Figura 157B) 72 horas desde el tratamiento de YY-102 en células epiteliales corneales humanas.
- Las figuras 158A y 158B son diagramas que muestran la tasa de crecimiento celular después de (Figura 158A) 48 horas o (Figura 158B) 72 horas desde el tratamiento de YDE-011 en células epiteliales corneales humanas.
- 40 Las figuras 159A y 159B son diagramas que muestran la tasa de crecimiento celular después de (Figura 159A) 48 horas o (Figura 159B) 72 horas desde el tratamiento de YDE-038 en células epiteliales corneales humanas.
- Las figuras 160A y 160B son diagramas que muestran la tasa de crecimiento celular después de (Figura 160A) 48 horas o (Figura 160B) 72 horas desde el tratamiento de YDE-042 en células epiteliales corneales humanas.
- Las figuras 161A y 161B son diagramas que muestran la tasa de crecimiento celular después de (Figura 161A) 48 horas o (Figura 161B) 72 horas desde el tratamiento de YDE-043 en células epiteliales corneales humanas.
- 45 Las figuras 162A y 162B son diagramas que muestran la tasa de crecimiento celular después de (Figura 162A) 48 horas o (Figura 162B) 72 horas desde el tratamiento de YDE-044 en células epiteliales corneales humanas.
- Las figuras 163A y 163B son diagramas que muestran la tasa de crecimiento celular después de (Figura 163A)

48 horas o (Figura 163B) 72 horas desde el tratamiento de YDE-045 en células epiteliales corneales humanas.

Las figuras 164A y 164B son diagramas que muestran la tasa de crecimiento celular después de (Figura 164A) 48 horas o (Figura 164B) 72 horas desde el tratamiento de YDE-049 en células epiteliales corneales humanas.

5 Las figuras 165A y 165B son diagramas que muestran la tasa de crecimiento celular después de (Figura 165A) 48 horas o (Figura 165B) 72 horas desde el tratamiento de YDE-054 en células epiteliales corneales humanas.

Las figuras 166A y 166B son diagramas que muestran la tasa de crecimiento celular después de (Figura 166A) 48 horas o (Figura 166B) 72 horas desde el tratamiento de YDE-057 en células epiteliales corneales humanas.

Las figuras 167A y 167B son diagramas que muestran la tasa de crecimiento celular después de (Figura 167A) 48 horas o (Figura 167B) 72 horas desde el tratamiento de YDE-058 en células epiteliales corneales humanas.

10 Las figuras 168A y 168B son diagramas que muestran la tasa de crecimiento celular después de (Figura 168A) 48 horas o (Figura 168B) 72 horas desde el tratamiento de YDE-059 en células epiteliales corneales humanas.

Las figuras 169A y 169B son diagramas que muestran la tasa de crecimiento celular después de (Figura 169A) 48 horas o (Figura 169B) 72 horas desde el tratamiento de YDE-060 en células epiteliales corneales humanas.

15 Las figuras 170A y 170B son diagramas que muestran la tasa de crecimiento celular después de (Figura 170A) 48 horas o (Figura 170B) 72 horas desde el tratamiento de YDE-072 en células epiteliales corneales humanas.

Las figuras 171A y 171B son diagramas que muestran la tasa de crecimiento celular después de (Figura 171A) 48 horas o (Figura 171B) 72 horas desde el tratamiento de YDE-073 en células epiteliales corneales humanas.

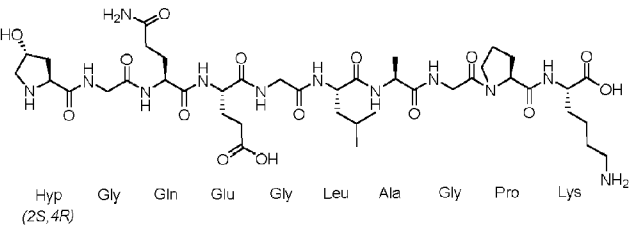
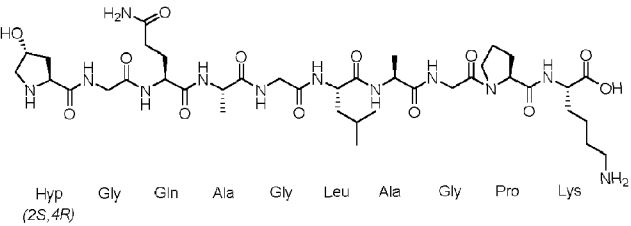
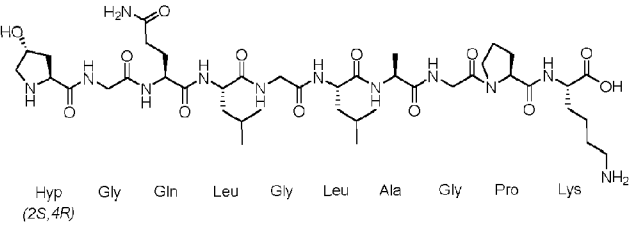
Las figuras 172A y 172B son diagramas que muestran la tasa de crecimiento celular después de (Figura 172A) 48 horas o (Figura 172B) 72 horas desde el tratamiento de YDE-074 en células epiteliales corneales humanas.

20 Las figuras 173A y 173B son diagramas que muestran la tasa de crecimiento celular después de (Figura 173A) 48 horas o (Figura 173B) 72 horas desde el tratamiento de YDE-075 en células epiteliales corneales humanas.

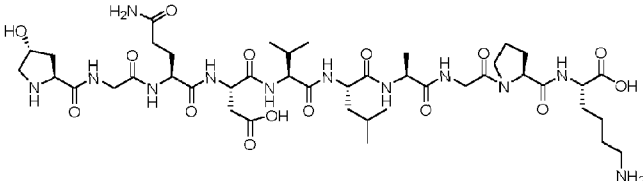
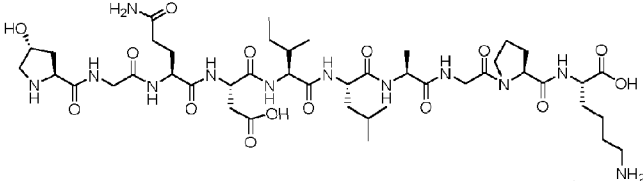
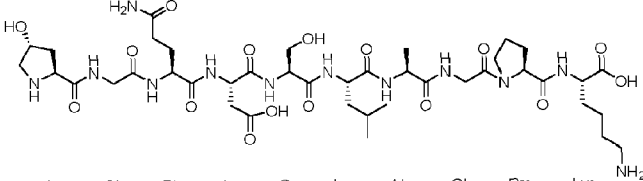
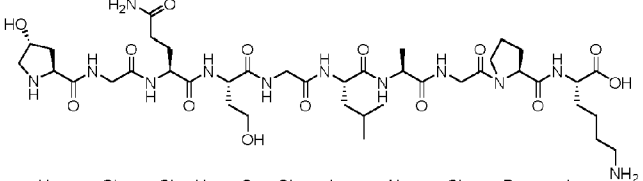
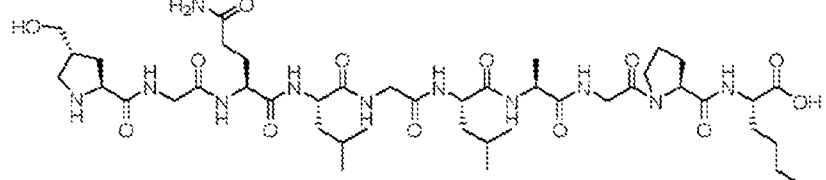
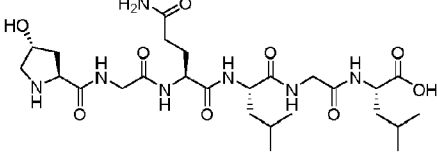
Descripción detallada de la invención

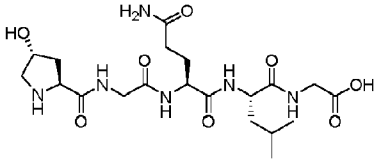
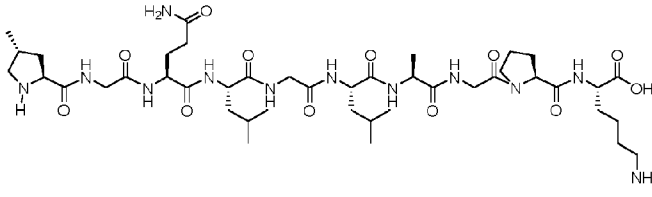
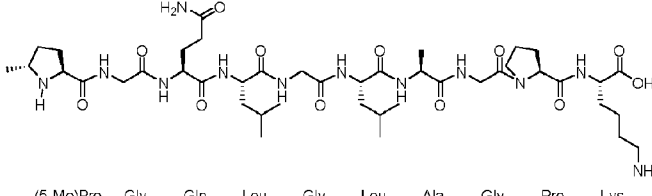
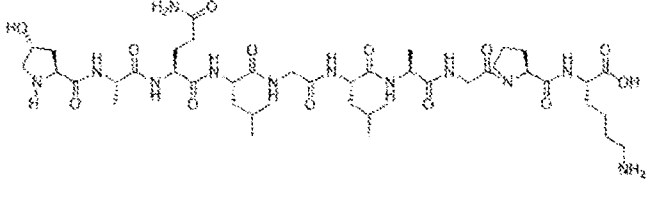
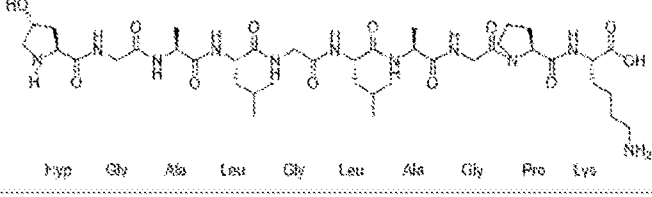
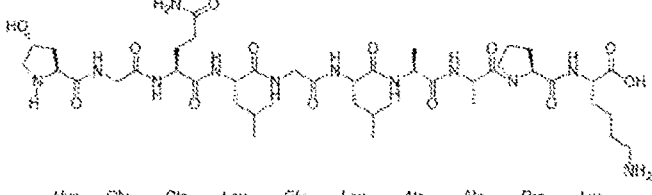
En lo sucesivo, la presente invención se describirá en detalle.

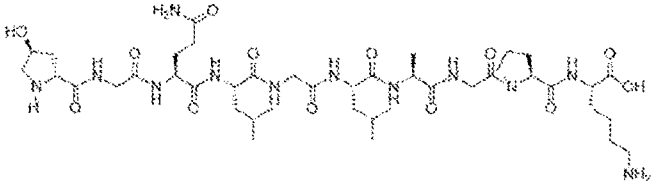
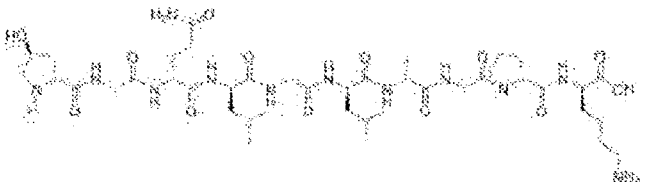
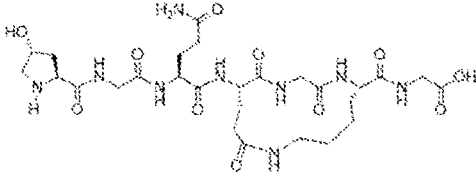
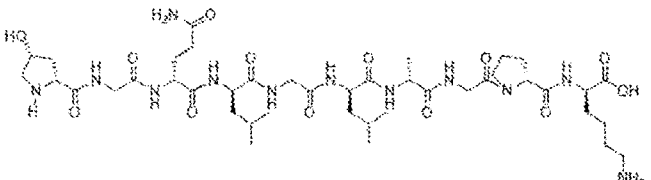
Un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de la siguiente tabla:

<p>YDE-001</p>	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Glu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub></p>
<p>YDE-008</p>	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub></p>
<p>YDE-011</p>	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub></p>

ES 2 982 308 T3

<p>YDE-015</p>	 <p>Hyp Gly Gln Asp Val Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub> (2S,4R)</p>
<p>YDE-016</p>	 <p>Hyp Gly Gln Asp Ile Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub> (2S,4R)</p>
<p>YDE-023</p>	 <p>Hyp Gly Gln Asp Ser Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub> (2S,4R)</p>
<p>YDE-026</p>	 <p>Hyp Gly Gln Homo-Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub> (2S,4R)</p>
<p>YDE-038</p>	 <p>(4-hidroxiMe)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub> (2S,4R)</p>
<p>YDE-042</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu (2S,4R)</p>

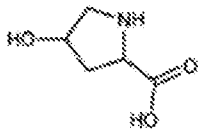
<p>YDE-043</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly (2S,4R)</p>
<p>YDE-044</p>	 <p>(4-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>
<p>YDE-045</p>	 <p>(5-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>
<p>YDE-048</p>	 <p>Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>
<p>YDE-049</p>	 <p>Hyp Gly Ala Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>
<p>YDE-054</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Ala Pro Lys</p>

<p>YDE-057</p>	 <p>Δ-Hyp(2R,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>
<p>YDE-058</p>	 <p>Δ-Hyp(2R,4R) Gly D-Gln D-Leu Gly D-Ala Gly D-Pro D-Lys</p>
<p>YDE-059</p>	 <p>Hyp Gly Gln Glu Gly Lys Gly</p>
<p>YDE-060</p>	 <p>Δ-Hyp(2R,4R) Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys</p>

El término "péptido" usado en la presente invención se refiere a un compuesto en el que dos o más aminoácidos están unidos por un enlace peptídico. Además, se clasifica en dipéptido, tripéptido, tetrapéptido y similares de acuerdo con el número de aminoácidos constituyentes. Un oligopéptido tiene aproximadamente 10 enlaces peptídicos o menos, y un polipéptido tiene una pluralidad de enlaces peptídicos. Además, un péptido en la presente invención incluye un péptido mutado en el que su residuo de aminoácido está sustituido.

El término "HyP" usado en la presente invención se refiere a un aminoácido llamado hidroxiprolina, en el que un grupo hidroxilo (-OH) está unido al átomo de carbono en la posición 4 de la prolina. HyP tiene una estructura de C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> y puede estar representada por la siguiente Fórmula 2.

Fórmula 2

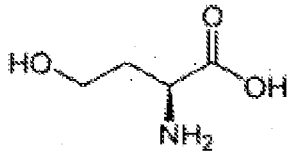


HyP puede incluir todos los isómeros. Además, HyP puede ser un isómero representado por la estereoquímica de "2S,4R" a menos que se especifique lo contrario.

El término "2S,4R" está representado por R y S que indican una configuración estereoquímica de una molécula quiral. Una molécula quiral típica tiene un centro quiral tal como un átomo de carbono asimétrico. Dado que el centro quiral tiene cuatro grupos sustituyentes diferentes (o átomos de sustitución), su prioridad se determina mediante un procedimiento predeterminado. Una vez que el orden de los cuatro sustituyentes está determinado por (1), (2), (3) y (4), el sustituyente de orden más bajo (4) se coloca más alejado de la dirección del ojo, y los sustituyentes restantes se ordenan desde el orden superior al inferior. R (o recto en latín, derecha) indica la disposición en la que la secuencia de (1) a (2) a (3) gira a la derecha. S (o siniestro, izquierda) indica la disposición en la que esta secuencia gira a la izquierda.

El término "homo-Ser" usado en la presente invención se llama homoserina y se refiere a un  $\alpha$ -aminoácido que tiene un grupo hidroxilo en la cadena lateral. Homo-Ser no es un aminoácido que constituye una proteína y es un presente intermedio en la biosíntesis de treonina y metionina en microorganismos y plantas. Homo-Ser puede tener la siguiente Fórmula 3.

Fórmula 3



Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar una enfermedad ocular, que comprende el compuesto o el péptido como ingrediente farmacéutico activo.

Específicamente, la enfermedad ocular puede seleccionarse del grupo que consiste en retinopatía, queratitis, degeneración macular seca, degeneración macular húmeda, síndrome del ojo seco, trastorno del epitelio queratoconjuntival, vitreorretinopatía proliferativa, retinopatía pigmentaria, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, retinopatía de inmadurez, retinopatía proliferativa, retinopatía isquémica, queratoconjuntivitis epidémica, queratitis atópica, queratitis límbica superior, queratitis pterigiónica sicca, queratoconjuntivitis filiténular, escleritis, rechazo de trasplante corneal, neovascularización coroidea, glaucoma neovascular, neuropatía óptica isquémica, fibroplasias retrolentales, mácula diabética, enfermedad neovascular del iris, eritrosis, miopía, síndrome de Von Hippel-Lindau, histoplasmosis ocular, oclusión de la vena central de la retina, síndrome de Sjogren y síndrome de Stevens-Johnson. Preferiblemente, la enfermedad ocular puede seleccionarse del grupo que consiste en retinopatía, queratitis, degeneración macular, síndrome del ojo seco y trastorno del epitelio queratoconjuntival.

El trastorno del epitelio queratoconjuntival puede deberse a cirugía posoperatoria, uso de drogas, traumatismos o lentes de contacto.

Específicamente, la composición para tratar una enfermedad ocular, que comprende el compuesto o el péptido como ingrediente farmacéutico activo, puede comprender además al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en un portador, un excipiente, un desintegrante, un edulcorante, un agente de recubrimiento, un agente de hinchamiento, un lubricante, un agente deslizante, un sabor, un antioxidante, un amortiguador, un bacteriostato, un diluyente, un dispersante, un tensioactivo y un aglutinante. Específicamente, una formulación para administración parenteral puede ser una solución acuosa esterilizada, una solución no acuosa, una suspensión, una emulsión, una preparación liofilizada, un supositorio o similares.

Todavía otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto o el péptido como se define en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad ocular.

La dosis del compuesto o el péptido puede ajustarse dependiendo de diversos factores como el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, los tipos y cantidades del ingrediente farmacéutico activo y otros ingredientes contenidos en la composición farmacéutica, el tipo de la formulación, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente, el tiempo y la ruta de administración, la duración del tratamiento y los medicamentos usados simultáneamente.

Sin embargo, para el efecto deseado, la cantidad efectiva del compuesto o el péptido contenido en la composición farmacéutica puede ser de 0.0001  $\mu\text{g}/\text{día}$  a 100  $\mu\text{g}/\text{día}$ . En tal caso, la administración puede llevarse a cabo una vez al día, o dividirse en varias dosis. Específicamente, la concentración del compuesto o el péptido contenido en la composición farmacéutica puede ser de 1000  $\mu\text{M}$  a 0.001  $\mu\text{M}$ . Además, la concentración del compuesto o el péptido contenido en la composición farmacéutica puede ser de 100  $\mu\text{M}$  a 0.005  $\mu\text{M}$  o de 50  $\mu\text{M}$  a 0.02  $\mu\text{M}$ .

Además, si es necesario, la concentración del compuesto o el péptido contenido en la composición farmacéutica puede ser de 30  $\mu\text{M}$  a 1  $\mu\text{M}$ . Además, la concentración del compuesto o el péptido contenido en la composición farmacéutica puede ser de 0.01  $\mu\text{M}$  a 1  $\mu\text{M}$ .

Además, el sujeto puede ser un mamífero, particularmente un ser humano. La ruta de administración puede ser seleccionada apropiadamente por una persona experta en la técnica en consideración del método de administración, el volumen y la viscosidad del fluido corporal, y similares. Específicamente, la administración puede llevarse a cabo a través de cualquier ruta seleccionada del grupo que consiste en una aplicación intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intramuscular, intraesternal, percutánea, intranasal, inhalación, tópica, rectal, oral, intraocular e intradérmica. En particular, se puede aplicar preferiblemente al ojo para usar como una gota para los ojos.

5

En lo sucesivo, la presente invención se explica con más detalle mediante los siguientes ejemplos de trabajo. Sin embargo, los siguientes ejemplos de trabajo pretenden ilustrar adicionalmente la presente invención. El alcance de la presente invención no está limitado por ello.

10

Ejemplo de trabajo 1: preparación de derivados de YDE

Se llevó a cabo un análisis de proteínas de la matriz extracelular derivada de condrocitos animales en el grupo de Baek del Centro de Espectrometría de Masa Biomédica (Diatech Korea Co., Ltd., Seúl, Corea). La Prolina-GQDGLAGPK (P-GQDGLAGPK), que es parte de la secuencia de aminoácidos de la proteína  $\alpha 1$  de colágeno tipo II, se obtuvo a través del análisis de proteínas anterior. Los péptidos YDE-001 a YDE-075 fueron sintetizados por ANYGEN (Gwangju, Corea) sustituyendo una parte del péptido anterior (Figura 1 y Tabla 11).

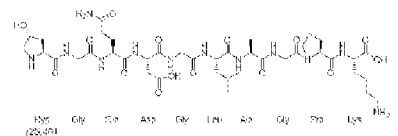
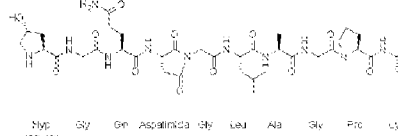
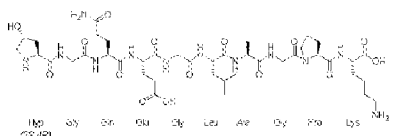
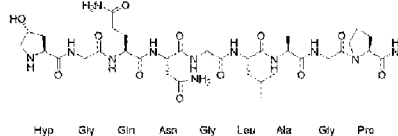
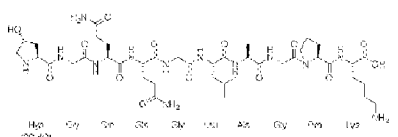
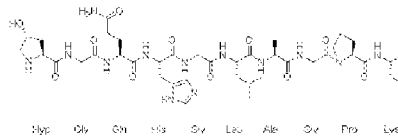
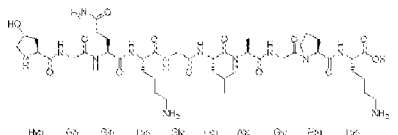
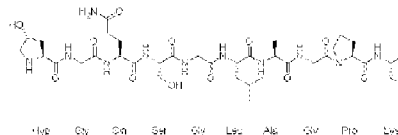
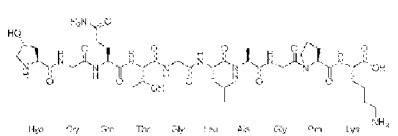
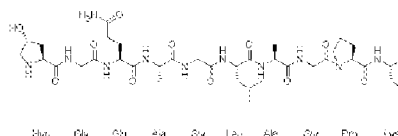
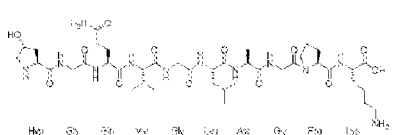
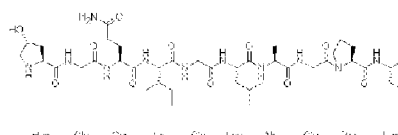
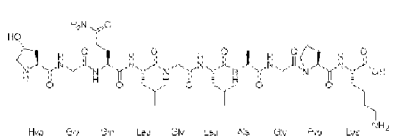
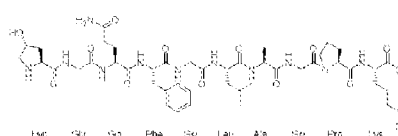
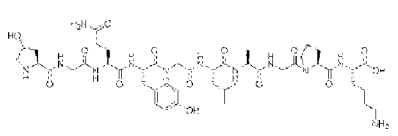
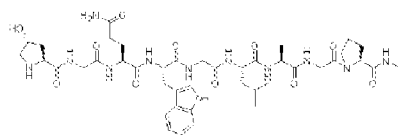
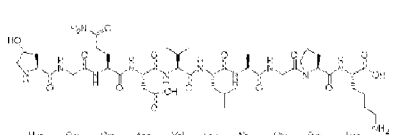
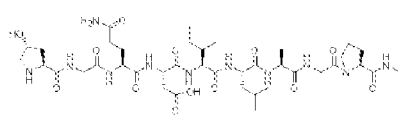
15

El proceso para sintetizar los péptidos YDE-001 a YDE-075 y el procedimiento de purificación de los mismos realizados por ANYGEN se representan en las figuras 2 y 3.

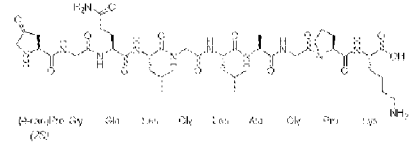
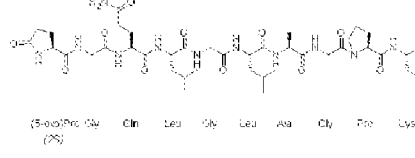
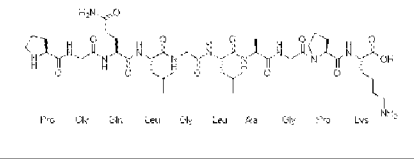
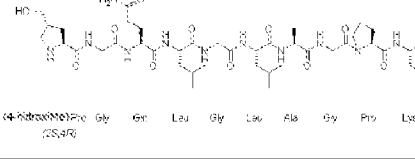
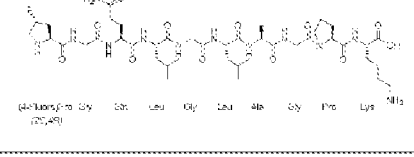
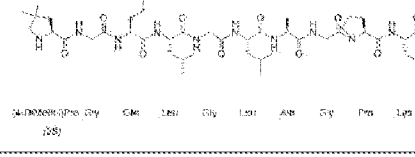
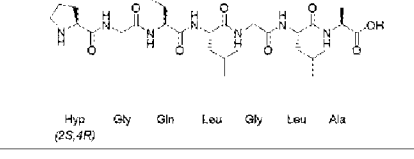
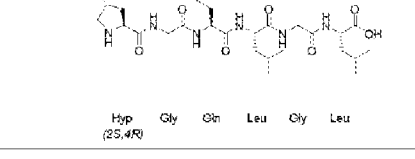
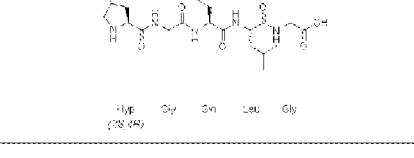
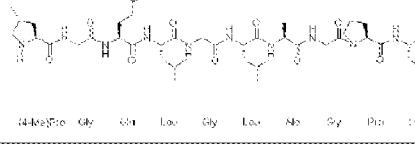
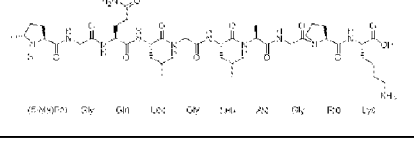
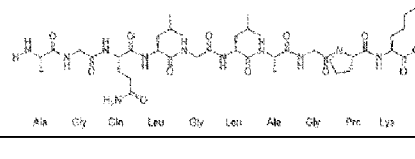
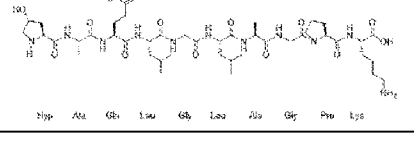
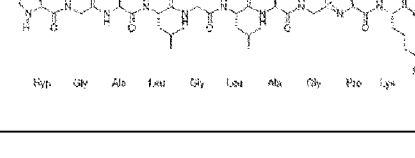
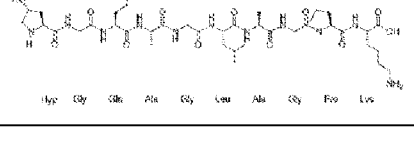
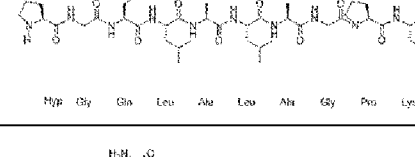
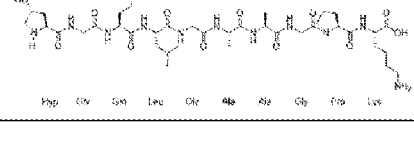
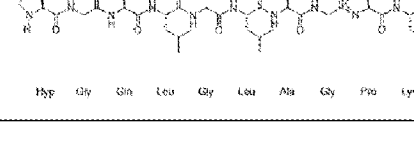
Los compuestos marcados con un asterisco (\*) se incluyen únicamente con fines de referencia.

20

Tabla 11

No.	Estructura de compuesto	No.	Estructura de compuesto
YY-101*	 Hyp Gly Gln Asp Gly Lys Ala Gly Pro Lys	YY-102*	 Hyp Gly Gln Asparagina Gly Leu Ala Gly Pro Lys
YDE-001	 Hyp Gly Gln Glu Gly Leu Ala Gly Pro Lys	YDE-002*	 Hyp Gly Gln Asn Gly Leu Ala Gly Pro Lys
YDE-003*	 Hyp Gly Gln Glu Gly Leu Ala Gly Pro Lys	YDE-004*	 Hyp Gly Gln His Gly Leu Ala Gly Pro Lys
YDE-005*	 Hyp Gly Gln Lys Gly Leu Ala Gly Pro Lys	YDE-006*	 Hyp Gly Gln Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys
YDE-007*	 Hyp Gly Gln Thr Gly Leu Ala Gly Pro Lys	YDE-008	 Hyp Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys
YDE-009*	 Hyp Gly Gln Val Gly Leu Ala Gly Pro Lys	YDE-010*	 Hyp Gly Gln Ile Gly Leu Ala Gly Pro Lys
YDE-011	 Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys	YDE-012*	 Hyp Gly Gln Phe Gly Leu Ala Gly Pro Lys
YDE-013*	 Hyp Gly Gln Tyr Gly Leu Ala Gly Pro Lys	YDE-014*	 Hyp Gly Gln Trip Gly Leu Ala Gly Pro Lys
YDE-015	 Hyp Gly Gln Asp Val Leu Ala Gly Pro Lys	YDE-016	 Hyp Gly Gln Asp Ile Leu Ala Gly Pro Lys



<p><b>YDE - 035*</b></p>  <p>(Hyp)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys-NH<sub>2</sub> (25)</p>	<p><b>YDE - 036*</b></p>  <p>(5-oxo)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys-NH<sub>2</sub> (26)</p>
<p><b>YDE - 037*</b></p>  <p>Pro-Gln-Gly-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys-NH<sub>2</sub> (27)</p>	<p><b>YDE -038</b></p>  <p>(4-Hydroxy)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys-NH<sub>2</sub> (25,4R)</p>
<p><b>YDE - 039*</b></p>  <p>(4-Hydroxy)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys-NH<sub>2</sub> (25,4R)</p>	<p><b>YDE - 040*</b></p>  <p>(4-Hydroxy)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys-NH<sub>2</sub> (25)</p>
<p><b>YDE - 041*</b></p>  <p>Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala (25,4R)</p>	<p><b>YDE -042</b></p>  <p>Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu (25,4R)</p>
<p><b>YDE -043</b></p>  <p>Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly (25,4R)</p>	<p><b>YDE -044</b></p>  <p>(4-Hydroxy)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys-NH<sub>2</sub> (25,4R)</p>
<p><b>YDE -045</b></p>  <p>(5-Hydroxy)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys-NH<sub>2</sub> (25)</p>	<p><b>YDE - 047*</b></p>  <p>Ala-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys-NH<sub>2</sub></p>
<p><b>YDE -048</b></p>  <p>Hyp-Ala-Gly-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys-NH<sub>2</sub></p>	<p><b>YDE -049</b></p>  <p>Hyp-Gln-Ala-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys-NH<sub>2</sub></p>
<p><b>YDE - 050*</b></p>  <p>Hyp-Gly-Gln-Ala-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys-NH<sub>2</sub></p>	<p><b>YDE - 051*</b></p>  <p>Hyp-Gly-Gln-Leu-Ala-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys-NH<sub>2</sub></p>
<p><b>YDE - 052*</b></p>  <p>Hyp-Gly-Gln-Leu-Gln-Ala-Ala-Gly-Pro-Lys-NH<sub>2</sub></p>	<p><b>YDE - 053*</b></p>  <p>Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys-NH<sub>2</sub></p>

YDE -054		YDE -055*	
YDE -056*		YDE -057	
YDE -058		YDE -059	
YDE -060		YDE -064*	
YDE -066*		YDE -072*	
YDE -073*		YDE -074*	
YDE -075*			

### Ejemplo experimental 1: análisis de derivados de YDE

Los derivados de YDE preparados en el Ejemplo de trabajo 1 se analizaron por HPLC. Como resultado, se confirmó que las puridades de YDE-001, YDE-002, YDE-003, YDE-004, YDE-005, YDE-006, YDE-007, YDE-008, YDE-009, YDE-010, YDE-011, YDE-012, YDE-013, YDE-014, YDE-015, YDE-016, YDE-017, YDE-018, YDE-019, YDE-020, YDE-021, YDE-022, YDE-023, YDE-024, YDE-025, YDE-026, YDE-027, YDE-028, YDE-029, YDE-030, YDE-031, YDE-032, YDE-033, YDE-034, YDE-035, YDE-036, YDE-037, YDE-038, YDE-039, YDE-040, YDE-041, YDE-042, YDE-043, YDE-044, YDE-045, YDE-047, YDE-048, YDE-049, YDE-050, YDE-051, YDE-052, YDE-053, YDE-054, YDE-055, YDE-056, YDE-057, YDE-058, YDE-059, YDE-060, YDE-064, YDE-066, YDE-072, YDE-073, YDE-074, y YDE-075 sintetizados eran de 99.7%, 99.7%, 99.7%, 99.7%, 99.5%, 98.9%, 98.0%, 98.8%, 98.1%, 99.0%, 98.3%, 98.9%, 98.7%, 98.5%, 99.1%, 99.4%, 98.0%, 99.6%, 99.6%, 99.2%, 98.1%, 98.3%, 96.1%, 98.9%, 95.1%, 98.6%, 96.9%, 99.5%, 98.0%, 98.1%, 98.8%, 98.2%, 97.2%, 98.6%, 98.8%, 98.7%, 99.2%, 98.7%, 98.1%, 97.5%, 96.5%, 97.4%, 98.7%, 97.8%, 95.5%, 97.5%, 97.2%, 96.9%, 99.3%, 98.0%, 99.4%, 96.4%, 95.1%, 98.6%, 97.4%, 98.8%, 97.4%, 95.8%, 98.9%, 96.9%, 98.8%, 97.7%, 95.0%, 97.9%, and 96.3%, respectivamente (Figuras 4 a 68).

Además, los derivados de YDE preparados en el Ejemplo de trabajo 1 se analizaron por espectrometría de masas de iones. Como resultado, se confirmó que los pesos moleculares de YDE-001, YDE-002, YDE-003, YDE-004, YDE-005, YDE-006, YDE-007, YDE-008, YDE-009, YDE-010, YDE-011, YDE-012, YDE-013, YDE-014, YDE-015, YDE-016, YDE-017, YDE-018, YDE-019, YDE-020, YDE-021, YDE-022, YDE-023, YDE-024, YDE-025, YDE-026, YDE-027, YDE-028, YDE-029, YDE-030, YDE-031, YDE-032, YDE-033, YDE-034, YDE-035, YDE-036, YDE-037, YDE-038, YDE-039, YDE-040, YDE-041, YDE-042, YDE-043, YDE-044, YDE-045, YDE-047, YDE-048, YDE-049, YDE-050, YDE-051, YDE-052, YDE-053, YDE-054, YDE-055, YDE-056, YDE-057, YDE-058, YDE-059, YDE-060, YDE-064, YDE-066, YDE-072, YDE-073, YDE-074, y YDE-075 sintetizados eran de 969.6, 954.8, 967.7, 977.1, 968.1, 926.9, 941.1, 910.7, 939.7, 953.0, 953.7, 987.8, 1003.8, 1025.9, 996.7, 1011.0, 1011.4, 968.7, 1044.4, 1061.4, 1084.5, 1035.0, 984.9, 999.1, 969.7, 942.0, 937.6, 967.3, 988.1, 960.6, 954.2, 991.1, 954.4, 990.7, 950.9, 937.6, 968.1, 955.4, 966.0, 709.3, 622.2, 486.8, 951.3, 951.3, 911.4, 967.5, 896.5, 911.0, 967.3, 911.2, 953.2, 967.2, 927.4, 896.4, 952.8, 953.4, 670.1, 953.3, 599.7, 486.5, 966.1, 895.8, 909.1, y 486.4, respectivamente (Figuras 69 a 133).

Ejemplo experimental 2: Evaluación del efecto de protección ocular sobre el síndrome del ojo seco por los derivados de YDE

Ejemplo Experimental 2.1: Preparación de ratas con síndrome de ojo seco

Con el fin de evaluar el efecto de protección ocular en el síndrome del ojo seco por YDE-001 a YDE-028 preparado en el Ejemplo de trabajo 1, se adaptaron un total de 320 ratas macho tipo Sprague-Dawley (OrientBio, Seungnam, Corea) durante 7 días. Posteriormente, se indujo el síndrome del ojo seco en 264 ratas de prueba mediante escisión extraorbital de la glándula lagrimal (en adelante, ELGE). Ocho ratas de prueba sin anomalía ocular fueron sometidas a una operación simulada como grupo de control.

Las ratas se anestesiaron sistemáticamente inhalando un gas mixto de 2% a 3% de isoflurano (Hana Pharm. Co., Hwasung, Corea), 70% de N<sub>2</sub>O y 28.6% de O<sub>2</sub> usando una máquina de anestesia para roedores (Surgivet, Waukesha, Wis., EE.UU.) y un ventilador (Modelo 687, Harvard Apparatus, Cambridge, Reino Unido). Posteriormente, la glándula lagrimal extraorbital ubicada en el área subdérmica por encima del músculo masetero y debajo del nervio óptico se extirpó a través de una incisión transversal de un tamaño de 10 mm en la parte anterior del trago del oído izquierdo. La piel fue suturada por un método general. El tiempo de operación ELGE no excedió los 5 minutos para cada rata. Después de 6 días después de la operación ELGE, se llevó a cabo la confirmación a través de la prueba de Schirmer midiendo la cantidad de secreción lagrimal si se había inducido el síndrome del ojo seco. Mientras tanto, se comprobó la presencia y ubicación de la glándula lagrimal extraorbital a través de una incisión en la piel de cada rata del grupo de control con la operación simulada, y luego se suturó la piel sin extirparla (Figura 134).

El peso promedio del grupo de prueba ELGE medido antes de la operación ELGE fue de 241.59 ± 13.56 g, y el peso promedio medido después de 6 días de la operación ELGE fue de 297.38 ± 34.02 g. El peso promedio del grupo de control medido antes de la operación simulada fue de 240.13 ± 25.63 g, y el peso promedio medido después de 6 días de la operación simulada fue de 297.38 ± 34.02 g (Figura 135).

La cantidad promedio de secreción lagrimal del grupo control fue 8.34 ± 0.73 mm<sup>3</sup>, y la cantidad promedio de secreción lagrimal del grupo de prueba ELGE fue 3.55 ± 0.70 mm<sup>3</sup>. Se seleccionaron 8 ratas por grupo y un total de 32 grupos en función de la cantidad promedio de secreción lagrimal.

Como fármaco de referencia, se usó diquafosol sódico al 3% (Santen, Tokio, Japón; en adelante, DS), que actualmente se encuentra en el mercado.

Las presentes pruebas en animales se realizaron con la aprobación previa del Comité de Ética Experimental Animal de la Universidad Daegu Haany (Aprobación No. DHU2017-003, 12 de enero de 2017). Se hizo que todos los animales de prueba ayunaran durante 18 horas antes de la operación ELGE y el sacrificio final, excepto para alimentar el agua.

Los 32 grupos se resumen en la Tabla 12.

Tabla 12

Clasificación grupal	32 grupos en total; 8 ratas por grupo
Grupo de control simulado	Grupo administrado con solución salina fisiológica después de la operación simulada
Grupo de control ELGE	Grupo administrado con solución salina fisiológica después de la operación ELGE

## ES 2 982 308 T3

Referencia	Grupo administrado con DS después de la operación ELGE
YY-102	Grupo administrado con una solución de YY-102 al 0.3% después de la operación ELGE
serie YDE	Grupo administrado con cualquiera de 0.3% de YDE-01 a soluciones YDE-28 (28 grupos en total)

Además, para evaluar el efecto de protección ocular en el síndrome del ojo seco por YDE-029 a YDE-043 preparado en el Ejemplo de trabajo 1, se adaptaron un total de 200 ratas macho tipo Sprague-Dawley (OrientBio, Seungnam, Corea) para 7 días. Se indujo el síndrome del ojo seco en 165 ratas de prueba a través del ELGE. Ocho ratas de prueba sin la anomalía del ojo fueron sometidas a la operación simulada como grupo de control. El ELGE se llevó a cabo como se describió anteriormente.

El peso promedio del grupo de prueba ELGE medido antes de la operación ELGE fue de  $264.09 \pm 11.53$  g, y el peso promedio medido después de 6 días de la operación ELGE fue de  $316.13 \pm 15.77$  g. El peso promedio del grupo de control medido antes de la operación simulada fue de  $263.50 \pm 9.24$  g, y el peso promedio medido después de 6 días desde la operación simulada fue de  $315.25 \pm 10.85$  g (Figura 136).

La cantidad promedio de secreción lagrimal del grupo de control fue de  $10.90 \pm 1.69$  mm<sup>3</sup>, y la cantidad promedio de secreción lagrimal del grupo de prueba ELGE fue de  $4.83 \pm 0.99$  mm<sup>3</sup>. Se seleccionaron 8 ratas por grupo y un total de 20 grupos en función de la cantidad promedio de secreción lagrimal.

Como medicamento de referencia, se usó el 3% DS, que actualmente se encuentra en el mercado.

Las presentes pruebas con animales se realizaron con la aprobación previa del Comité de Ética Experimental Animal de la Universidad Daegu Haany (Aprobación No. DHU2017-050, 08 de junio de 2017). Se hizo que todos los animales de prueba ayunaran durante 18 horas antes de la operación ELGE y el sacrificio final, excepto para alimentar el agua.

Los 20 grupos se resumieron en la Tabla 13.

Tabla 13

Clasificación grupal	20 grupos en total; 8 ratas por grupo
Grupo de control simulado	Grupo administrado con solución salina fisiológica después de la operación simulada
Grupo de control ELGE	Grupo administrado con solución salina fisiológica después de la operación ELGE
Referencia	Grupo administrado con DS después de la operación ELGE
YY-101	Grupo administrado con una solución de YY-101 al 0.3% después de la operación ELGE
YY-102	Grupo administrado con una solución de YY-102 al 0.3% después de la operación ELGE
serie YDE	Grupo administrado con cualquiera de 0.3% de soluciones de YDE-01 a YDE-28 (15 grupos en total)

### Ejemplo Experimental 2.2: Administración de los derivados de YDE

Para YDE-001 a YDE-028, YY-102 y la serie 28 YDE se disolvieron en solución salina fisiológica a una concentración de 3 mg/ml y se administraron a una dosis de 5 µl/ojo a las 9:30 a.m. y 3:30 p.m. diariamente durante 14 días después de 7 días desde la operación ELGE por un total de 28 veces. La solución de DS se disolvió en solución salina fisiológica a una concentración de 30 mg/ml y se administró a una dosis de 5 µl/ojo dos veces al día durante 14 días después de 7 días desde la operación ELGE durante un total de 28 veces. Para el control simulado y los grupos de control ELGE, se aplicó la misma estimulación que la administración. Para evitar la sequedad ocular excesiva, se aplicó el mismo volumen de solución salina fisiológica de la misma

manera en lugar de las sustancias de prueba.

Además, para YDE-029 a YDE-043, YY-102 y la serie 15 YDE se disolvieron en solución salina fisiológica a una concentración de 3 mg/ml y se administraron a una dosis de 5 µl/ ojo a las 9:30 a.m. y 3:30 p.m. diariamente durante 14 días después de 7 días desde la operación ELGE por un total de 28 veces. La solución de DS se disolvió en solución salina fisiológica a una concentración de 30 mg/ml y se administró a una dosis de 5 µl/ ojo dos veces al día durante 14 días después de 7 días desde la operación ELGE durante un total de 28 veces. Para el control simulado y los grupos de control ELGE, se aplicó la misma estimulación que la administración. Para evitar la sequedad ocular excesiva, se aplicó el mismo volumen de solución salina fisiológica de la misma manera en lugar de las sustancias de prueba (Figura 137).

10 Ejemplo de prueba 2.3: Confirmación de los cambios en la cantidad de secreción lagrimal por los derivados YDE

15 Después de 6 días de la cirugía ELGE, los cambios en la cantidad de secreción lagrimal se midieron el día 7 y el día 14 después de la administración de YDE-001 a YDE-043. La cantidad de secreción lagrimal se midió por la disminución en la distancia de recorrido de las lágrimas absorbidas por el papel de cloruro de cobalto en un tamaño de 1 x 15 mm (Toyo Roshi Kaisha, Japón).

El papel de cloruro de cobalto se colocó en el canto lateral de una rata durante 60 segundos para absorber las lágrimas (Figura 139). La longitud del área absorbida desde la esquina del papel de cloruro de cobalto se midió con un calibrador digital electrónico (Mytutoyo, Tokio, Japón) (Figura 138).

20 La figura 139 muestra los resultados de la prueba, en la que A es para el grupo de control simulado, B es para el grupo de control ELGE, C es para el grupo de referencia DS, D es para el grupo administrado YY-102 y E a AF son para los grupos administrados YDE-001 a YDE-028 en orden.

25 Como resultado, se confirmó que la cantidad de secreción lagrimal disminuyó después de 6 días desde la operación ELGE en los días 7 y 14 después de la aplicación de solución salina fisiológica en el grupo control ELGE en comparación con el grupo control simulado. En los grupos tratados con derivados de YDE y el grupo de referencia DS, la cantidad de secreción lagrimal se incrementó en comparación con el grupo de control ELGE, excepto en los grupos tratados con una solución al 0.3% de YDE-9, YDE-10, YDE-17, YDE-19, YDE-20, YDE-21, YDE-22, YDE-25, YDE-27 e YDE-28, que no mostraron cambios significativos en la cantidad de secreción lagrimal después de la administración de la misma durante 14 días. Especialmente, la cantidad de secreción lagrimal se incrementó en más del 20% en los grupos tratados con una solución al 0.3% de YDE-15, YDE-11, YDE-08, YDE-26, YDE-16, YDE-01, YDE- 23, y YY-102 en comparación con el grupo de referencia DS.

Las cantidades específicas de secreción lagrimal se muestran en la figura 140 y la tabla 14.

Tabla 14

No.	Volúmenes lagrimales (mm <sup>3</sup> )	
	Día 7	Día 14
YY-101	7.66±0.61	6.00±0.69
YY-102	4.59±1.43	5.77±1.99
YDE-001	4.88±1.62	5.92±2.19
YDE-002	3.84±1.16	5.01±1.67
YDE-003	4.13±1.76	4.88±1.57
YDE-004	3.42±1.06	5.19±1.84
YDE-005	3.85±0.93	5.08±1.91
YDE-006	3.44±1.69	5.35±1.68
YDE-007	3.91±1.28	5.45±1.26
YDE-008	4.57±1.25	6.10±2.36
YDE-009	3.76±1.21	4.54±1.11

YDE-010	3.42±1.31	4.35±1.36
YDE-011	4.22±1.45	6.16±2.16
YDE-012	3.68±0.99	5.67±1.86
YDE-013	5.27±1.50	5.49±1.92
YDE-014	3.81±1.21	5.62±1.85
YDE-015	4.03±2.19	6.65±2.13
YDE-016	4.59±1.13	5.98±2.27
YDE-017	4.00±1.22	4.89±1.50
YDE-018	3.75±1.54	4.99±1.60
YDE-019	4.84±1.39	4.52±1.07
YDE-020	3.41±1.47	4.20±1.35
YDE-021	4.08±1.33	4.90±1.13
YDE-022	3.19±0.67	4.10±0.95
YDE-023	5.32±2.30	5.78±2.23
YDE-024	3.85±1.30	5.72±1.36
YDE-025	3.21±0.72	4.72±2.19
YDE-026	4.32±1.47	6.01±1.83
YDE-027	2.82±0.86	3.95±1.52
YDE-028	4.04±0.99	4.73±1.18

La figura 141 muestra los resultados de la prueba, en la que A es para el grupo de control simulado, B es para el grupo de control ELGE, C es para el grupo de referencia DS, D es para el grupo administrado YY-102 y E a S son para los grupos administrados YDE-029 a YDE-043 en orden.

- 5 Como resultado, se confirmó que la cantidad de secreción lagrimal disminuyó después de 6 días desde la operación ELGE en los días 7 y 14 después de la aplicación de solución salina fisiológica en el grupo control ELGE en comparación con el grupo control simulado. En los grupos tratados con derivados YDE y el grupo de referencia DS, la cantidad de secreción lagrimal se incrementó en comparación con el grupo control ELGE, excepto en los grupos tratados con una solución al 0.3% de YDE-029, YDE-030, YDE-032, YDE-033, YDE-034, YDE-036 e YDE-41, que no mostraron cambios significativos en la cantidad de secreción lagrimal después de la administración de la misma durante 14 días. Especialmente, la cantidad de secreción lagrimal aumentó en más del 20% en los grupos tratados con una solución al 0.3% de YDE-040, YDE-043 e YDE-042 en orden en comparación con el grupo de referencia DS.

Las cantidades específicas de secreción lagrimal se muestran en la figura 142 y la Tabla 15.

15 Tabla 15

No.	Volúmenes lagrimales (mm <sup>3</sup> )	
	Día 7	Día 14
YY-101	5.36±0.68	6.25±0.68
YY-102	5.77±1.01	6.60±0.64
YDE-029	5.33±1.43	6.03±1.71
YDE-030	5.69±1.79	6.65±2.17

## ES 2 982 308 T3

YDE-031	5.63±1.97	5.91±0.85
YDE-032	5.58±0.80	5.03±0.93
YDE-033	4.99±1.20	4.54±1.16
YDE-034	6.16±1.01	6.43±1.86
YDE-035	4.96±0.96	6.25±0.79
YDE-036	4.95±1.05	5.13±1.03
YDE-037	4.98±0.66	5.80±0.90
YDE-039	6.04±1.01	6.44±1.96
YDE-040	5.77±1.05	8.63±1.53
YDE-041	5.01±1.26	6.25±2.15
YDE-042	6.30±1.08	7.97±1.48
YDE-043	5.90±1.06	8.16±1.42

### Ejemplo Experimental 2.4: Confirmación de los cambios en el daño corneal por los derivados YDE

Después de que YDE-001 a YDE-028 se administraron cada uno a los ojos 14 veces, se verificaron los cambios en la permeabilidad corneal.

- 5 Para medir la permeabilidad corneal, se inyectó intraperitonealmente a una dosis de 25 mg/kg de Zolethyl 50TM (Virbac Lab., Carros, Francia), un anestésico animal. Posteriormente, se aplicó solución salina que contenía una solución fluorescente al 1% (v/v) (sal de fluoresceína sódica, Tokyo Kasei Kogyo Co., Tokio, Japón) a los ojos a una dosis de 5 µl/ojo. Los ojos así tratados se cerraron y se fijaron con una cinta. Después de 1 hora, la solución fluorescente restante se eliminó usando un bastoncillo de algodón (Figura 142). Después de 12
- 10 horas a 24 horas, se midió la permeabilidad corneal usando una lámpara de tungsteno de luz azul y un biomicroscopio de mesa con lámpara de hendidura oftálmica (Modelo SM-70N; Takaci Seiko Co., Nakano, Japón) (Figura 143).

La figura 144 muestra los resultados de la prueba, en la que A es para el grupo de control simulado, B es para el grupo de control ELGE, C es para el grupo de referencia DS, D es para el grupo administrado YY-102 y E a AF son para los grupos administrados YDE-001 a YDE-028 en orden.

15

Como resultado, la permeabilidad del tinte fluorescente aumentó en el grupo de control ELGE en comparación con el grupo de control simulado. La permeabilidad del colorante fluorescente no disminuyó en los grupos tratados con una solución al 0.3% de YDE-10, YDE-20, YDE-22, YDE-25, YDE-27 e YDE-28 en comparación con el grupo de control ELGE al día 14 después de la administración. En los grupos

20 tratados con derivados de YDE y el grupo de referencia DS, la permeabilidad corneal del colorante fluorescente se redujo en comparación con el grupo de control ELGE, excepto en los grupos tratados con una solución al 0.3% de YDE-10, YDE-20, YDE-22, YDE-25, YDE-27 y YDE-28. Especialmente, la permeabilidad del colorante fluorescente disminuyó en más del 20% en los grupos tratados con una solución al 0.3% de YDE-15, YDE-11, YDE-08, YDE-26, YDE-16, YDE-01, YDE-23 e YY-102, en

25 comparación con el grupo de referencia DS.

Las permeabilidades específicas del tinte fluorescente se muestran en la figura 145 y la Tabla 16.

Tabla 16

No.	Permeabilidad de tinte fluorescente (%)
YY-101	27.53±5.62
YY-102	27.48±14.37
YDE-001	25.49±11.62
YDE-002	38.26±11.25

YDE-003	40.45±6.46
YDE-004	35.05±11.74
YDE-005	37.98±11.53
YDE-006	33.23±13.26
YDE-007	32.79±10.77
YDE-008	20.32±11.87
YDE-009	41.50±7.86
YDE-010	49.29±12.06
YDE-011	18.11±11.61
YDE-012	31.01±11.38
YDE-013	32.24±7.84
YDE-014	31.15±10.87
YDE-015	15.95±6.48
YDE-016	24.57±10.34
YDE-017	39.76±7.42
YDE-018	38.19±10.96
YDE-019	40.39±12.57
YDE-020	47.84±13.47
YDE-021	37.00±10.49
YDE-022	47.82±10.01
YDE-023	26.51±8.18
YDE-024	30.63±10.41
YDE-025	47.10±11.45
YDE-026	22.63±11.23
YDE-027	50.24±11.94
YDE-028	41.17±10.25

Además, YDE-029 a YDE-043 se administraron cada uno a los ojos 14 veces, y luego se verificaron los cambios en la permeabilidad corneal. La medición de la permeabilidad corneal se llevó a cabo de la misma manera que la descrita anteriormente (Figura 146).

5 Como resultado, la permeabilidad del tinte fluorescente aumentó en el grupo de control ELGE en comparación con el grupo de control simulado. La permeabilidad del colorante fluorescente no disminuyó en los grupos tratados con una solución al 0.3% de YDE-29, YDE-32, YDE-33, YDE-36 e YDE-41 en comparación con el grupo de control ELGE el día 14 después la administración. En los grupos tratados con derivados de YDE y el grupo de referencia DS, la permeabilidad corneal del tinte fluorescente se redujo en comparación con el grupo de control ELGE, excepto en los grupos tratados con una solución al 0.3% de YDE-29, YDE-32, YDE-33, YDE-36 y YDE-41. Especialmente, la permeabilidad del tinte fluorescente se redujo en más del 20% en los grupos 10 tratados con una solución al 0,3% de YDE-40, YDE-43 e YDE-42, en comparación con el grupo de referencia DS.

Las permeabilidades específicas del tinte fluorescente se muestran en la figura 147 y la Tabla 17.

Tabla 17

No.	Permeabilidad de tinte fluorescente (%)
YY-101	33.80±11.11
YY-102	27.89±7.10
YDE-029	63.45±11.57
YDE-030	30.60±13.61
YDE-031	33.35±11.01
YDE-032	58.90±19.81
YDE-033	60.55±21.22
YDE-034	32.17±12.94
YDE-035	27.62±6.51
YDE-036	57.87±22.91
YDE-037	36.30±9.75
YDE-039	29.94±11.40
YDE-040	18.33±9.41
YDE-041	46.38±26.65
YDE-042	20.72±11.37
YDE-043	19.04±7.36

## Ejemplo experimental 3: Evaluación de la estabilidad de los derivados de YDE

- 5 Para confirmar la estabilidad de cada sustancia de prueba en una solución acuosa, se disolvieron 10 mg de cada muestra en 1 ml de agua a una concentración de 1 mg/ml, que luego se cargó en un vial de vidrio, tapado con una tapa de goma, sellado con una tapa de aluminio y almacenado bajo condiciones de almacenamiento a largo plazo (25°C, 75% HR). La estabilidad de la sustancia de prueba se evaluó midiendo la cantidad de sustancias relacionadas en el momento de una semana, dos semanas, cuatro semanas, ocho semanas y doce semanas en condiciones de almacenamiento a largo plazo.
- 10 Como resultado, el 66.5% de las sustancias relacionadas se generó en YY-101 después de dos semanas. Por el contrario, de 1.1% a 30.6% de las sustancias relacionadas se generó en YDE-001 a YDE-028 después de 12 semanas. Las cantidades específicas se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18

No.	Cantidad de sustancias relacionadas (%; después de 12 semanas)
YY-101	66.51 (después de 2 semanas)
YDE-001	3.92
YDE-002	4.93
YDE-003	6.86
YDE-004	2.11
YDE-005	2.97
YDE-006	3.67
YDE-007	3.76
YDE-008	4.42
YDE-009	4.71
YDE-010	4.39
YDE-011	3.83
YDE-012	3.57

YDE-013	5.92
YDE-014	6.72
YDE-015	13.05
YDE-016	11.33
YDE-017	11.88
YDE-018	25.39
YDE-019	13.43
YDE-020	21.54
YDE-021	21.33
YDE-022	19.23
YDE-023	30.66
YDE-024	20.59
YDE-025	5.17
YDE-026	10.15
YDE-027	12.74
YDE-028	1.15

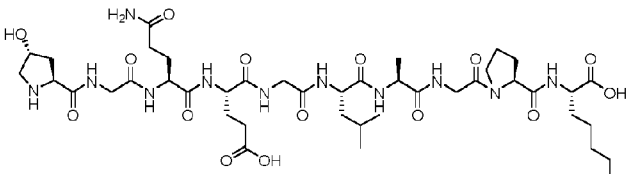
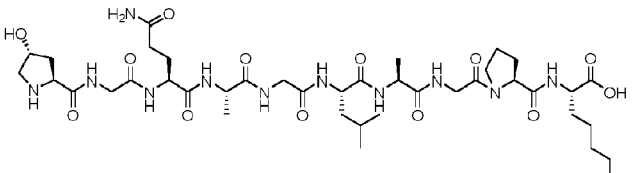
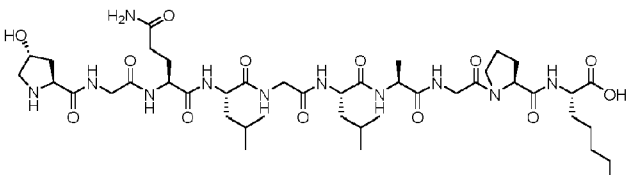
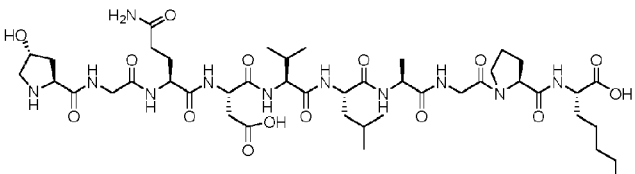
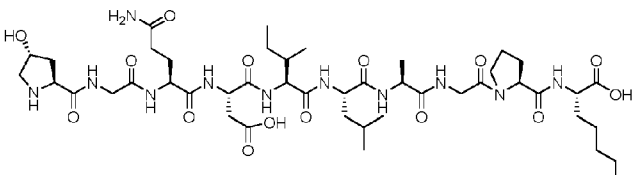
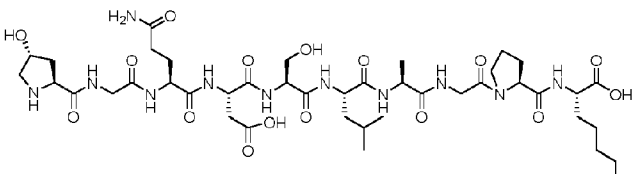
#### Ejemplo de prueba 4: Evaluación de la recuperación del daño corneal por los derivados YDE

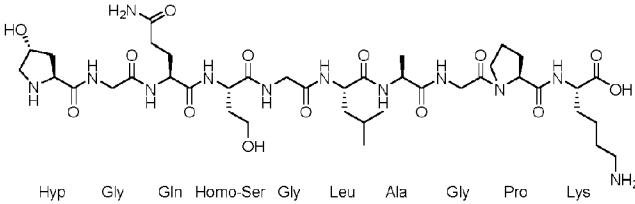
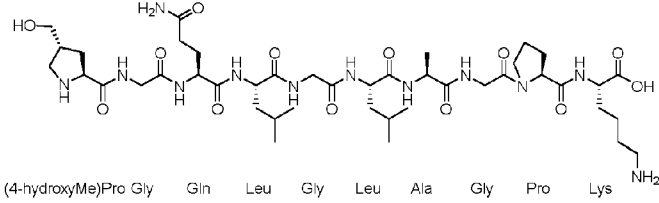
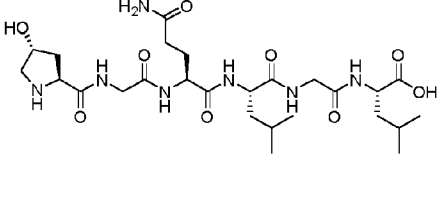
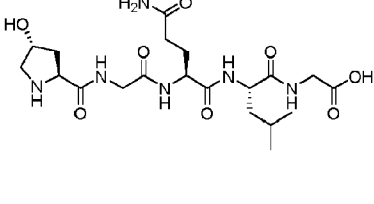
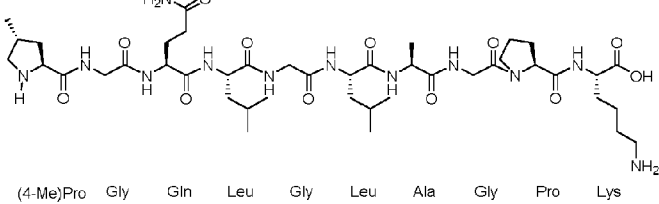
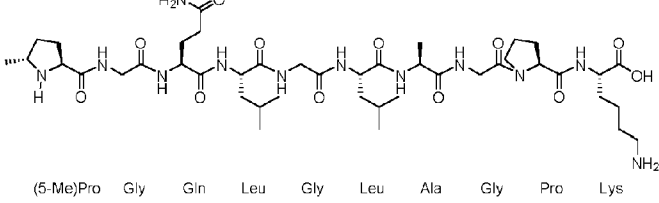
Para confirmar si los derivados de YDE podrían recuperar el daño corneal, se verificó la tasa de crecimiento celular de las células epiteliales corneales primarias humanas.

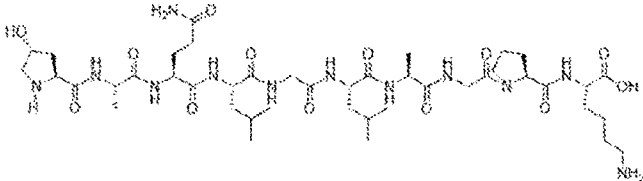
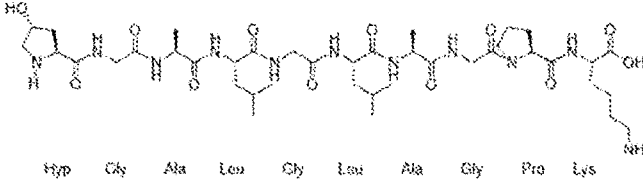
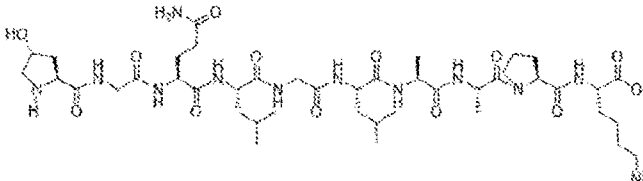
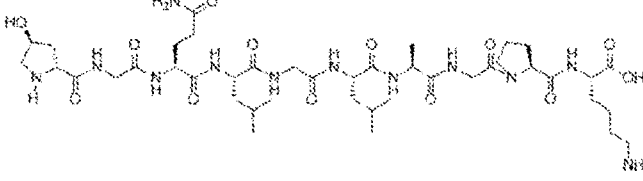
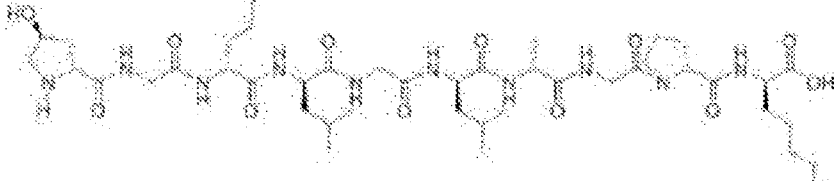
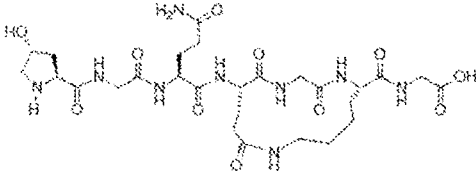
- 5 Específicamente, se sembraron células epiteliales corneales primarias (ATCC, ATCC PCS-700-010) en una placa de cultivo de 96 pocillos (Perkin Elmer, 6005680) que contenía el medio basal de células epiteliales corneales (ATCC, ATCC PCS-700-030) en el Kit de crecimiento de células epiteliales corneales (ATCC, ATCC PCS-700-040) en una cantidad de  $5 \times 10^3$  células por pocillo, que luego se cultivó durante 24 horas en condiciones de 37°C y 5% de CO<sub>2</sub>.
- 10 YDE-001 a YDE-075 se disolvieron cada uno en DMSO al 100% (Sigma, D2660) a una concentración de 10 mM, que luego se diluyó con DMSO al 100% a una concentración del compuesto de 6, 1.9, 0.6, 0.2, 0.06, 0.02, 0.006 y 0.002 mM. Se añadieron 20 µl del derivado de YDE diluido a una microplaca de 96 pocillos (Greiner Bio-One, 651201) que contenía 380 µl del Medio basal de células epiteliales corneales de modo que la concentración de DMSO se diluyó al 5%.
- 15 Después de 24 horas, se añadieron 20 µl de cada uno de los derivados de YDE diluidos en la microplaca de 96 pocillos a la placa de cultivo de 96 pocillos que contenía las células. Como grupo de control, se trató hEGF (Sigma, E9644) a la misma concentración que los derivados de YDE. Las células tratadas con los derivados YDE o hEGF se cultivaron durante 48 horas y 72 horas en condiciones de 37°C y 5% de CO<sub>2</sub> (Figuras 148 a 155).
- 20 Las células cultivadas se trataron con el reactivo luminiscente CellTiter-Glo (Promega, G7573) de acuerdo con las instrucciones del fabricante y reaccionaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, la señal fluorescente (o señal de luminiscencia) se verificó usando un lector de placas de etiquetas múltiples Envision 2014. Los valores medidos se normalizaron usando un control de vehículo (100% de proliferación celular).
- 25 Como resultado, la proliferación celular se observó a concentraciones de 0.3 µM o menos en YY-101, YY-102, YDE-011, YDE-038, YDE-042, YDE-043, YDE-044, YDE-045, YDE-049, YDE-054, YDE-057, YDE-058, YDE-059 y YDE-060. Especialmente, se mostró una alta tasa de proliferación celular en YY-102, YDE-011, YDE-045, YDE-057 e YDE-060 (Figuras 156A a 173B).

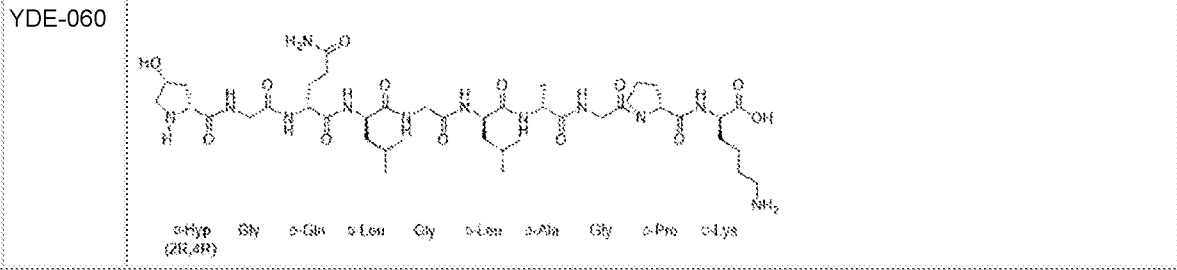
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de la siguiente tabla:

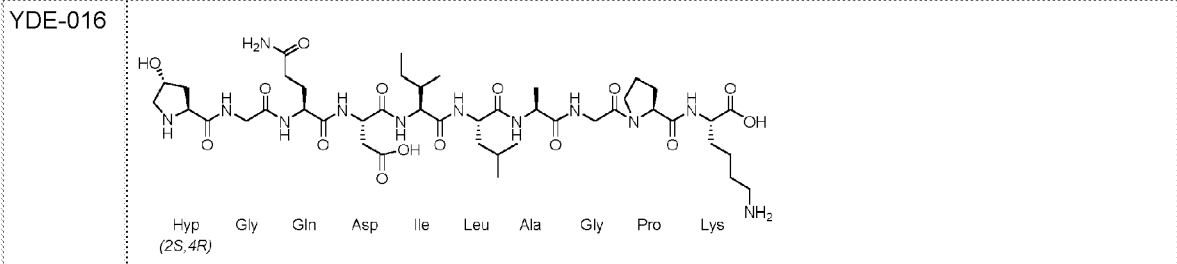
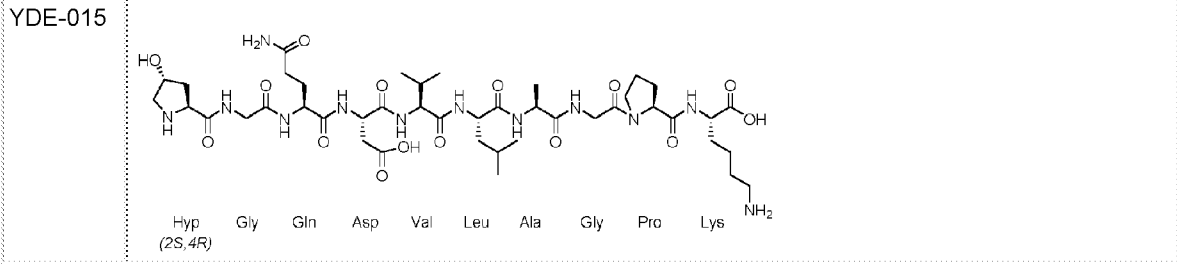
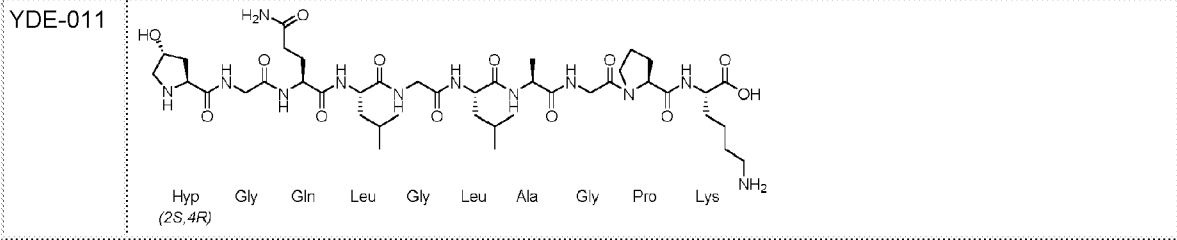
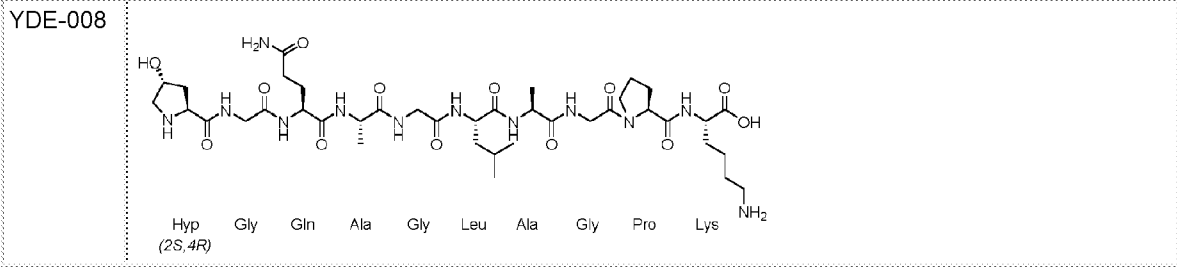
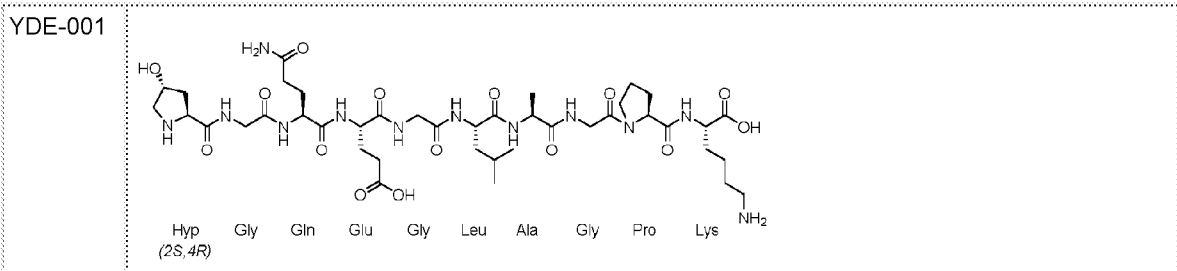
<p>YDE-001</p>	 <p>Hyp (2S,4R)</p> <p>Gly Gln Glu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub></p>
<p>YDE-008</p>	 <p>Hyp (2S,4R)</p> <p>Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub></p>
<p>YDE-011</p>	 <p>Hyp (2S,4R)</p> <p>Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub></p>
<p>YDE-015</p>	 <p>Hyp (2S,4R)</p> <p>Gly Gln Asp Val Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub></p>
<p>YDE-016</p>	 <p>Hyp (2S,4R)</p> <p>Gly Gln Asp Ile Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub></p>
<p>YDE-023</p>	 <p>Hyp (2S,4R)</p> <p>Gly Gln Asp Ser Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub></p>

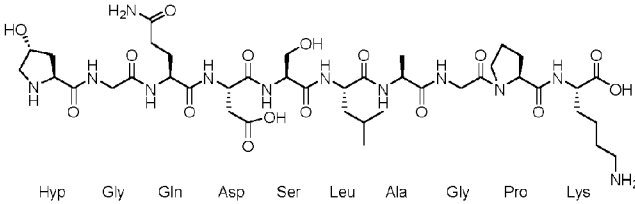
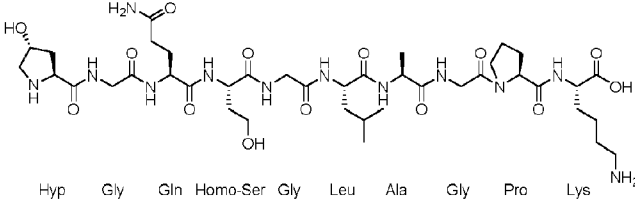
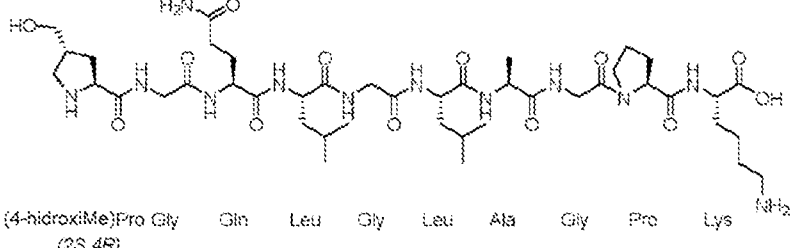
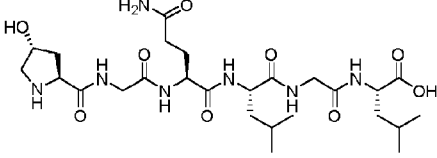
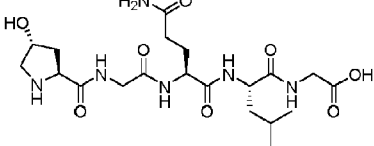
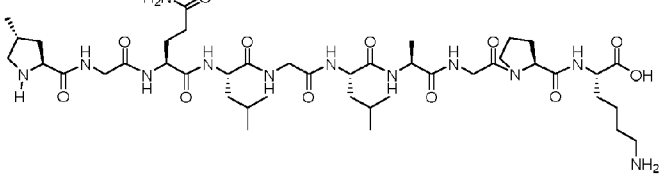
<p>YDE-026</p>	 <p>Hyp Gly Gln Homo-Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)</p>
<p>YDE-038</p>	 <p>(4-hydroxyMe)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)</p>
<p>YDE-042</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu (2S,4R)</p>
<p>YDE-043</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly (2S,4R)</p>
<p>YDE-044</p>	 <p>(4-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>
<p>YDE-045</p>	 <p>(5-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>

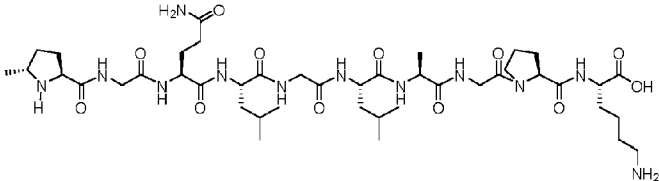
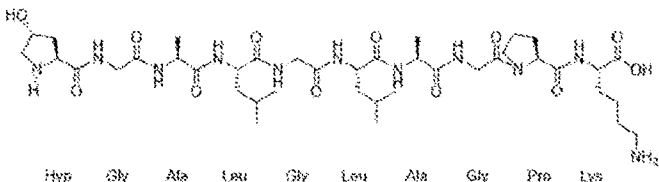
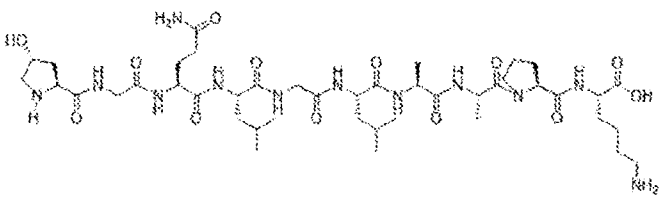
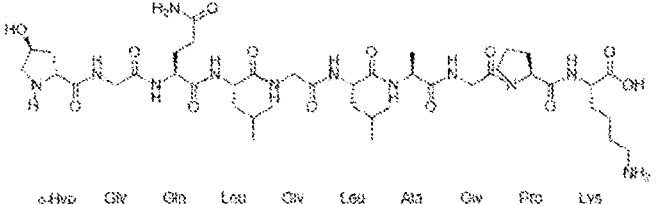
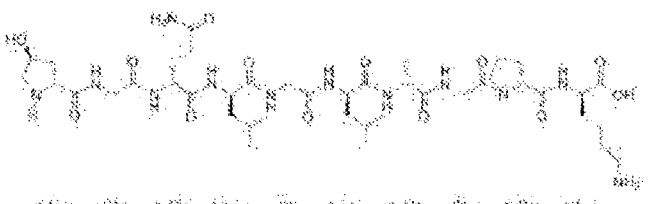
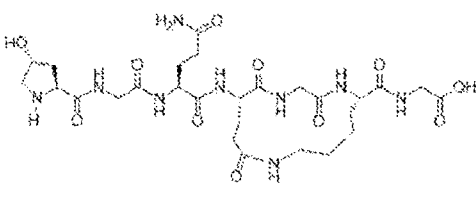
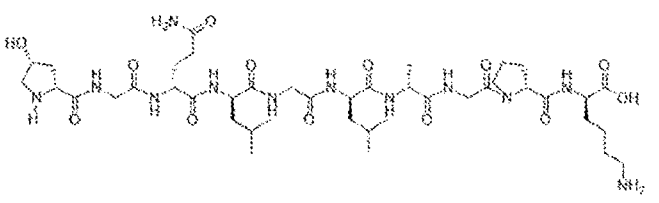
<p>YDE-048</p>	 <p>Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>
<p>YDE-049</p>	 <p>Hyp Gly Ala Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>
<p>YDE-054</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Ala Pro Lys</p>
<p>YDE-057</p>	 <p><math>\alpha</math>-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2R,4S)</p>
<p>YDE-058</p>	 <p><math>\alpha</math>-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys (2R,4S)</p>
<p>YDE-059</p>	 <p>Hyp Gly Gln Glu Gly Lys Gly</p>



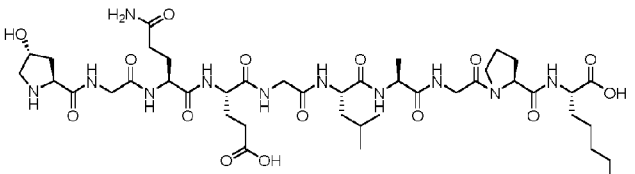
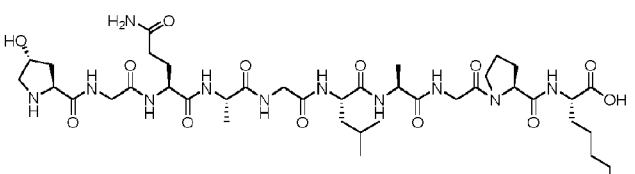
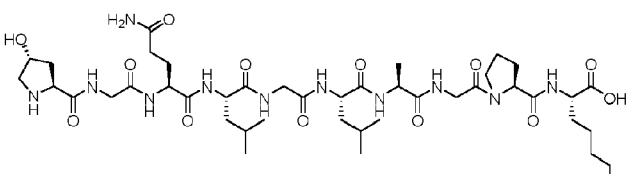
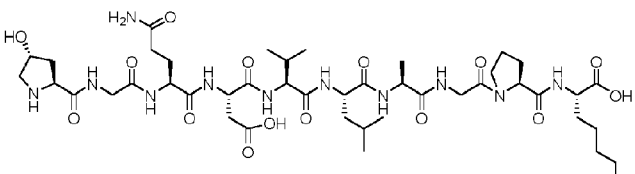
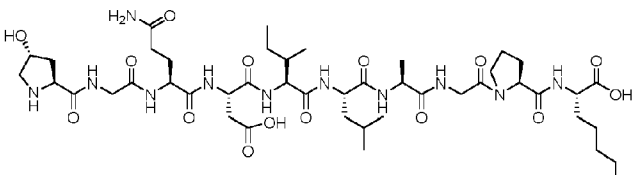
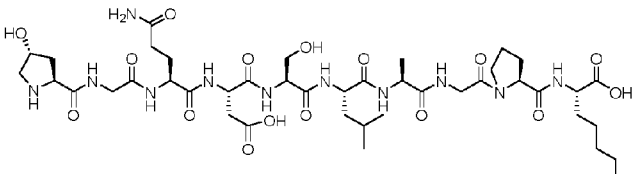
2. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de la siguiente tabla:

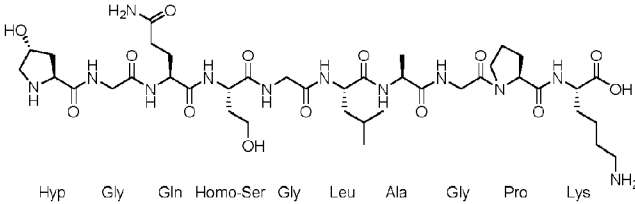
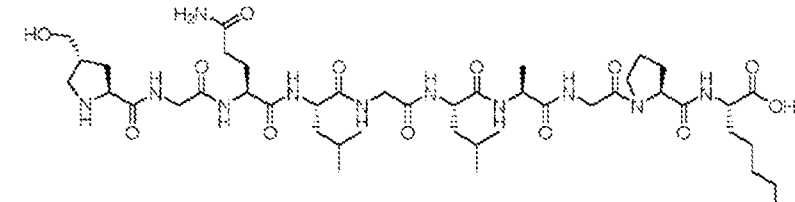
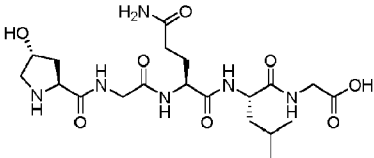
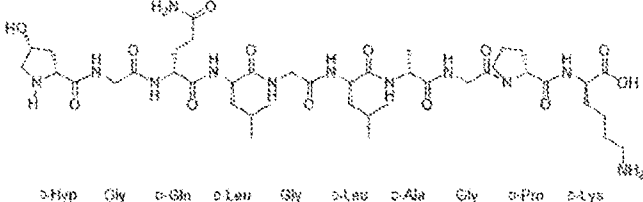


<p>YDE-023</p>	 <p>Hyp Gly Gln Asp Ser Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-026</p>	 <p>Hyp Gly Gln Homo-Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-038</p>	 <p>(4-hidroxi(Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-042</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-043</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-044</p>	 <p>(4-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>

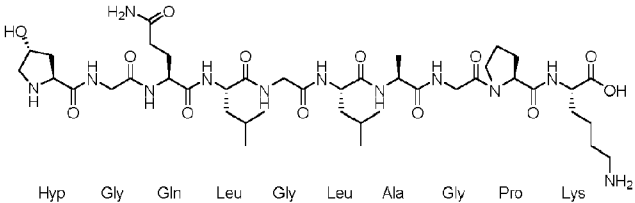
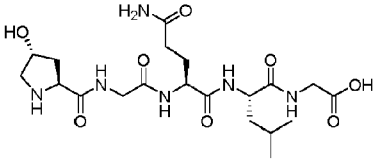
<p>YDE-045</p>	 <p>(5-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>
<p>YDE-049</p>	 <p>Hyp Gly Ala Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>
<p>YDE-054</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Ala Pro Lys</p>
<p>YDE-057</p>	 <p>D-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2R,4S)</p>
<p>YDE-058</p>	 <p>D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys (2R,4S)</p>
<p>YDE-059</p>	 <p>Hyp Gly Gln Gly Gly Lys Gly</p>
<p>YDE-060</p>	 <p>D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys (2R,4R)</p>

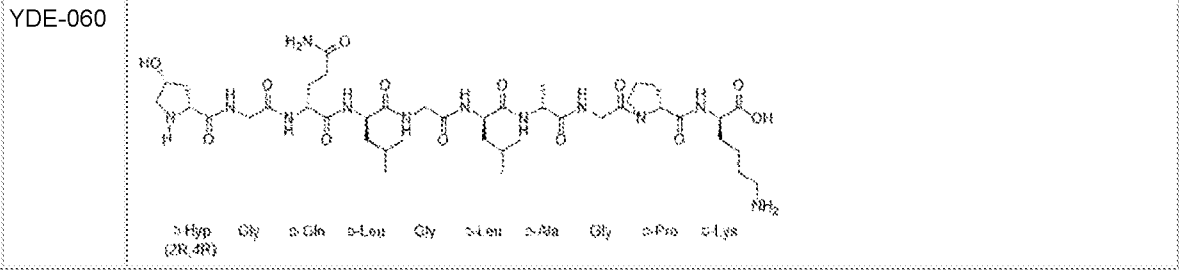
3. El compuesto de la reivindicación 2, seleccionado de la siguiente tabla:

<p>YDE-001</p>	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Glu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub></p>
<p>YDE-008</p>	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub></p>
<p>YDE-011</p>	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub></p>
<p>YDE-015</p>	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Val Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub></p>
<p>YDE-016</p>	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Ile Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub></p>
<p>YDE-023</p>	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Ser Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub></p>

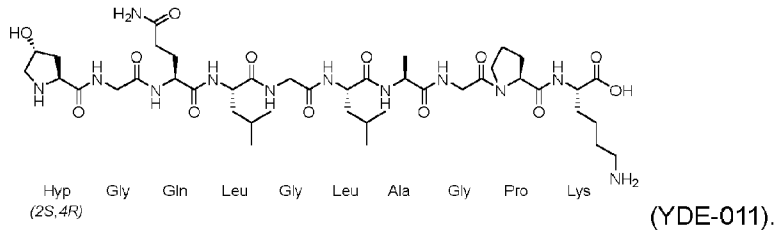
<p>YDE-026</p>	 <p>Hyp Gly Gln Homo-Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-038</p>	 <p>(4-hidroximetil)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-043</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-060</p>	 <p>D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys</p> <p>(2R,4R)</p>

4. El compuesto de la reivindicación 3, seleccionado de la siguiente tabla:

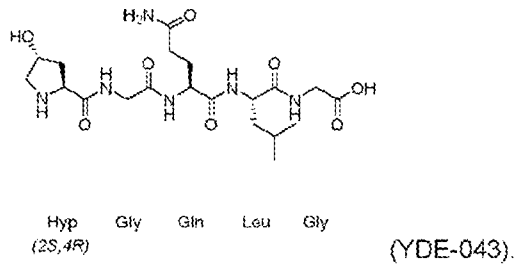
<p>YDE-011</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>
<p>YDE-043</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly</p> <p>(2S,4R)</p>



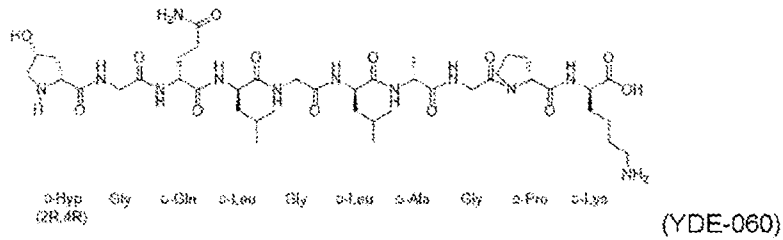
5. El compuesto de la reivindicación 4, que tiene la estructura:



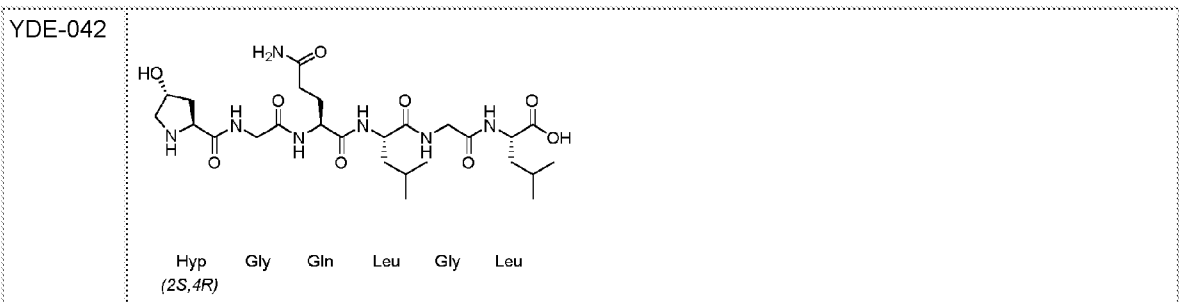
6. El compuesto de la reivindicación 4, que tiene la estructura:



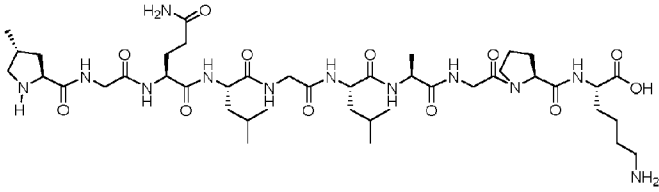
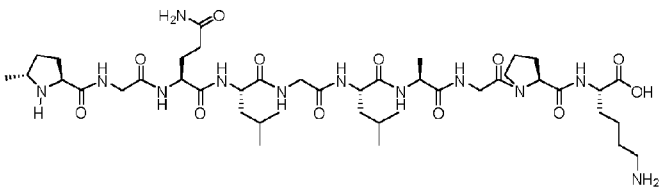
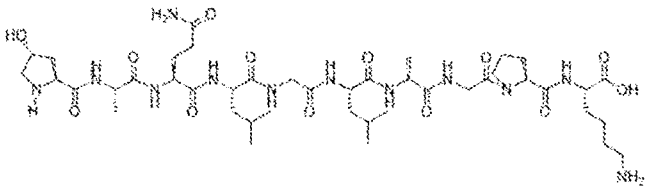
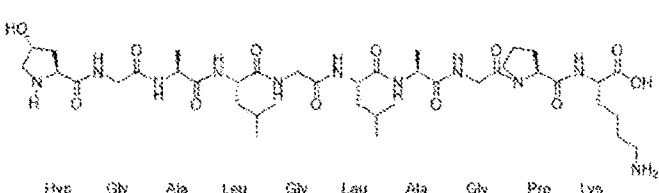
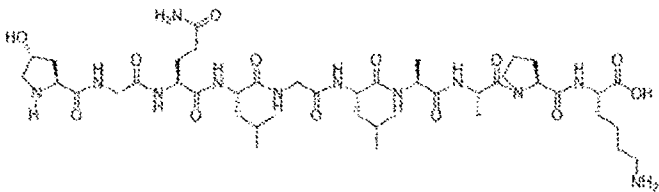
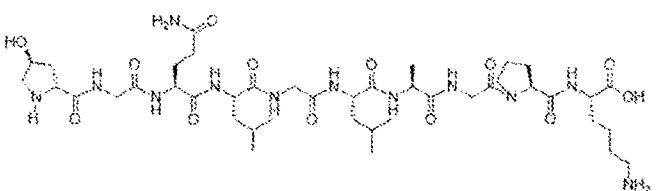
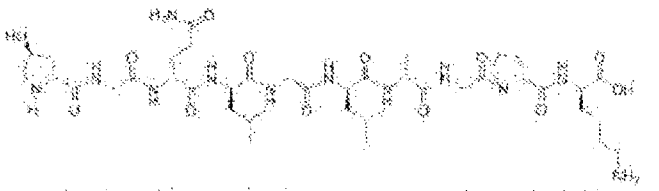
7. El compuesto de la reivindicación 4, que tiene la estructura:

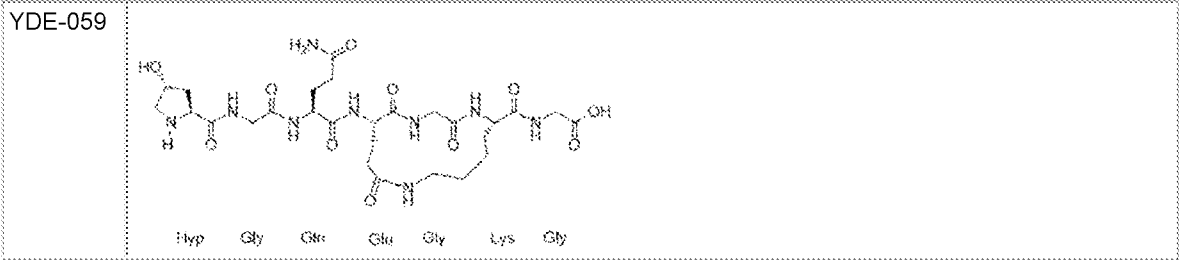


8. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de la siguiente tabla:

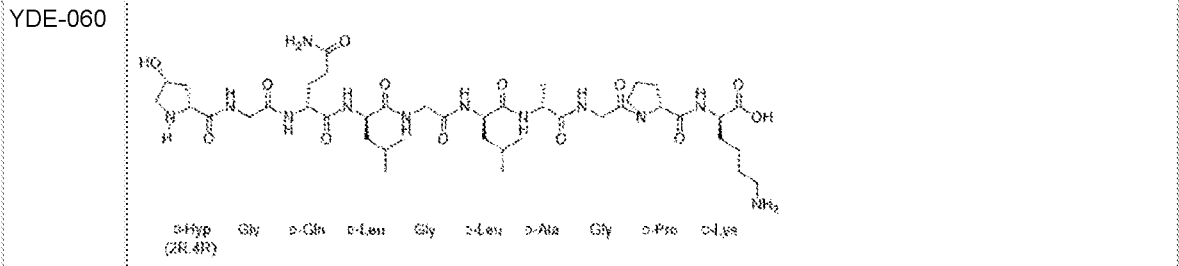
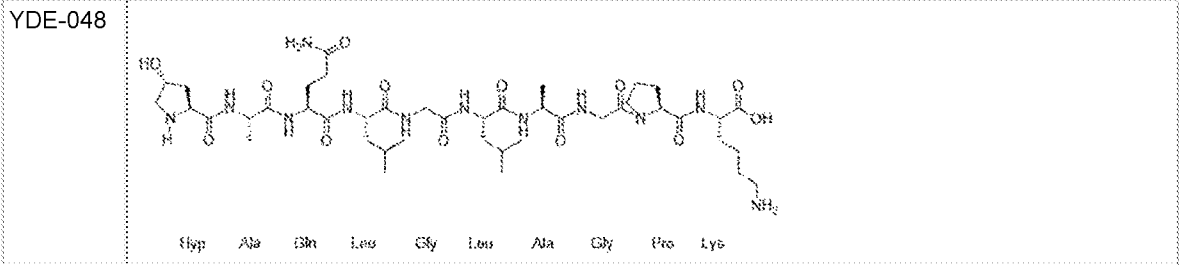
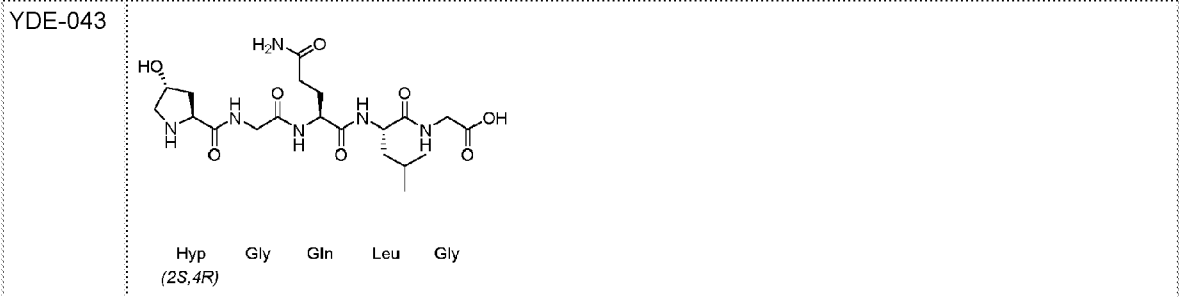
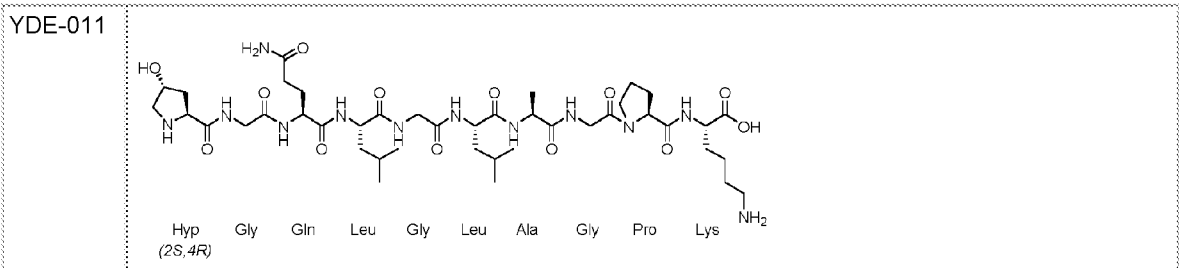


ES 2 982 308 T3

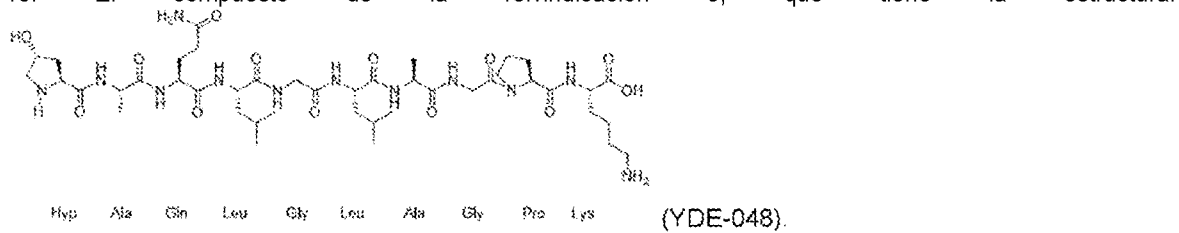
<p>YDE-044</p>	 <p>(4-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>
<p>YDE-045</p>	 <p>(5-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>
<p>YDE-048</p>	 <p>Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>
<p>YDE-049</p>	 <p>Hyp Gly Ala Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>
<p>YDE-054</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Ala Pro Lys</p>
<p>YDE-057</p>	 <p>ε-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2R,4S)</p>
<p>YDE-058</p>	 <p>γ-Hyr Gly α-Gln α-Leu Gly α-Leu α-Ala Gly α-Pro Lys (2R,4S)</p>



9. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de la siguiente tabla:



10. El compuesto de la reivindicación 9, que tiene la estructura:



11. Una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad ocular, que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, como ingrediente farmacéutico activo.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento de una enfermedad ocular.
- 5 13. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la enfermedad ocular se selecciona del grupo que consiste en retinopatía, queratitis, degeneración macular seca, degeneración macular húmeda, síndrome del ojo seco, queratoconjuntivitis seca y trastorno del epitelio queratoconjuntival.
14. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la enfermedad ocular es el síndrome del ojo seco.
- 10 15. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la enfermedad ocular es degeneración macular seca.
16. Un compuesto para uso de acuerdo con una la reivindicación 13, en el que la enfermedad ocular es degeneración macular húmeda.

Fig. 1

No.	Número de lote	Nombre del péptido	Secuencia	M.W.	Pureza (%)	Cantidad (mg)	Solubilidad (0.5mg/ml)
1	K161389	YDE-001	OGQEGLAGPK (O : Hidroxiprolina)	969.1	>99.7%	5.0mg 10.0mg	Agua
2	K161390	YDE-002	OGQNGLAGPK (O : Hidroxiprolina)	954.0	>99.7%	5.0mg 10.0mg	Agua
3	K161391	YDE-003	OGQQGLAGPK (O : Hidroxiprolina)	968.1	>99.7%	5.0mg 10.0mg	Agua
4	K161392	YDE-004	OGQHGLAGPK (O : Hidroxiprolina)	977.1	>99.7%	5.0mg 10.0mg	Agua
5	K161393	YDE-005	OGQKGLAGPK (O : Hidroxiprolina)	968.1	>99.5%	5.0mg 10.0mg	Agua
6	K161394	YDE-006	OGQSGLAGPK (O : Hidroxiprolina)	927.0	>98.9%	5.0mg 10.0mg	Agua
7	K161395	YDE-007	OGQTGLAGPK (O : Hidroxiprolina)	941.0	>98.0%	5.0mg 10.0mg	Agua
8	K161396	YDE-008	OGQAGLAGPK (O : Hidroxiprolina)	911.0	>98.8%	5.0mg 10.0mg	Agua
9	K161397	YDE-009	OGQVGLAGPK (O : Hidroxiprolina)	939.1	>98.1%	5.0mg 10.0mg	Agua
10	K161398	YDE-010	OGQIGLAGPK (O : Hidroxiprolina)	953.1	>99.0%	5.0mg 10.0mg	Agua
11	K161399	YDE-011	OGQLGLAGPK (O : Hidroxiprolina)	953.1	>98.3%	5.0mg 10.0mg	Agua
12	K161400	YDE-012	OGQFGLAGPK (O : Hidroxiprolina)	987.1	>98.9%	5.0mg 10.0mg	Agua
13	K161401	YDE-013	OGQYGLAGPK (O : Hidroxiprolina)	1003.1	>98.7%	5.0mg 10.0mg	Agua
14	K161402	YDE-014	OGQWGLAGPK (O : Hidroxiprolina)	1026.2	>98.5%	5.0mg 10.0mg	Agua
15	K161403	YDE-015	OGQDVLGPK (O : Hidroxiprolina)	997.1	>99.1%	5.0mg 10.0mg	Agua
16	K161404	YDE-016	OGQDILGPK (O : Hidroxiprolina)	1011.1	>99.4%	5.0mg 10.0mg	Agua
17	K161405	YDE-017	OGQDLLGPK (O : Hidroxiprolina)	1011.1	>98.0%	5.0mg 10.0mg	Agua
18	K161406	YDE-018	OGQDALGPK (O : Hidroxiprolina)	969.1	>99.6%	5.0mg 10.0mg	Agua
19	K161407	YDE-019	OGQDFLAGPK (O : Hidroxiprolina)	1045.2	>99.6%	5.0mg 10.0mg	Agua
20	K161408	YDE-020	OGQDYLAGPK (O : Hidroxiprolina)	1061.2	>99.2%	5.0mg 10.0mg	Agua
21	K161409	YDE-021	OGQDWLAGPK (O : Hidroxiprolina)	1084.2	>98.1%	5.0mg 10.0mg	Agua
22	K161410	YDE-022	OGQDHLGPK (O : Hidroxiprolina)	1035.1	>98.3%	5.0mg 10.0mg	Agua
23	K161411	YDE-023	OGQDSLAKPK (O : Hidroxiprolina)	985.1	>96.1%	5.0mg 10.0mg	Agua
24	K161412	YDE-024	OGQDTLAGPK (O : Hidroxiprolina)	999.1	>98.9%	5.0mg 10.0mg	Agua
25	K161413	YDE-025	OGQD+Sar+LAGPK (Sar : me-Gly) (O : Hidroxiprolina)	969.1	>95%	5.0mg 10.0mg	Agua
26	K161414	YDE-026	OGQS*GLAGPK (S* : homo-Ser) (O : Hidroxiprolina)	941.1	>95%	5.0mg 10.0mg	Agua
27	K161415	YDE-027	OGQD*GLAGPK (D* : D(OMe)) (O : Hidroxiprolina)	969.1	>95%	5.0mg 10.0mg	Agua
28	K161416	YDE-028	OGQN*GLAGPK (N* : N(NMe))(O : Hidroxiprolina)	968.1	>95%	5.0mg 10.0mg	Agua

Fig. 2

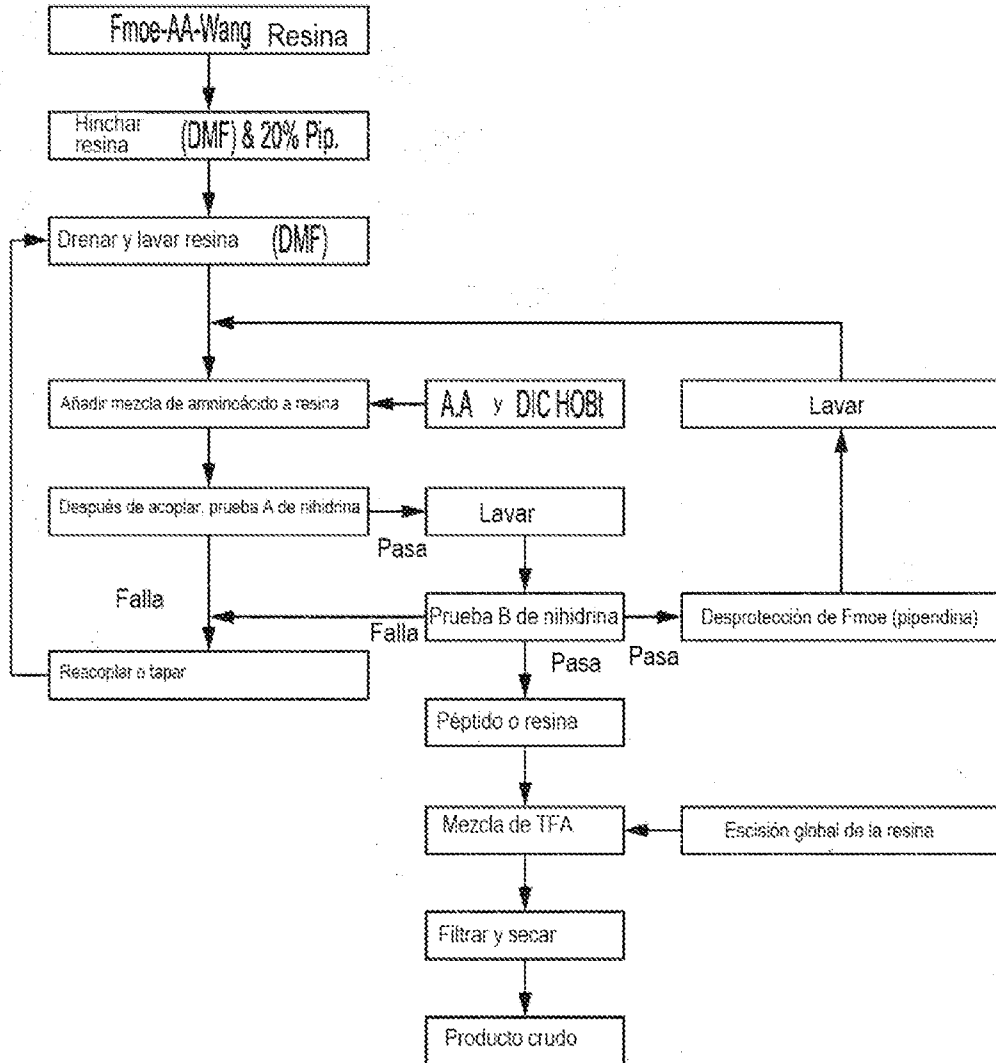


Fig. 3.

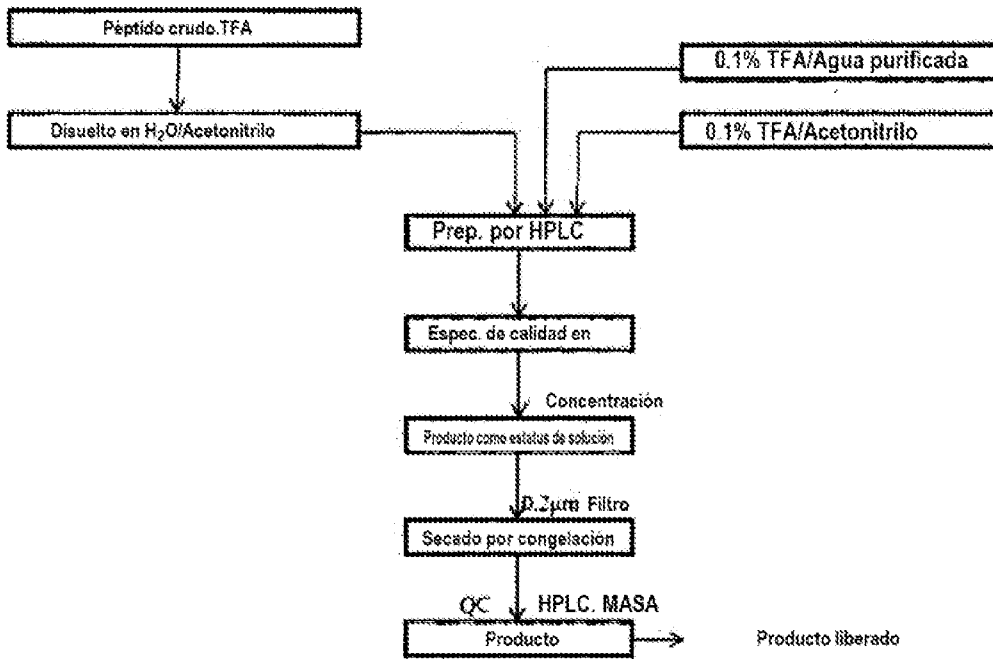
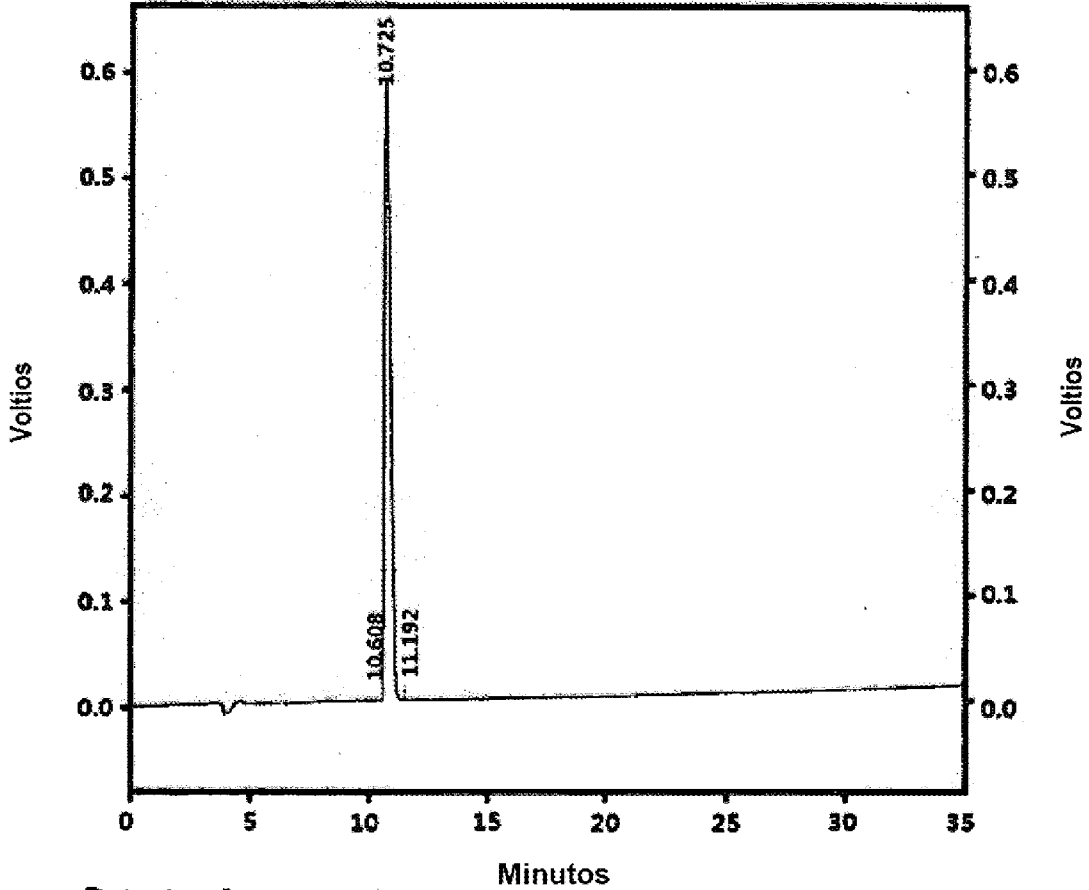


Fig. 4

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 manual

Informe de % de área

ID de muestra ; K161389 (YDE-001)



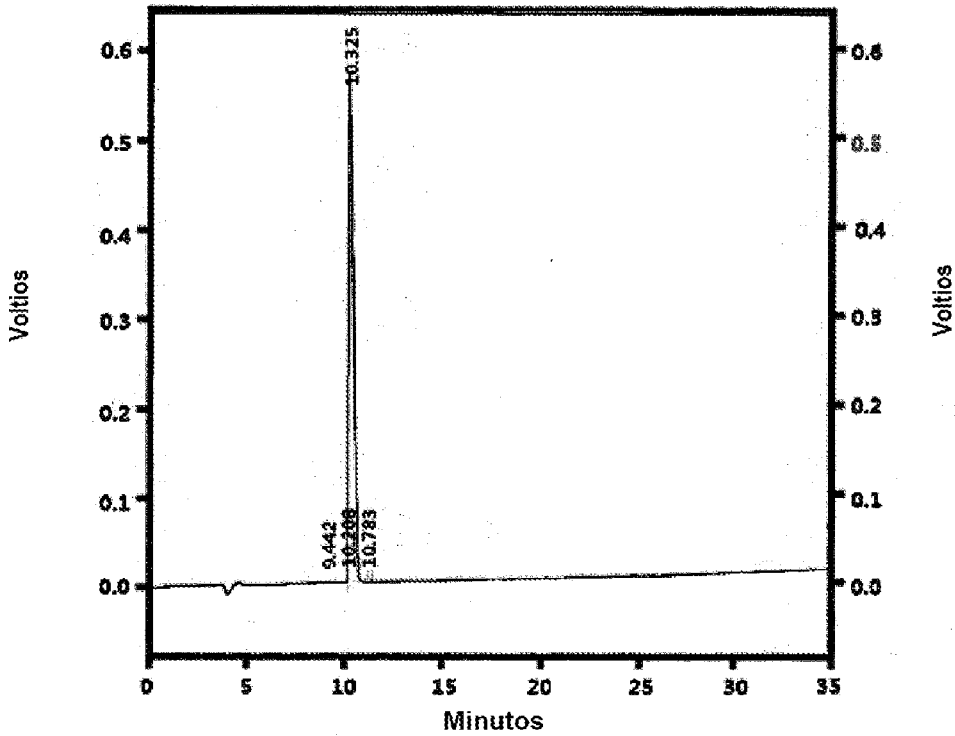
Detector A				
(230nm)				
	Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
	1	10.608	783	0.008
	2	10.725	10120624	99.730
	3	11.192	26596	0.262
Totales			10148003	100.000

Fig. 5

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 manual

Informe de % de área

ID de muestra : K161390 (YDE-002)



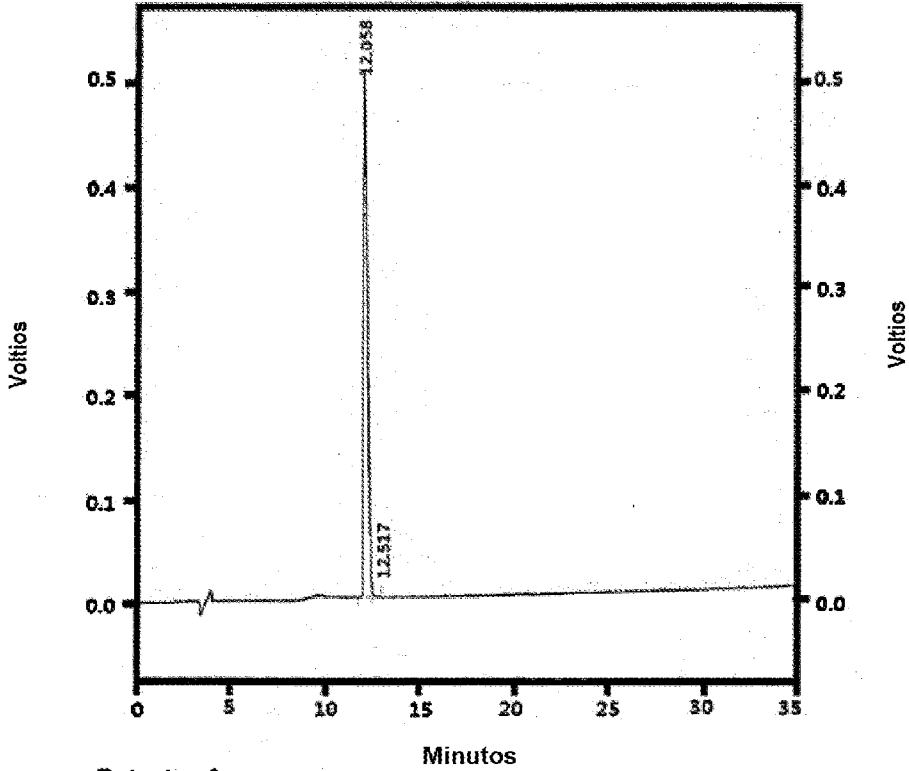
Detector A				
(230nm)				
	Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
	1	9.442	290	0.003
	2	10.208	436	0.005
	3	10.325	9921099	99.715
	4	10.783	27655	0.278
Totales			9949500	100.000

Fig. 6

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A\_prep

Informe de % de área

ID de muestra : K161391 (YDE-003)



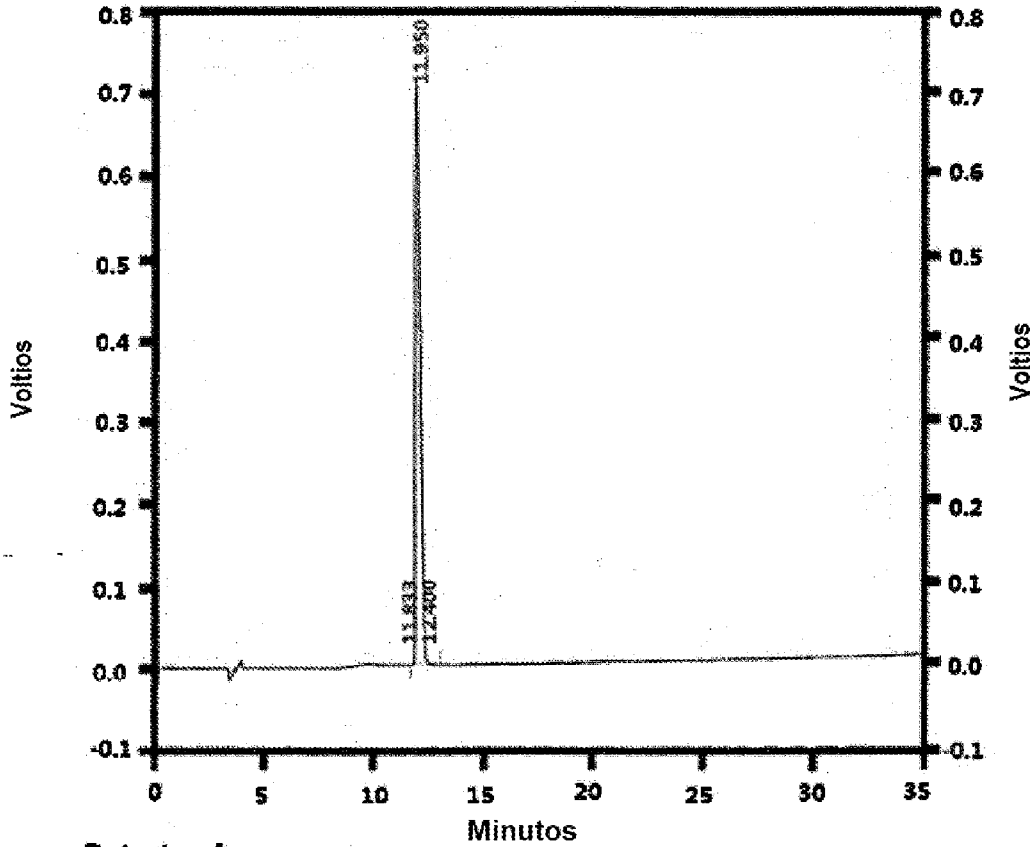
Detector A (230nm)			
Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
1	12.058	7863599	99.774
2	12.517	17816	0.226
Totales		7881415	100.000

Fig. 7

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A\_prep

Informe de % de área

ID de muestra : K161392 (YDE-004)



Detector A  
(230nm)

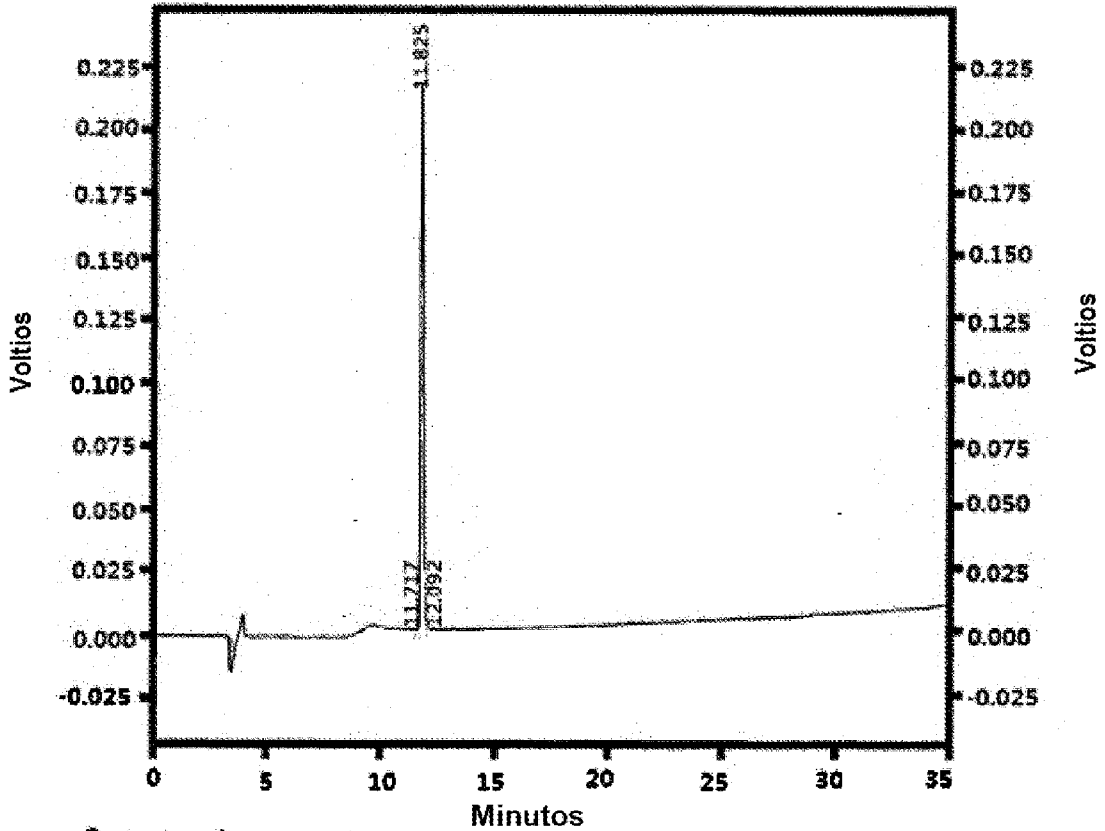
Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
1	11.833	4175	0.038
2	11.950	10864330	99.735
3	12.400	24696	0.227
Totales		10893201	100.000

Fig. 8

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SPI 20A\_prep

Informe de % de área

ID de muestra : K161393 (YDE-005)



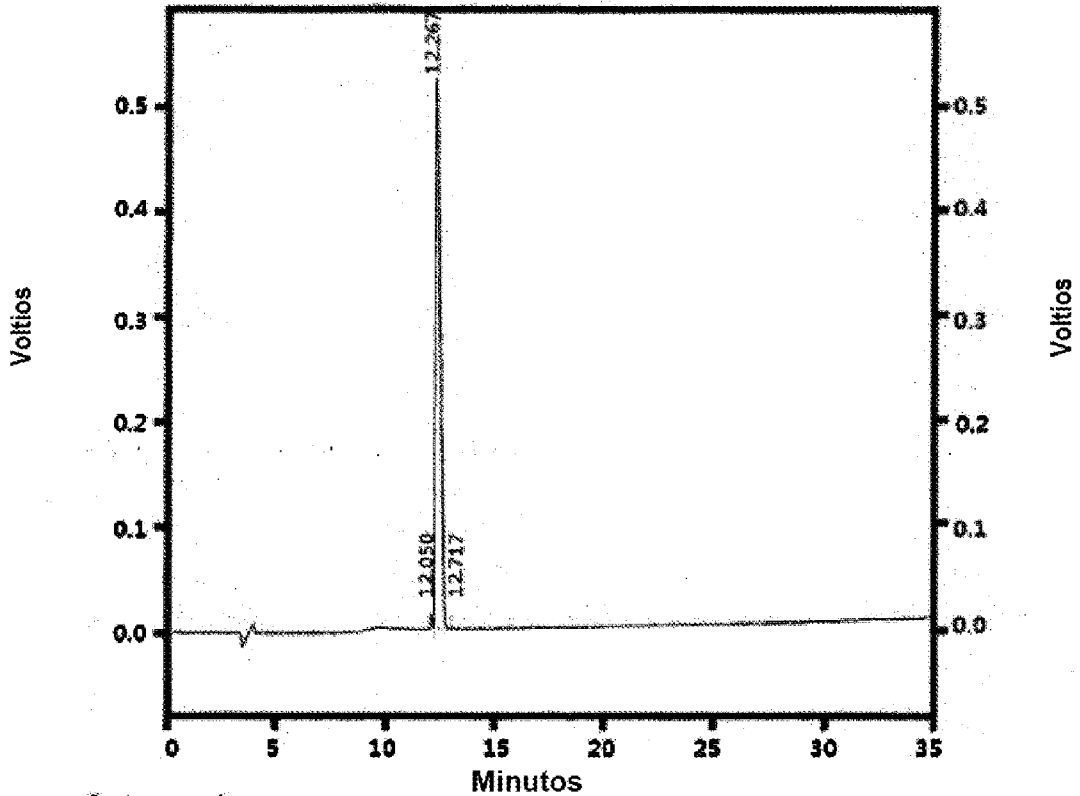
Detector A				
(230nm)				
	Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
	1	11.717	2003	0.102
	2	11.825	1950157	99.552
	3	12.092	6778	0.346
Totales			1958938	100.000

Fig. 9

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A\_prep

Informe de % de área

ID de muestra : K161394 (YDE-006)



Detector A  
(230nm)

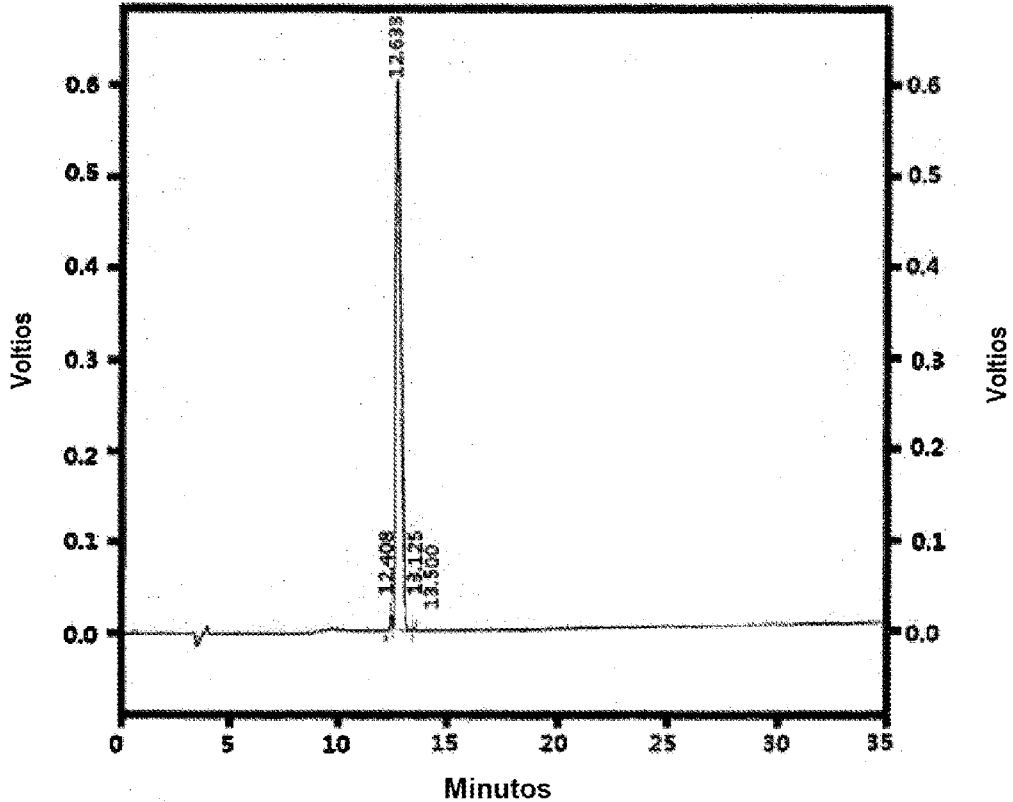
Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
1	12.050	78741	0.961
2	12.267	8100790	98.903
3	12.717	11116	0.136
<b>Totales</b>		<b>8190647</b>	<b>100.000</b>

Fig. 10

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SPI 20A\_prep

Informe de % de área

ID de muestra : K161395 (YDE-007)



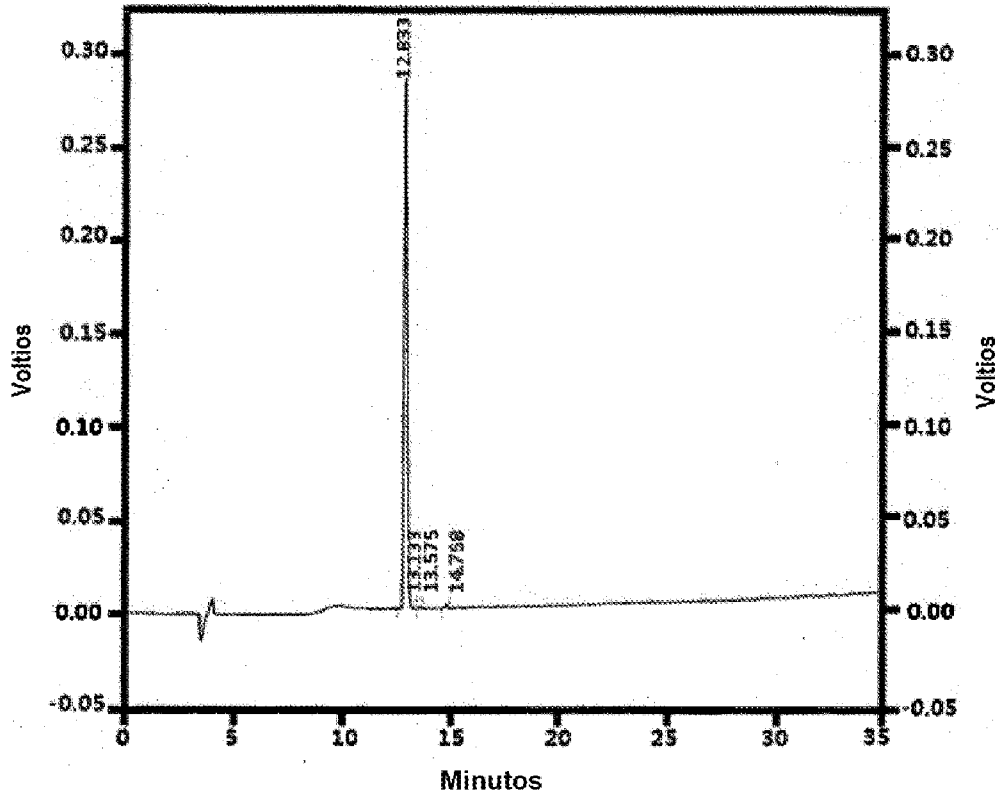
Detector A (230nm)			
Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
1	12.408	171422	1.618
2	12.633	10590868	98.067
3	13.125	18102	0.171
4	13.500	15280	0.144
Totales		10595672	100.000

Fig. 11

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A\_prep

Informe de % de área

ID de muestra : K161396 (YDE-008)



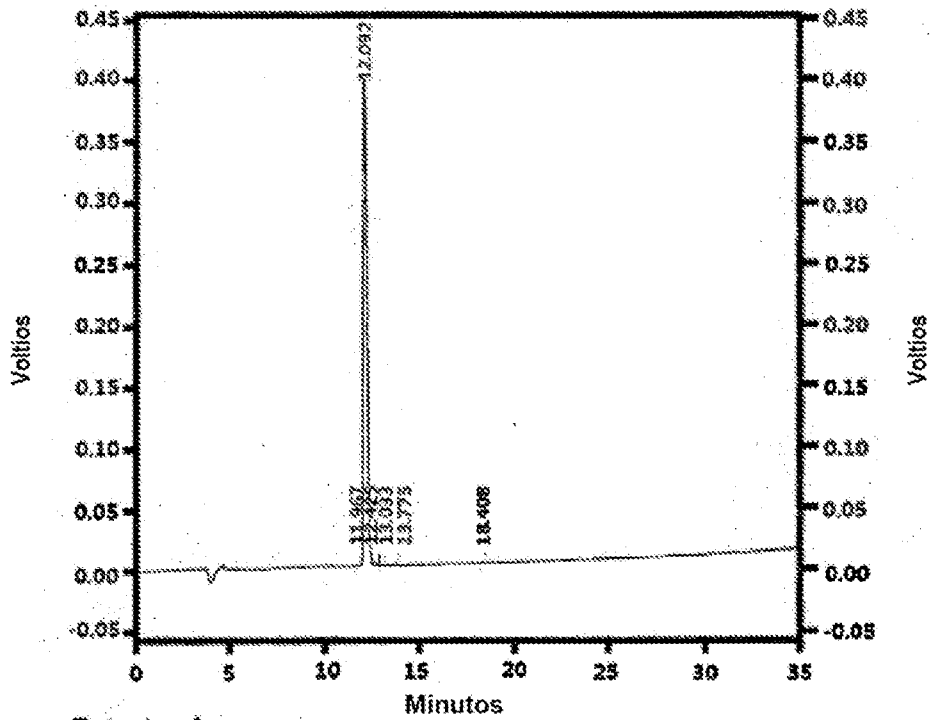
<b>Detector A</b>			
<b>(230nm)</b>			
pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
1	12.833	2920911	98.891
2	13.133	11156	0.378
3	13.575	6889	0.233
4	14.758	14724	0.498
<b>Totales</b>		<b>2953680</b>	<b>100.000</b>

Fig. 12

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 manual

Informe de % de área

ID de muestra : K161397 (YDE-009)



Detector A  
(230nm) Pk #

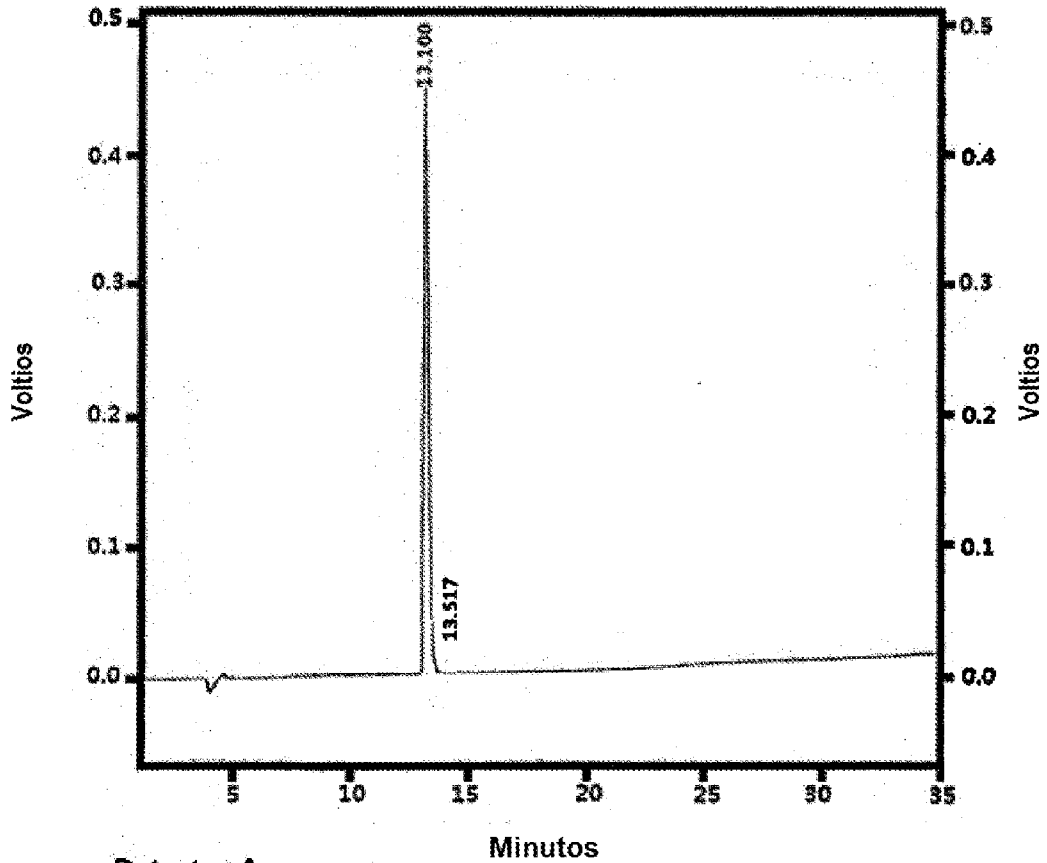
Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
1	11.967	1118	0.020
2	12.092	5364758	98.184
3	12.425	87049	1.584
4	13.033	706	0.013
5	13.773	5416	0.099
6	18.408	5476	0.100
Totales		5494523	100.000

Fig. 13

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 MANUAL

Informe de % de área

ID de muestra : K161398 (YDE-010)



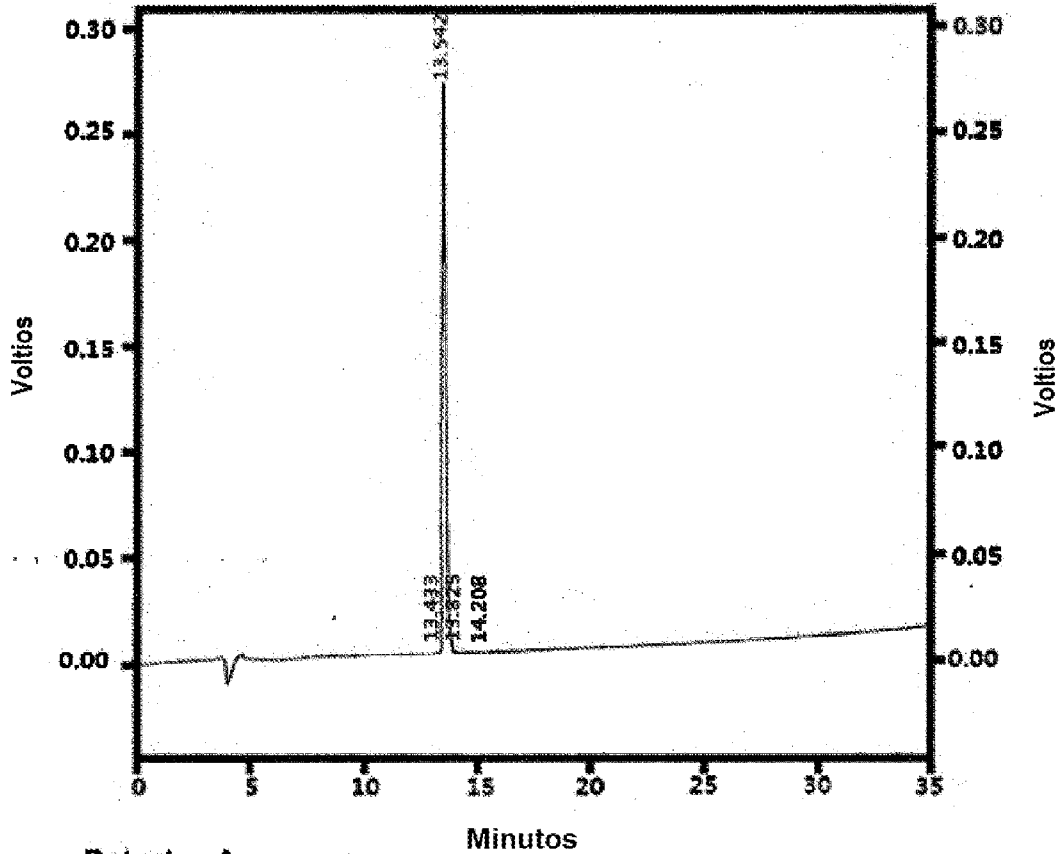
Detector A (230nm)		Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
	1		13.100	6966383	99.047
	2		13.517	67028	0.953
Totales				7033411	100.000

Fig. 14

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 manual

Informe de % de área

ID de muestra : K161399 (YDE-011)



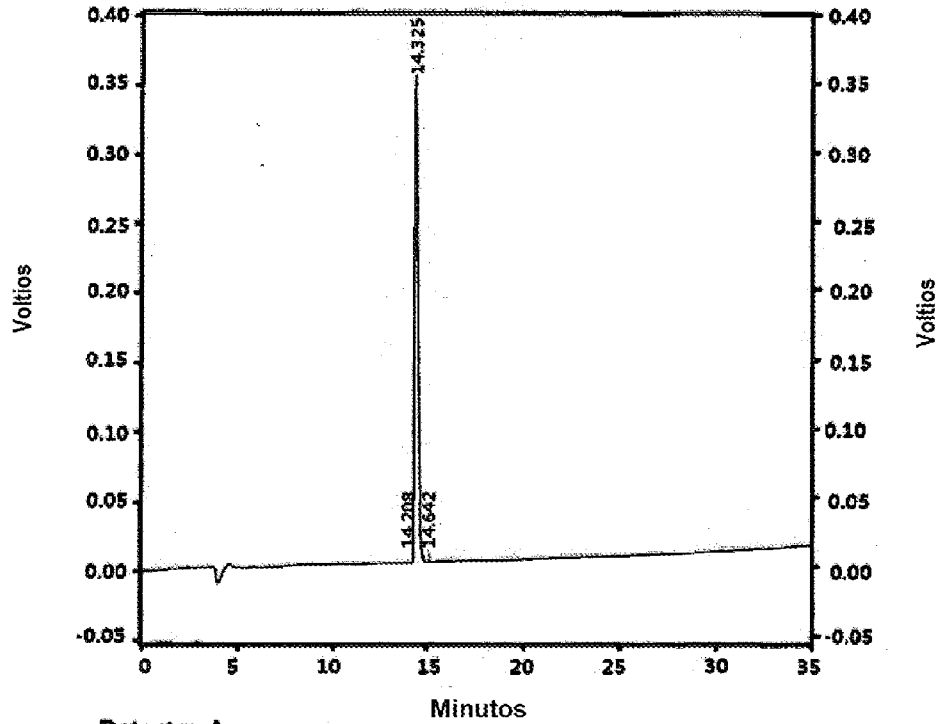
Detector A				
(230nm)				
Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %	
1	13.433	857	0.027	
2	13.542	3082773	98.589	
3	13.825	48609	1.551	
4	14.208	1010	0.032	
<b>Totals</b>		<b>3133249</b>	<b>100.000</b>	

Fig. 15

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 manual

Informe de % de área

ID de muestra: K161400 (YDE-012)



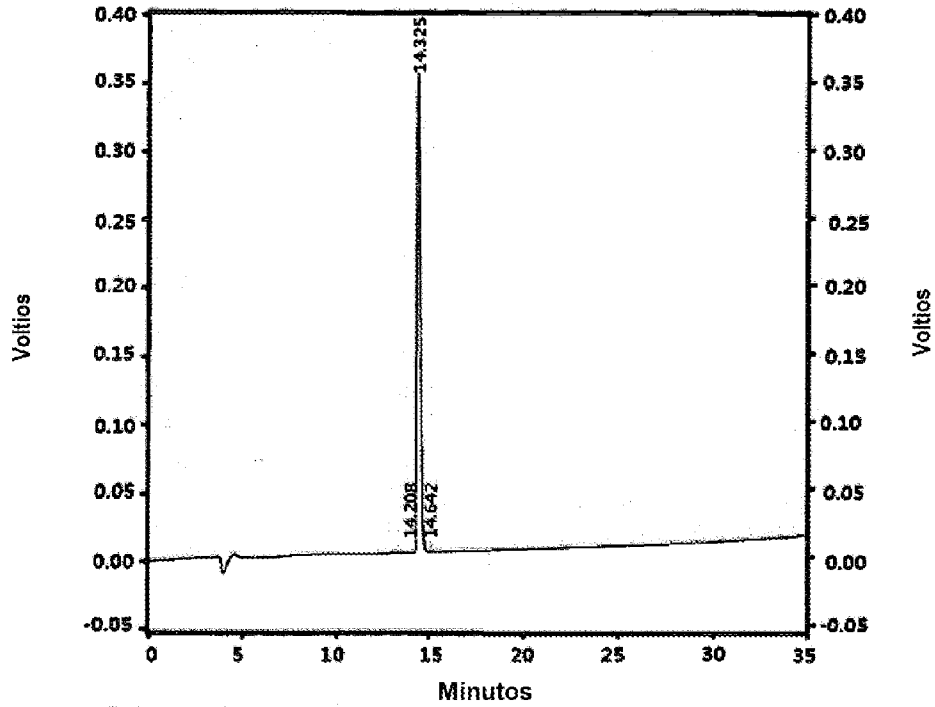
Detector A				
(230nm)	Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
	1	14.208	534	0.012
	2	14.325	4465205	98.962
	3	14.842	46297	1.026
Totales			4512036	100.000

Fig. 16

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 manual

Informe de % de área

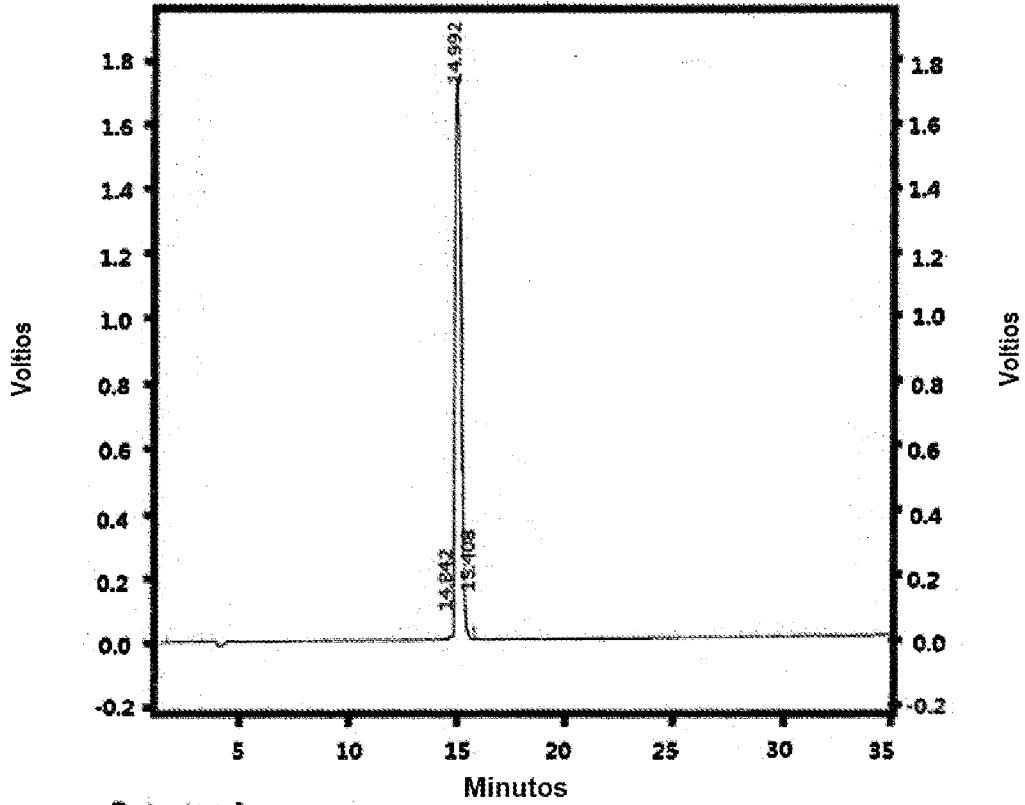
ID de muestra: K161400 (YDE-012)



Detector A (230nm)		Área	Área %
Pk #	Tiempo de retención		
1	14.208	534	0.012
2	14.325	4465205	98.962
3	14.642	46297	1.026
<b>Totales</b>		<b>4512036</b>	<b>100.000</b>

Fig. 17

ID de muestra: K161402 (YDE-014)



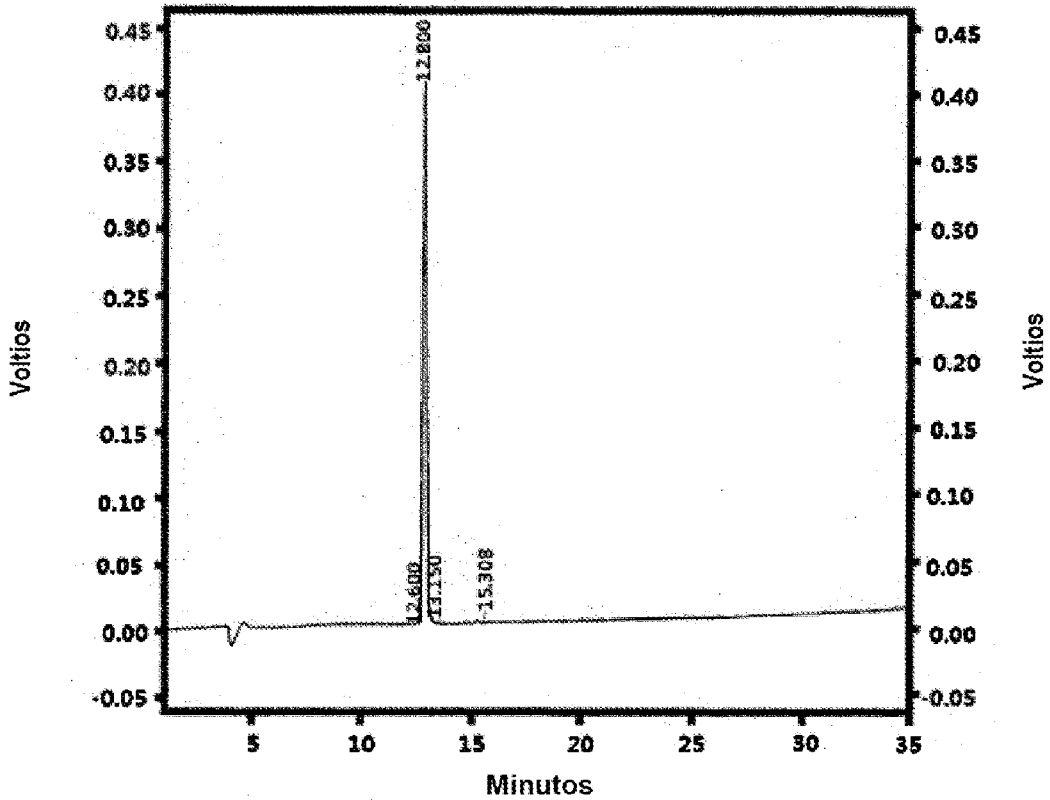
Detector A (230nm)			
Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
1	14.842	78055	0.241
2	14.992	31942847	98.537
3	15.408	396165	1.222
Totales		32417067	100.000

Fig. 18

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 MANUAL

Informe de % de área

ID de muestra: K161403 (YDE-015)



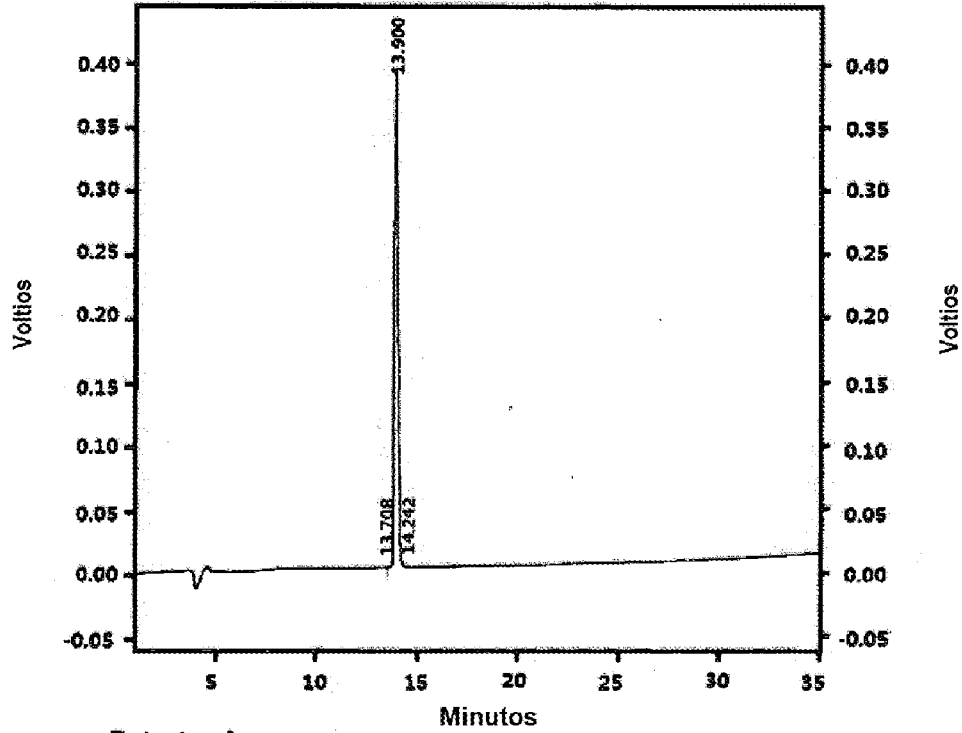
Detector A				
(230nm)				
	Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
	1	12.600	3628	0.074
	2	12.800	4859852	99.167
	3	13.150	23016	0.470
	4	15.308	14170	0.289
Totales			4900666	100.000

Fig. 19

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 MANUAL

Informe de % de área

ID de muestra: K161404 (YDE-016)



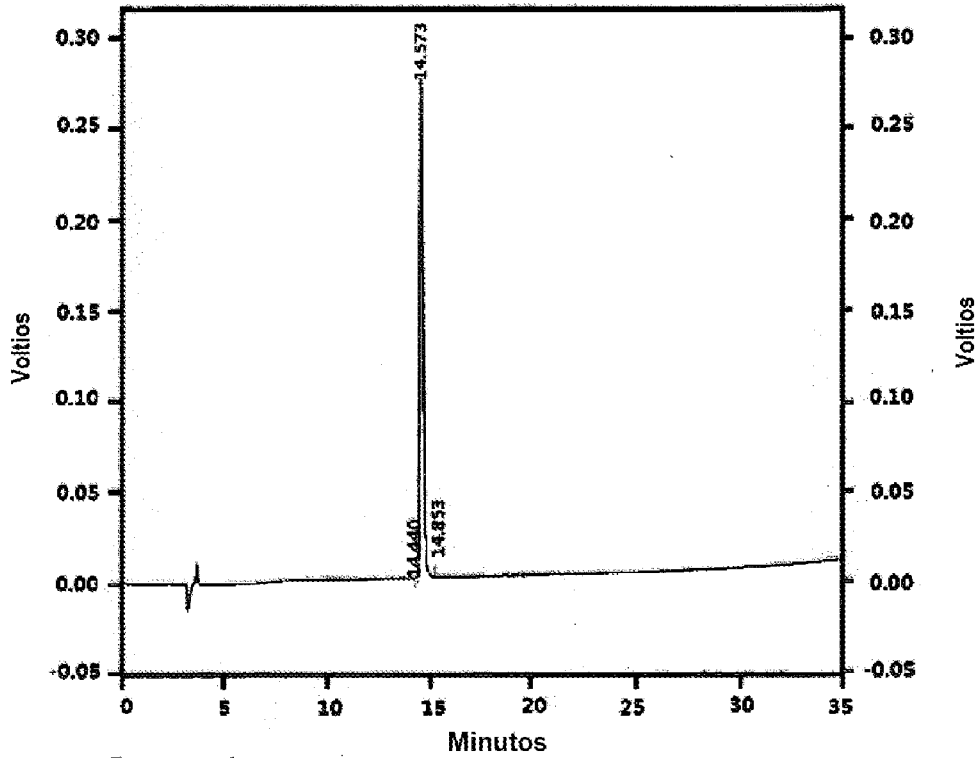
Detector A				
(230nm)				
	Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
	1	13.708	6002	0.126
	2	13.900	4752700	99.407
	3	14.242	22362	0.468
Totales			4781064	100.000

Fig. 20

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A\_prep

Informe de % de área

ID de muestra: K161405 (YDE-017)



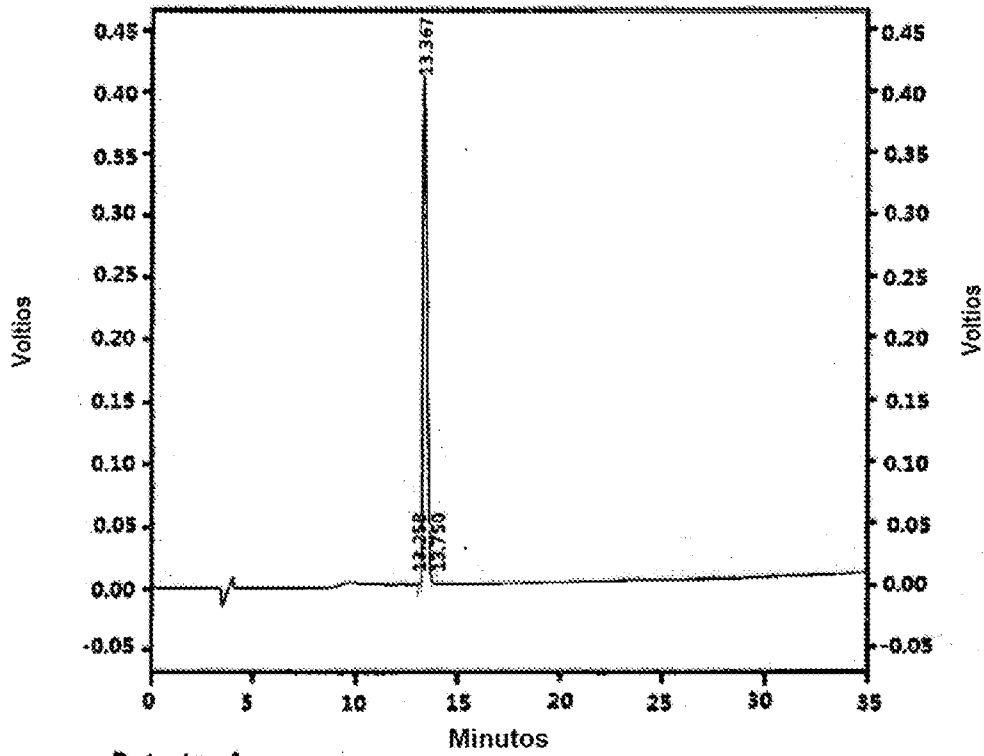
Detector A (230nm)		Pk #	Tiempo de retención	Area	Área %
	1		14.440	5413	0.163
	2		14.573	3259531	98.058
	3		14.853	59145	1.779
Totals				3324089	100.000

Fig. 21

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A\_prep

Informe de % de área

ID de muestra: K161406 (YDE-018)



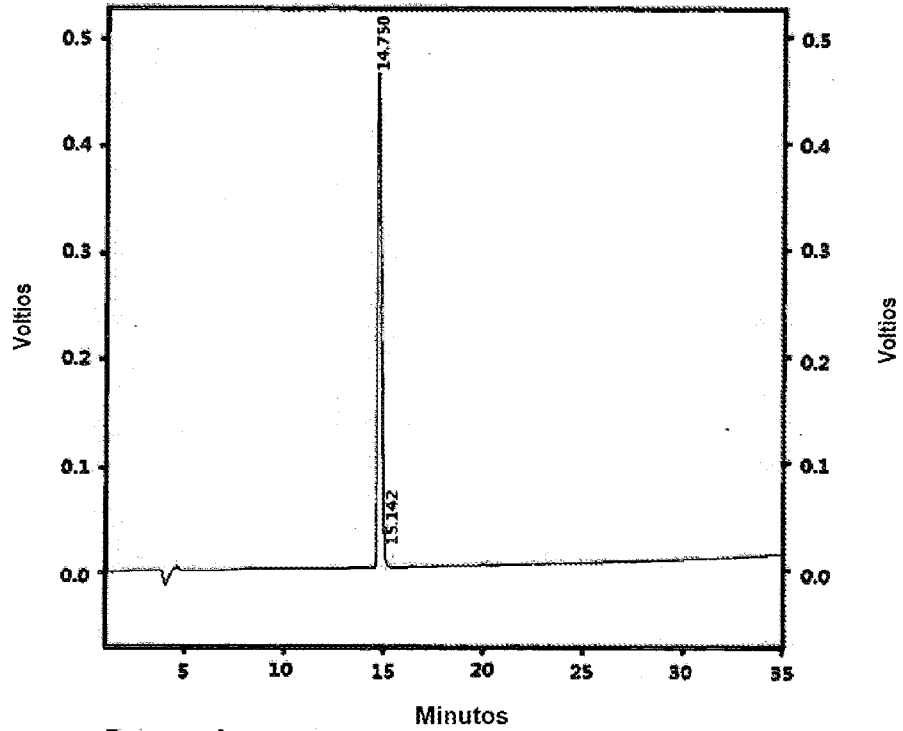
Detector A				
(230nm)	Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
	1	13.258	4690	0.089
	2	13.367	5263105	99.679
	3	13.750	12277	0.233
Totales			5280072	100.000

Fig. 22

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 MANUAL

Informe de % de área

ID de muestra: K161407 (YDE-019)



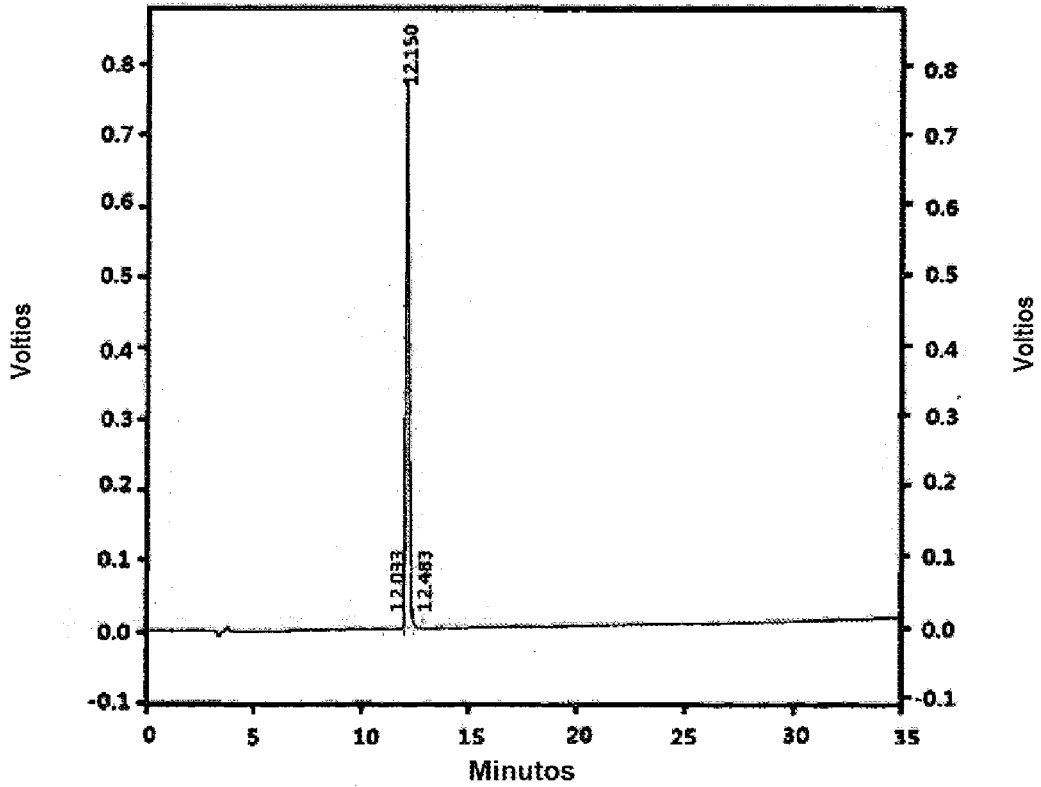
Detector A				
(230nm)	Pk #	Tiempo de retención	Area	Área %
	1	14.750	6335299	99.670
	2	15.142	20958	0.330
Totales			6356257	100.000

Fig. 23

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A\_prep

Informe de % de área

ID de muestra: K161408 (YDE-020)



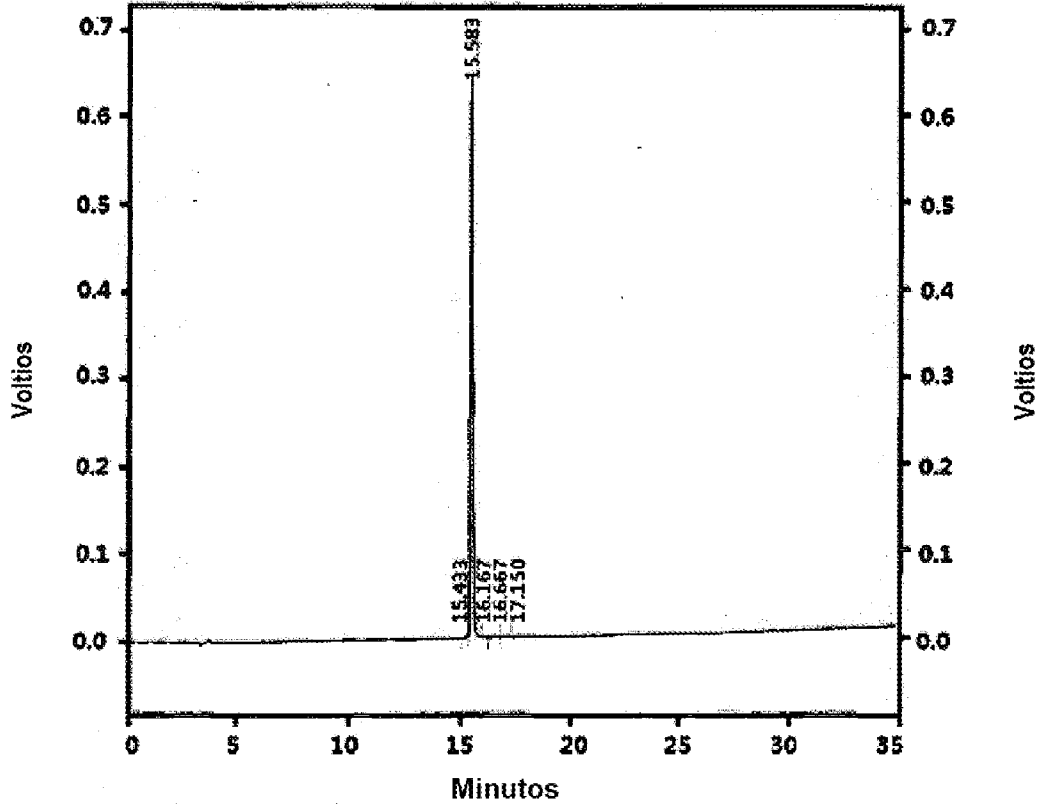
Detector A				
(230nm)	Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
	1	12.033	23465	0.300
	2	12.150	7757581	99.214
	3	12.483	38002	0.486
Totales			7819048	100.000

Fig. 24

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A\_prep

Informe de % de área

ID de muestra: K161409 (YDE-021)



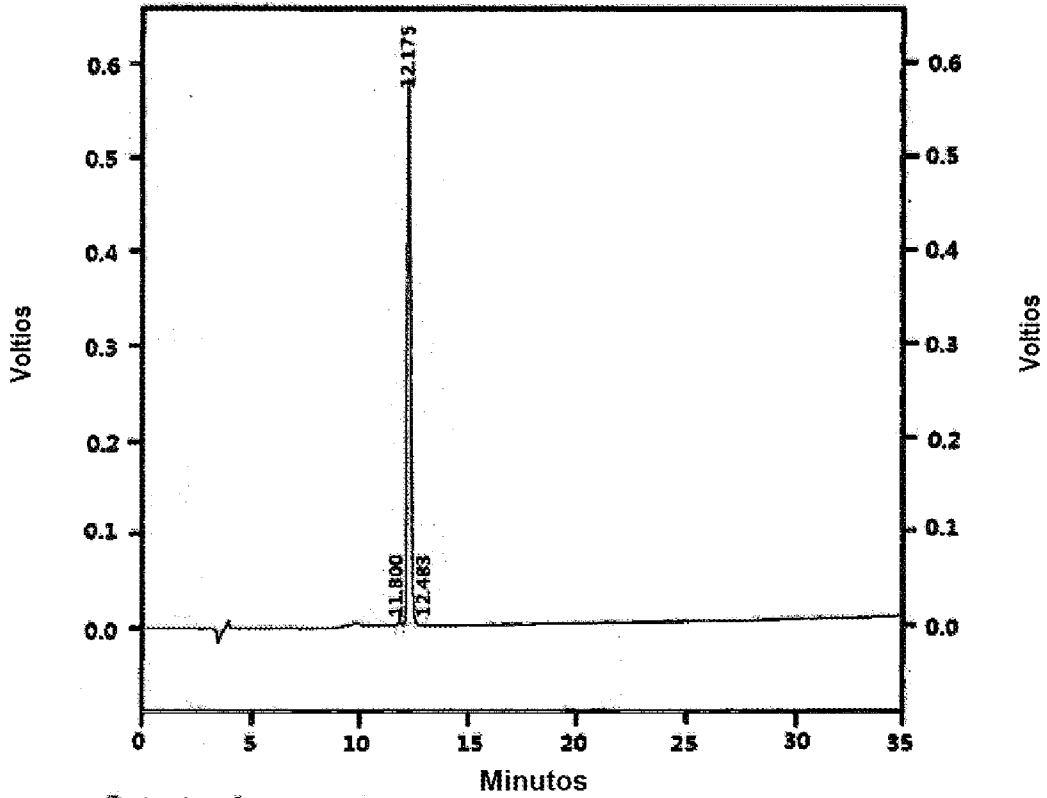
Detector A			
(230nm) Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
1	15.433	12207	0.250
2	15.583	4793036	98.162
3	16.167	61475	1.259
4	16.667	8052	0.165
5	17.150	8010	0.164
Totales		4882780	100.000

Fig. 25

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A\_prep

Informe de % de área

Sample ID : K161410 (YDE-022)



**Detector A**

(230nm) Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
1	11.800	67819	1.041
2	12.175	6405639	98.306
3	12.483	42551	0.653

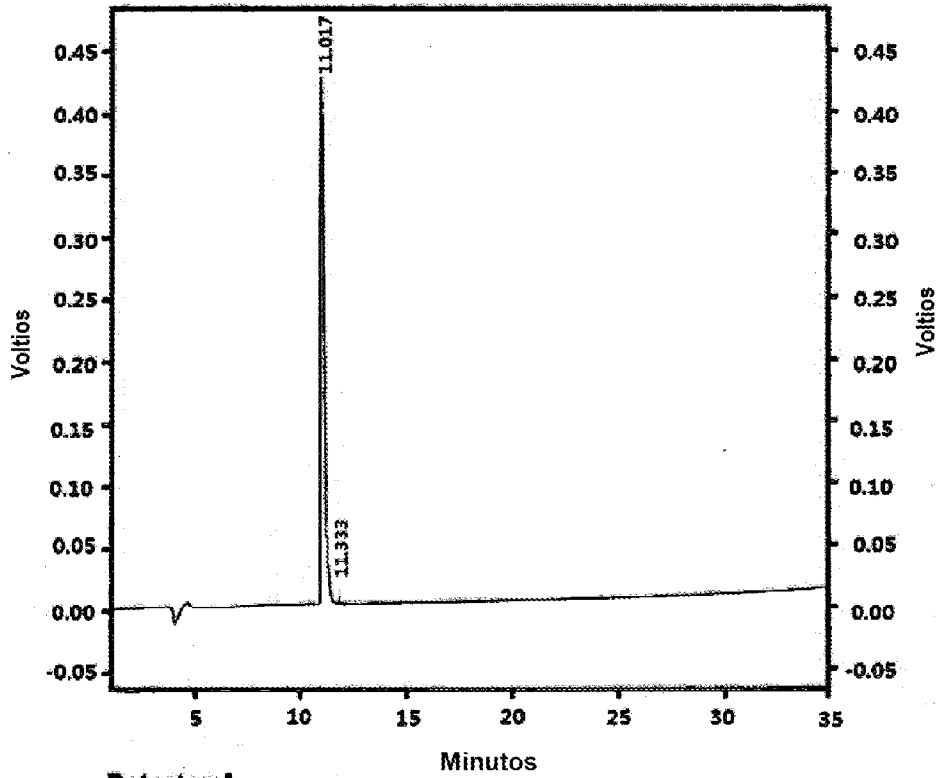
<b>Totales</b>		<b>6516009</b>	<b>100.000</b>
----------------	--	----------------	----------------

Fig. 26

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 MANUAL

Informe de % de área

ID de muestra: K161411 (YDE-023)



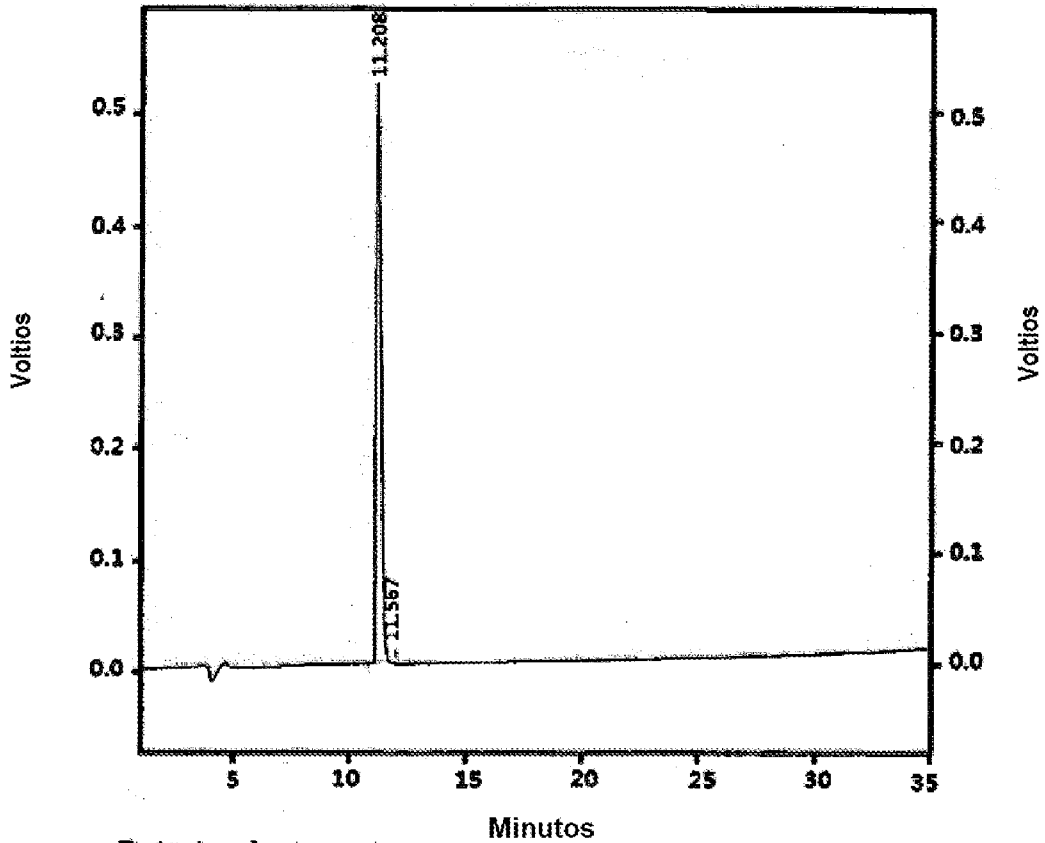
Detector A (230nm)		Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
	1		11.017	5051126	96.145
	2		11.933	202520	3.855
Totales				5253646	100.000

Fig. 27

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 MANUAL

Informe de % de área

ID de muestra: K161412 (YDE-024)



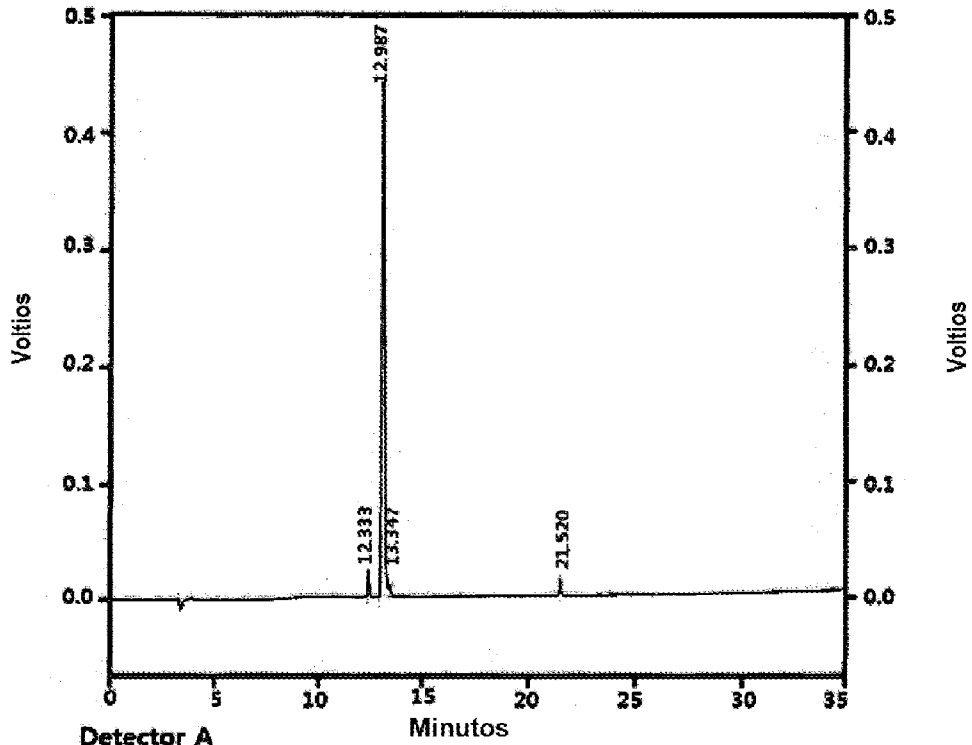
Detector A			
(230nm)	Pk #	Tiempo de retención	Área
	1	11.208	7214585
	2	11.567	73036
Totales			7287621
			100.000

Fig. 28

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A\_prep

Informe de % de área

ID de muestra: K161413 (YDE-025)

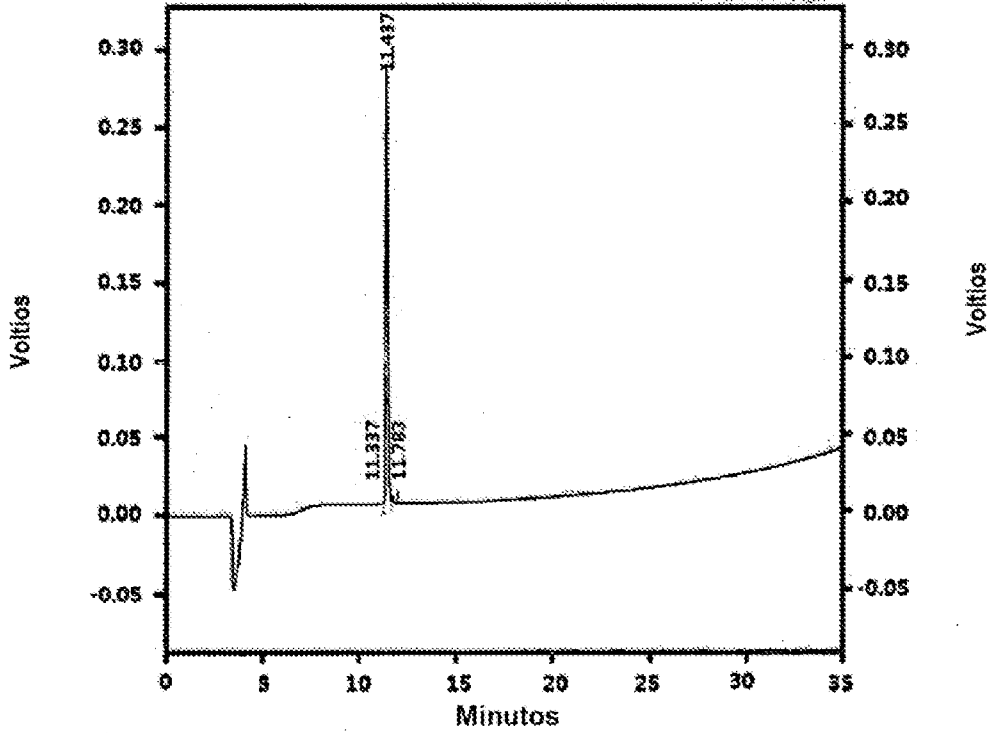


Detector A (230nm)		Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
1			12.333	89208	2.157
2			12.987	3936279	95.167
3			13.347	61019	1.475
4			21.520	49664	1.201
Totales				4136170	100.000

Fig. 29

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SPI nuevo 10AVP Informe de % de área Página de 1

ID de muestra: K161414 (YDE-026)

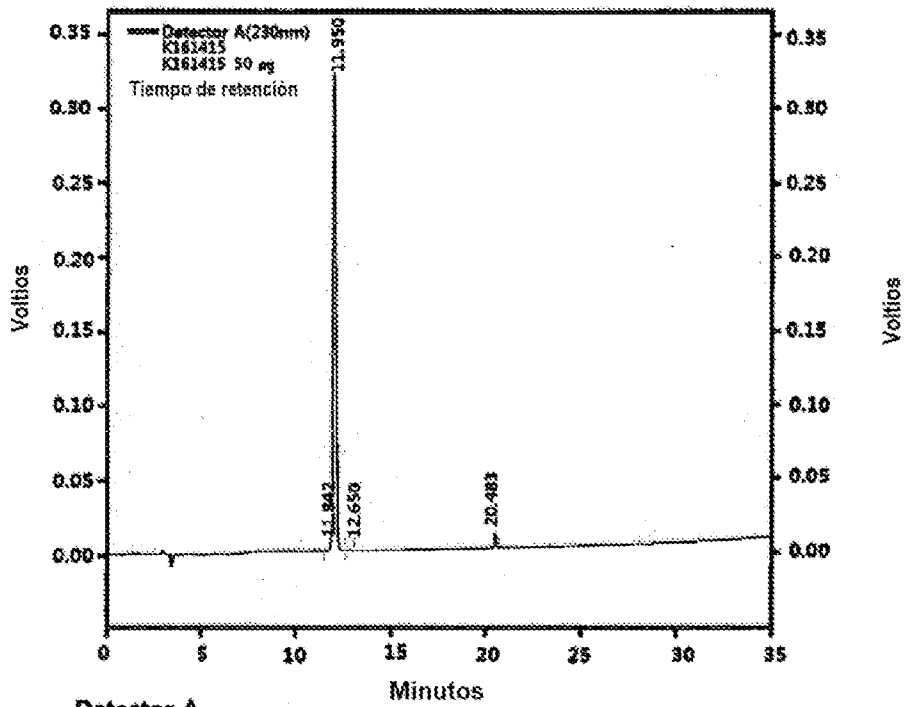


Detector A				
(230nm)	Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
	1	11.337	1455	0.068
	2	11.437	2139578	98.675
	3	11.783	26862	1.256
Totales			2137895	100.000

Fig. 30

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 Manual (Auto muestreador) Informe de % de área

ID de muestra: X161415 (YDE-027)



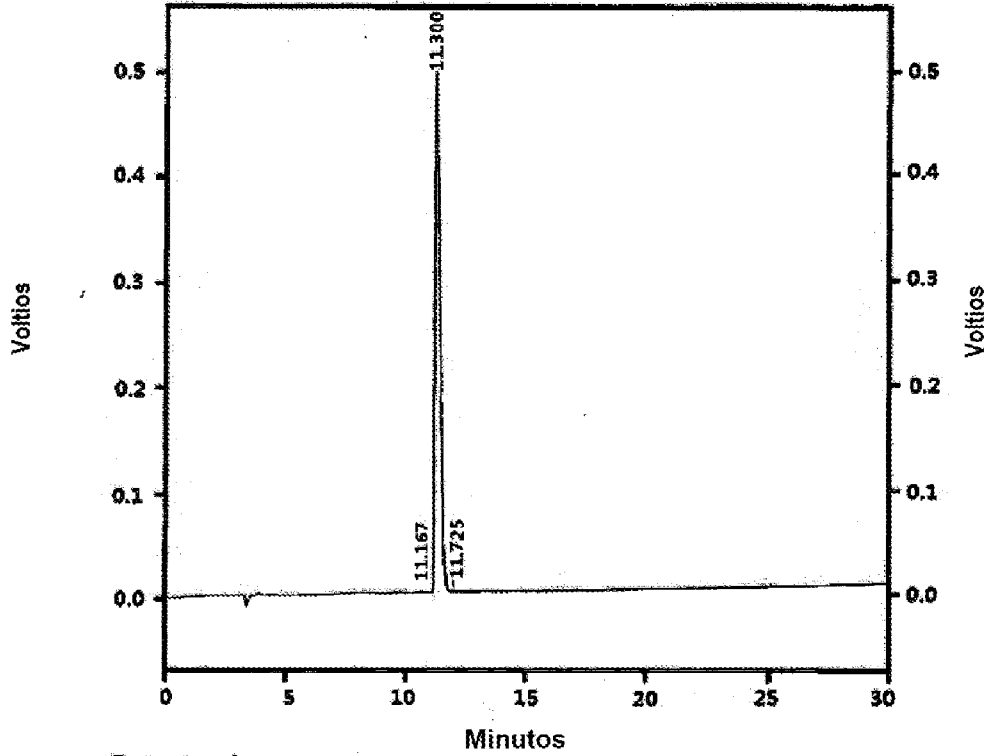
Detector A (230nm)			
Pk #	Tiempo de retención	Area	Area %
1	11.842	41053	1.200
2	11.950	3316998	96.893
3	12.650	4962	0.145
4	20.483	58920	1.722
Totales		3421932	100.000

Fig. 31

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 MANUAL

Informe de % de área

ID de muestra: K161416 (YDE-028)

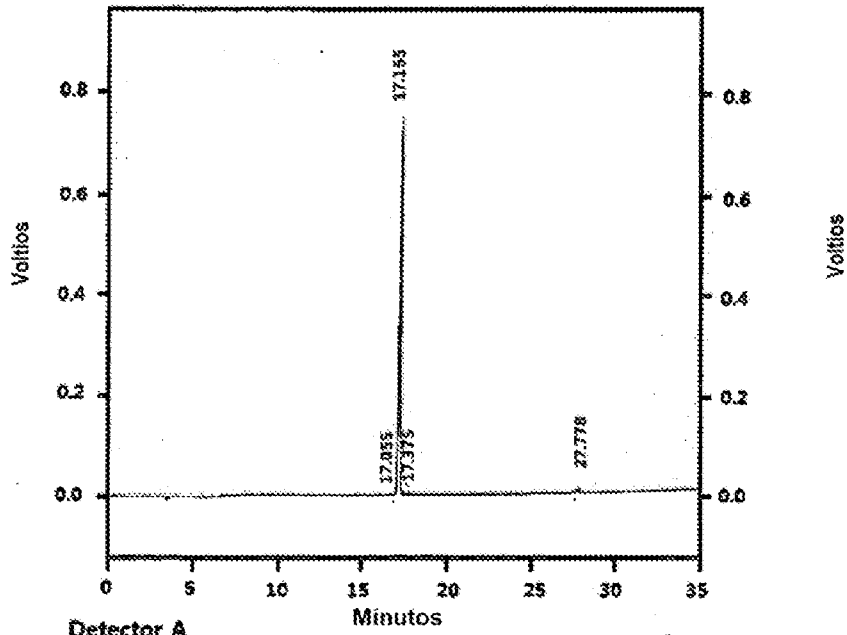


Detector A				
(230nm)	Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
	1	11.167	150	0.002
	2	11.300	7480217	99.528
	3	11.725	35093	0.470
Totales			7465460	100.000

Fig. 32

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 nuevo IOAVP Informa de % de área Página de 1

ID de muestra: K170461 (VBE-029)



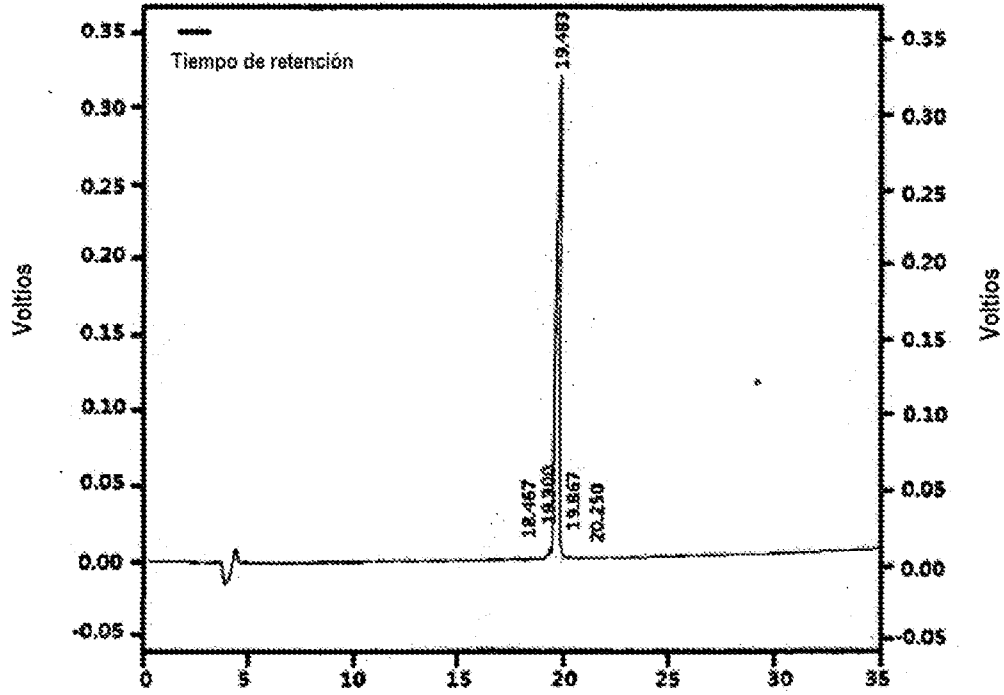
Detector A (230nm) Pk #			
	Tiempo de retención	Área	Área %
1	17.055	22757	0.455
2	17.165	4899267	98.005
3	17.375	14310	0.286
4	27.778	62641	1.253
Totales		4998975	100.000

Fig. 33

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A\_prep

Informe de % de área

ID de muestra: K170462 (YDE-030)



Detector A		Minutos		Area	Area %
(230nm)	Pk #	Tiempo de retención			
	1	18.467		4767	0.118
	2	19.300		50062	1.243
	3	19.483		3953901	98.180
	4	19.867		16280	0.404
	5	20.250		2175	0.054
Totales				4027185	100.000

Fig. 34

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A\_prep

Informe de % de área

ID de muestra: K170463 (YDE-031)

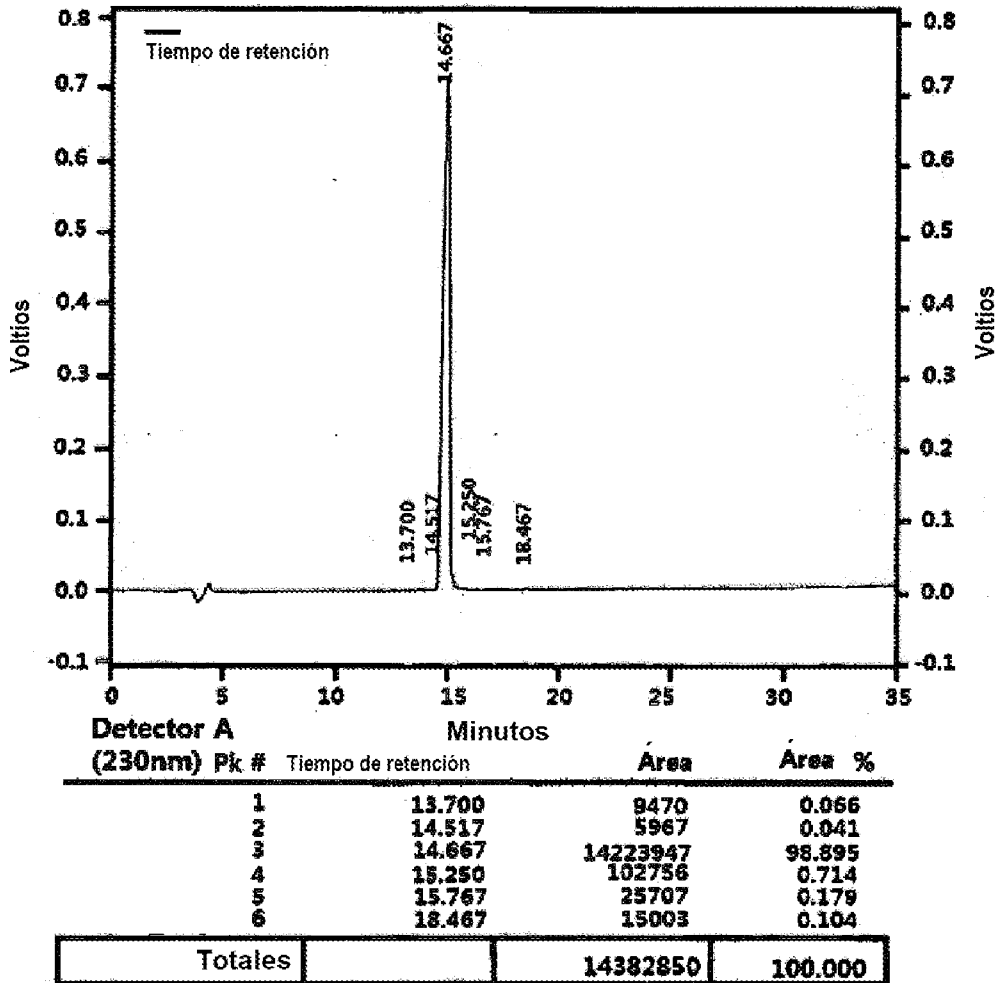
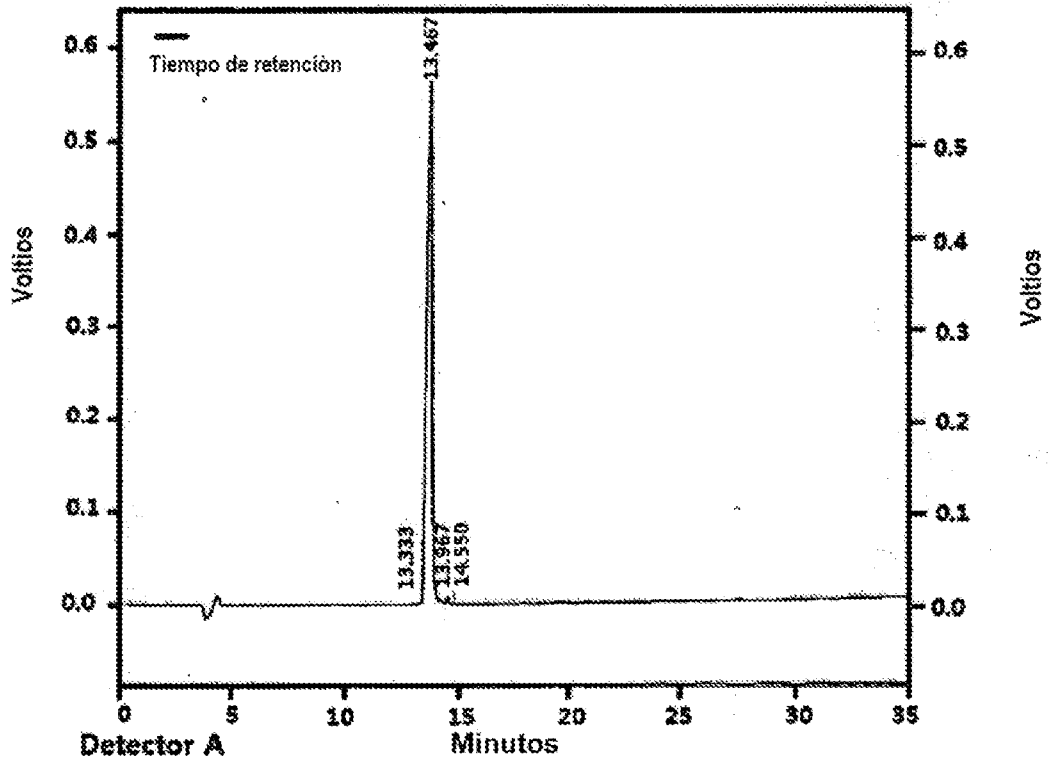


Fig. 35

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A\_prep

Informe de % de área

ID de muestra: K170464 (YDE-032)

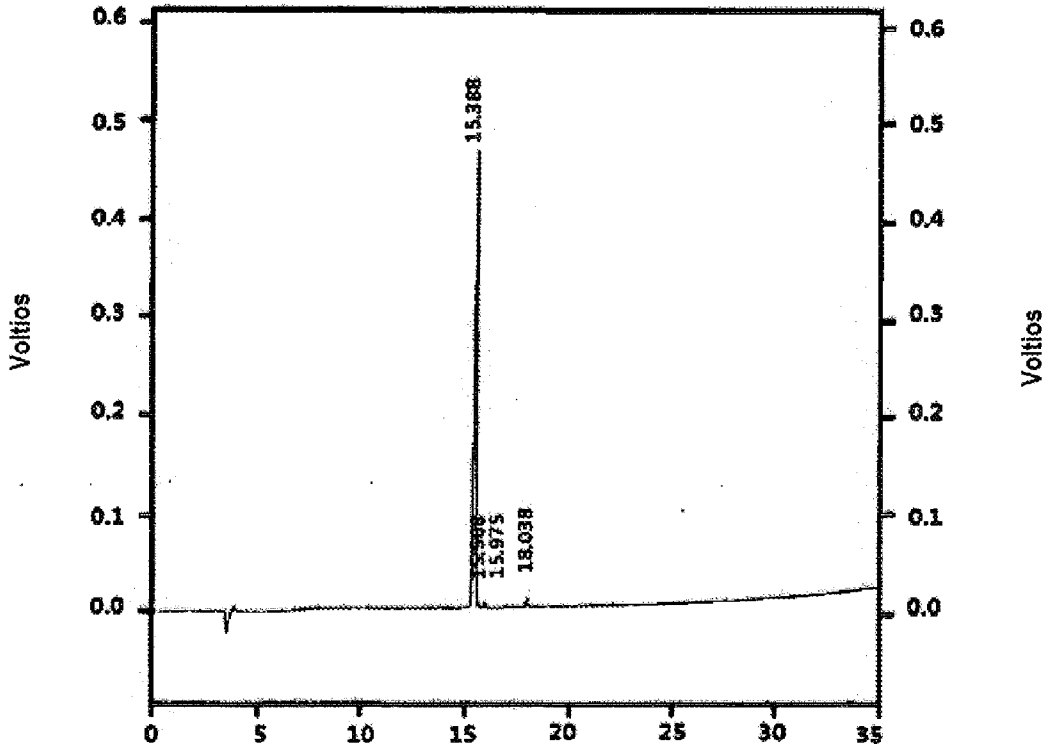


Detector A		Minutos	
(230nm) Pk #	Tiempo de retención	Area	Área %
1	13.333	9786	0.099
2	13.467	9733951	98.224
3	13.967	118058	1.191
4	14.550	48177	0.486
Totales		9909972	100.000

Fig. 36

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 new IOAVP Informe de % de área Página de 1

ID de muestra: K170465 (YDE-033)



Detector A		Minutos	
(230nm) Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
1	15.388	3503595	97.229
2	15.568	36015	0.999
3	15.975	25007	0.694
4	18.038	38811	1.077
<b>Totales</b>		<b>3603428</b>	<b>100.000</b>

Fig. 37

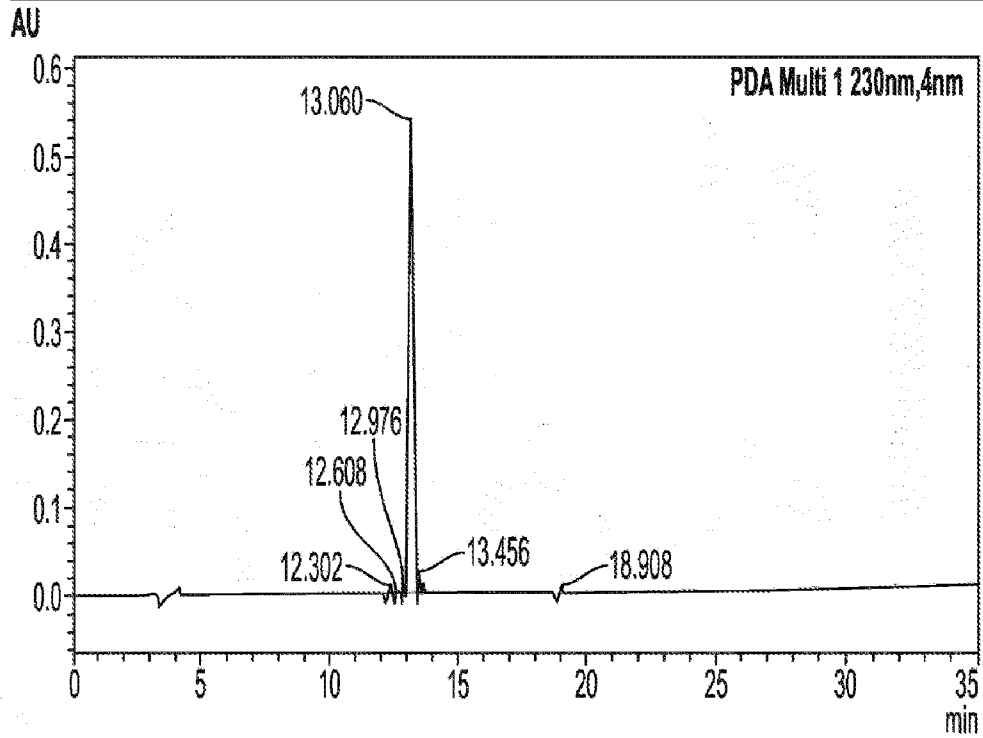


Informe de análisis

<Información de la muestra>

Nombre de la muestra :K170467 (YDE-034)

<Cromatograma>



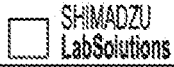
<Tabla de picos>

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tiempo de ret.	Área	Área %
1	12.302	3679	0.049
2	12.608	6351	0.084
3	12.976	21634	0.287
4	13.060	7431450	98.685
5	13.456	62871	0.835
6	18.908	4490	0.060
Total		7530474	100.000

Fig. 38

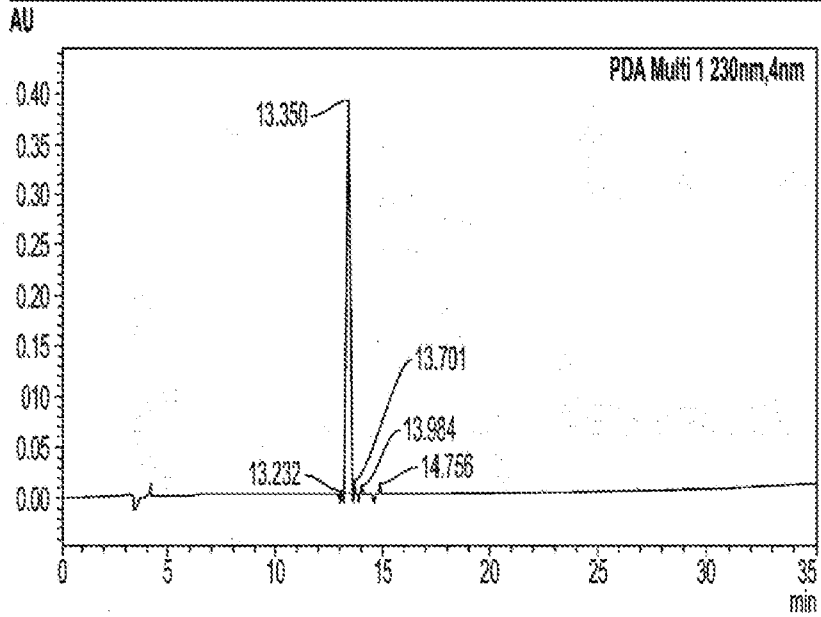
Informe de análisis



<Información de la muestra>

Nombre de la muestra :K170468 (YDE-035)

<Cromatograma>



<Tabla de picos>

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tiempo de ret.	Área	Área %
1	13.232	12349	0.252
2	13.350	4345696	86.818
3	13.701	38529	0.785
4	13.984	2572	0.052
5	14.756	4526	0.092
Total		4903673	100.000

Fig. 39

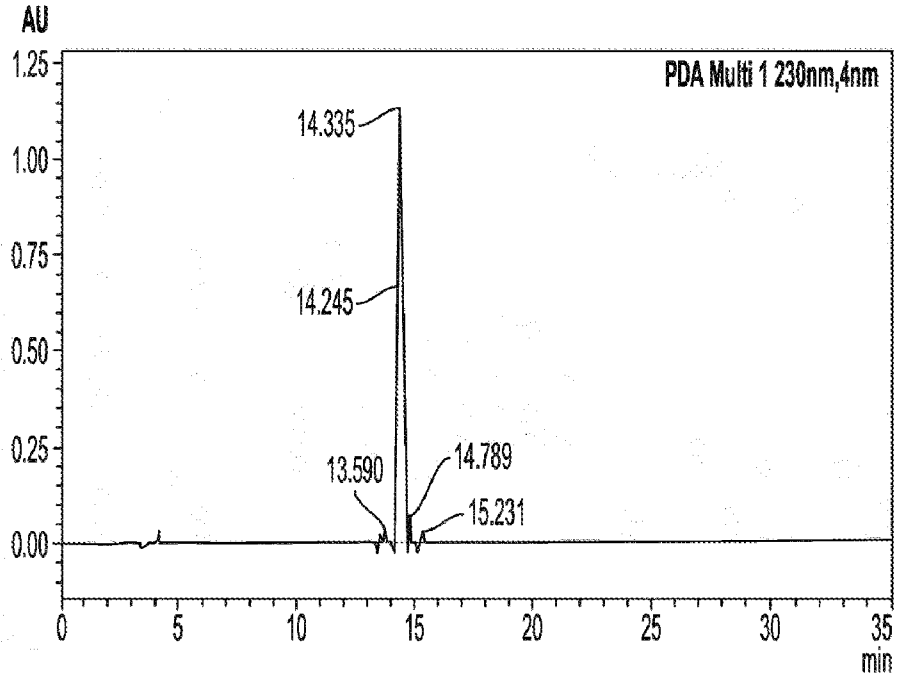


Informe de análisis

<Información de la muestra>

Nombre de la muestra :K170469 (YDE-036)

<Cromatograma>



<Tabla de picos>

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tiempo de ret.	Área	Área %
1	13.590	95741	0.502
2	14.245	21037	0.110
3	14.335	18844050	98.765
4	14.789	113179	0.593
5	15.231	5631	0.030
Total		19079638	100.000

Fig. 40

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A\_prep

Informe de % de área

ID de muestra: K170476 (YDE-037)

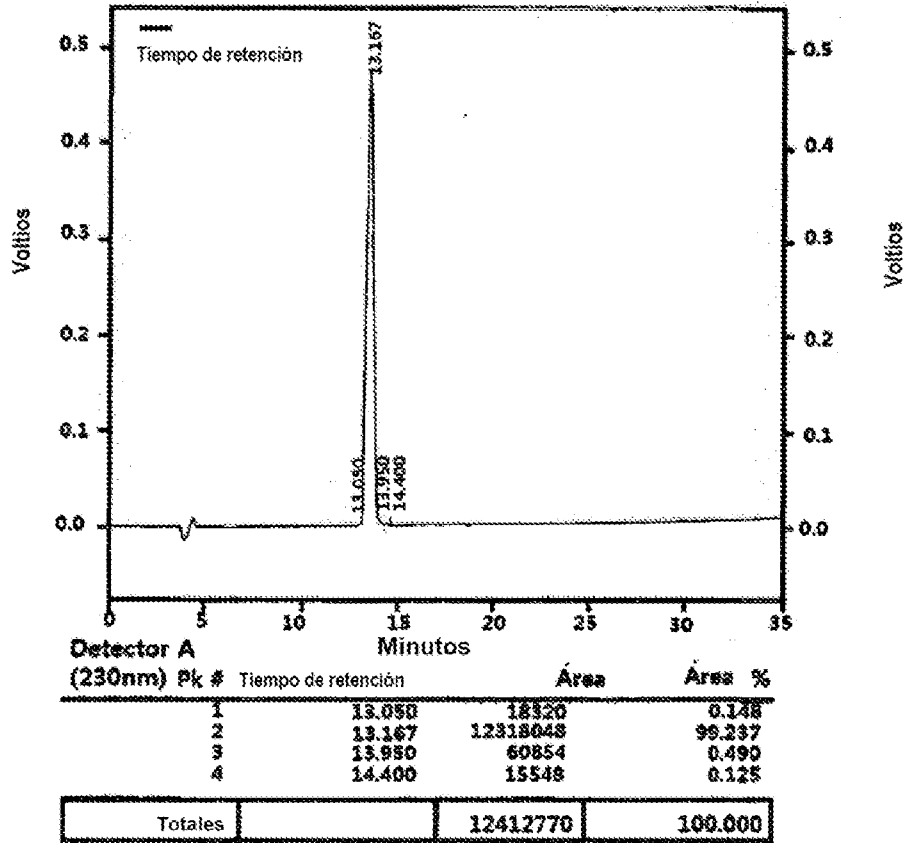
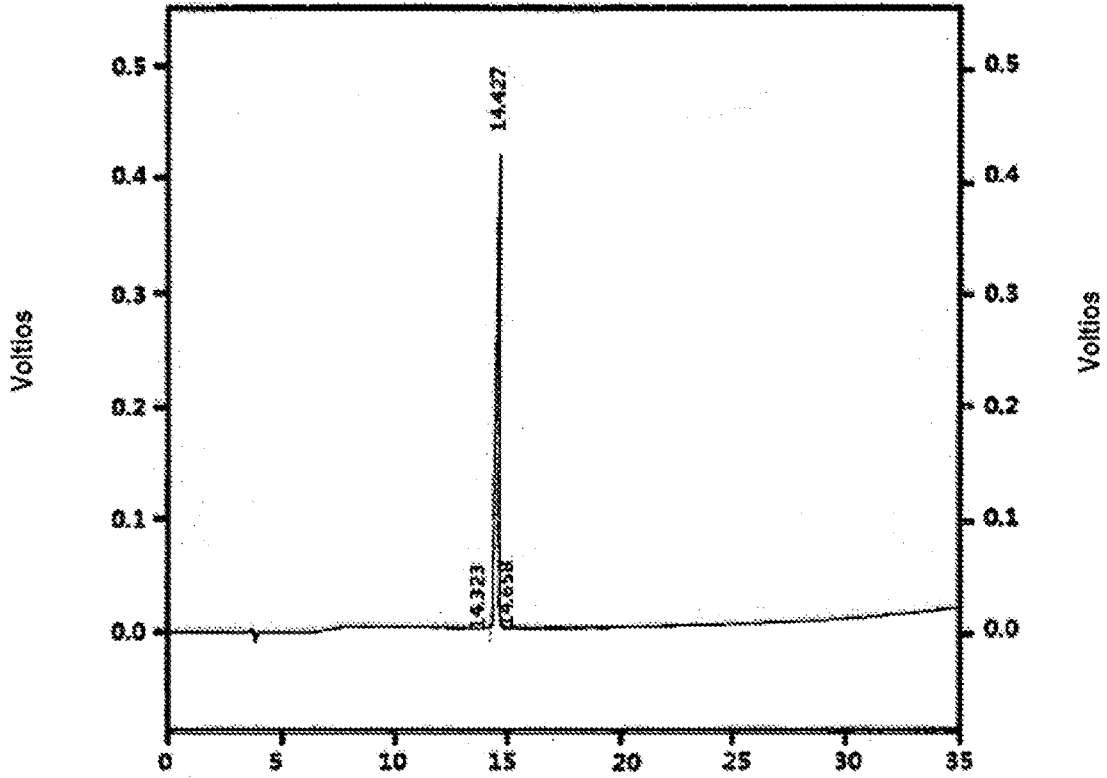


Fig. 41

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 nuevo 10AVP Informe de % de área Página de 1  
 ID de muestra: K170471 (YDE-038)



Detector A		Minutos		Área	Área %
(230nm)	Pk #	Tiempo de retención			
	1	14.323		7412	0.197
	2	14.427		3716173	98.767
	3	14.658		38987	1.036
Totales				3762572	100.000

Fig. 42

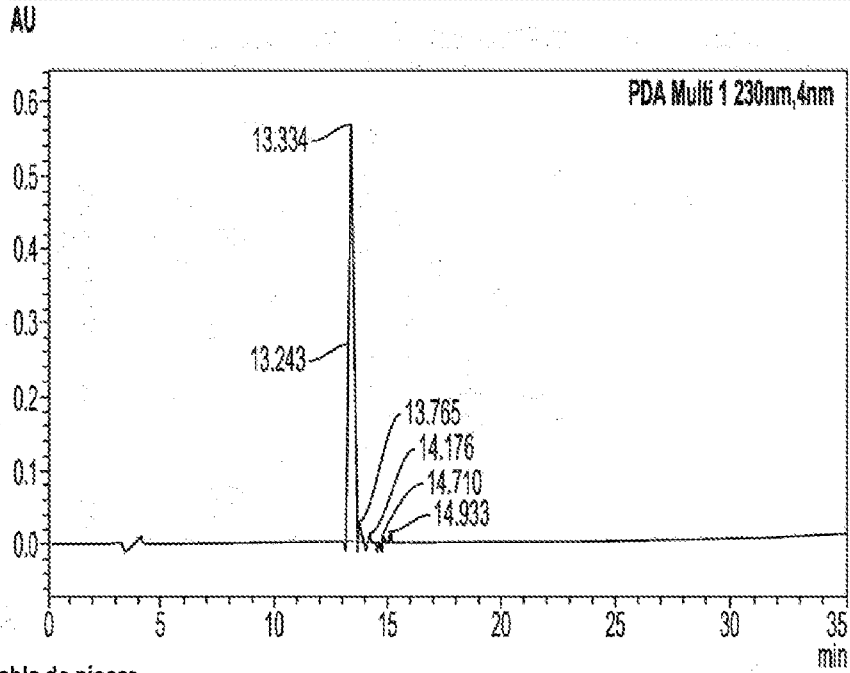


Informe de análisis

<Información de la muestra>

Nombre de la muestra :K170484 (YDE-039)

<Cromatograma>



<Tabla de picos>

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tiempo de ret.	Área	Área %
1	13.243	10337	0.120
2	13.334	8471164	98.101
3	13.765	141934	1.644
4	14.176	1883	0.022
5	14.710	3097	0.036
6	14.933	6746	0.078
Total		8635161	100.000

Fig. 43

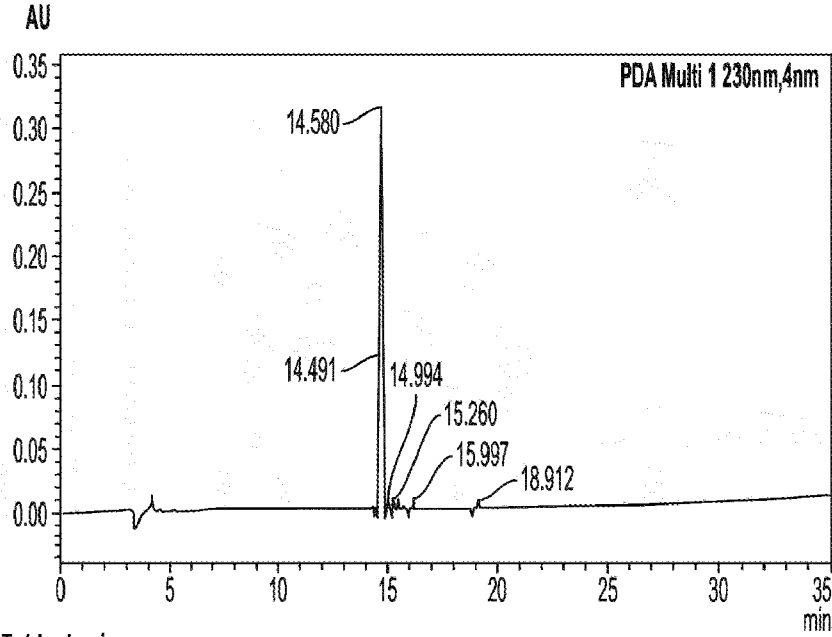


Informe de análisis

<Información de la muestra>

Nombre de la muestra : :K170485 (YDE-040)

<Cromatograma>



<Tabla de picos>

PDA Ch1 230nm

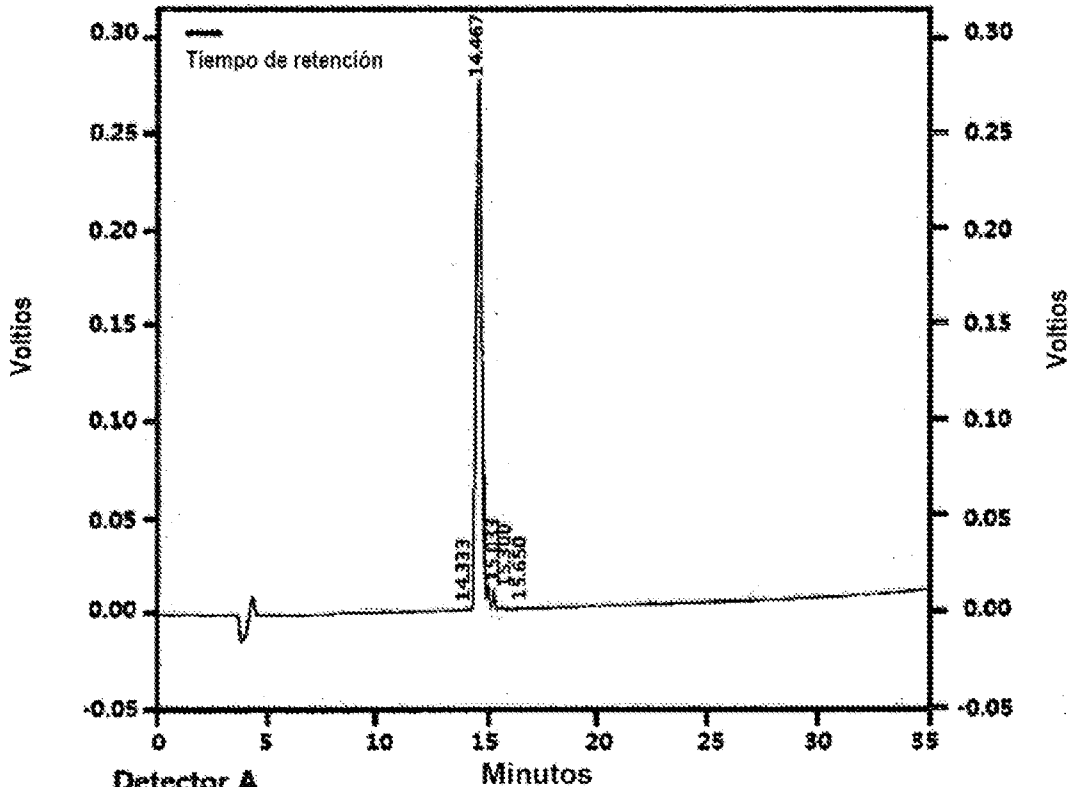
Pico #	Tiempo de ret.	Área	Área %
1	14.491	8575	0.266
2	14.580	3145995	97.580
3	14.994	43744	1.357
4	15.260	10665	0.331
5	15.997	9068	0.281
6	18.912	5968	0.185
Total		3224014	100.000

Fig. 44

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A\_prep

Informe de % de área

ID de muestra: K170466 (YIE-041)



Detector A (230nm)			
Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
1	14.333	8213	0.167
2	14.467	4742455	96.577
3	15.033	84778	1.726
4	15.300	67385	1.372
5	15.650	7889	0.157
<b>Totales</b>		<b>4910520</b>	<b>100.000</b>

Fig. 45

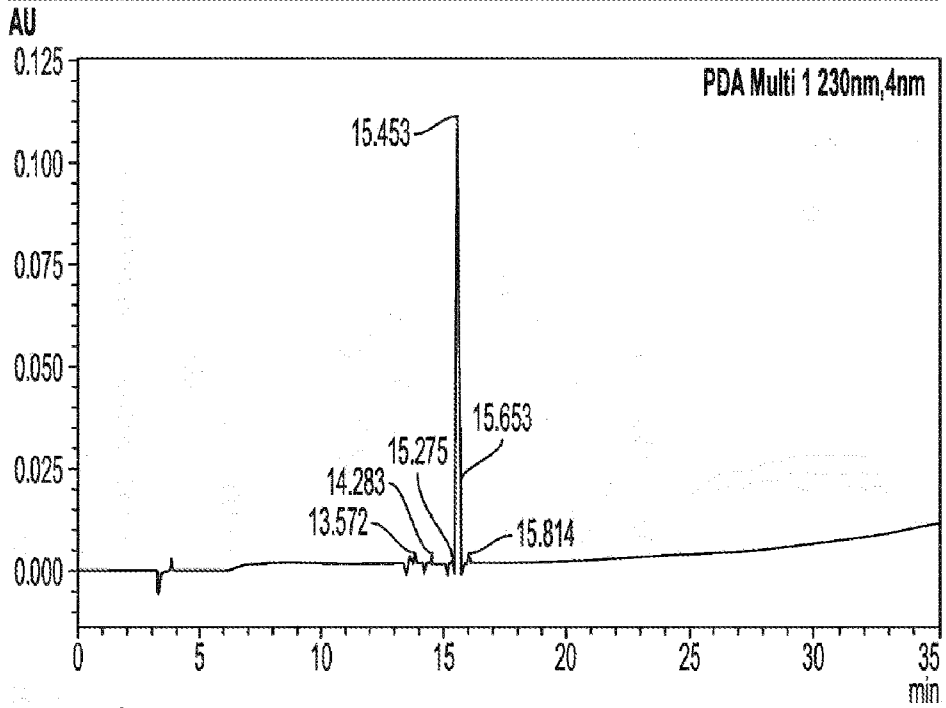


Informe de análisis

<Información de la muestra>

Nombre de la muestra :K170696 (YDE-042)

<Cromatograma>

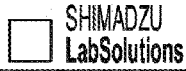


<Tabla de picos>

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tiempo de ret.	Área	Área %
1	13.572	10672	1.287
2	14.283	3251	0.392
3	15.275	1984	0.239
4	15.453	808105	97.476
5	15.653	3981	0.480
6	15.814	1036	0.125
Total		829028	100.000

Fig. 46

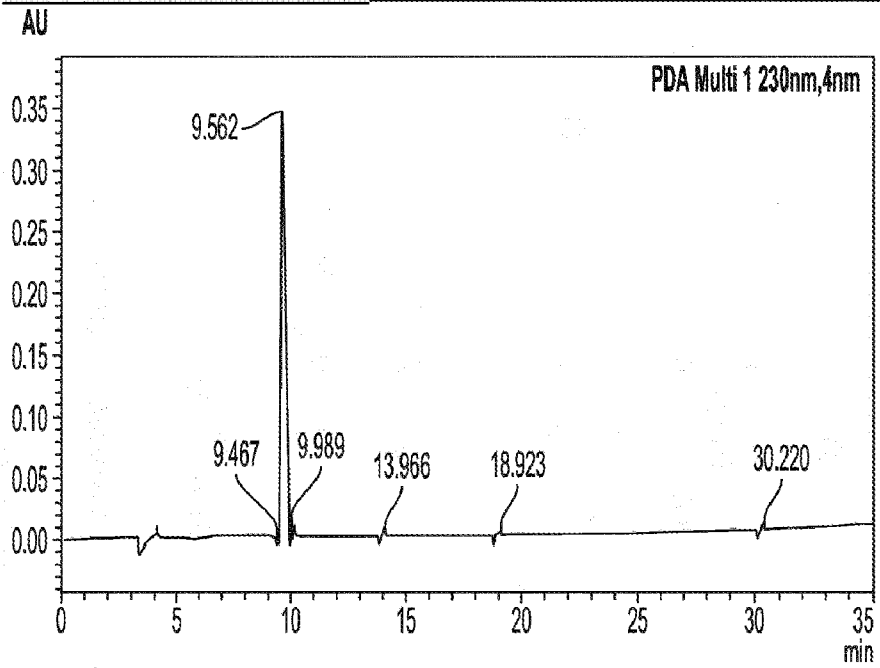


Informe de análisis

<Información de la muestra>

Nombre de la muestra :K170695 (YDE-043)

<Cromatograma>



<Tabla de picos>

PDA Ch1 230nm

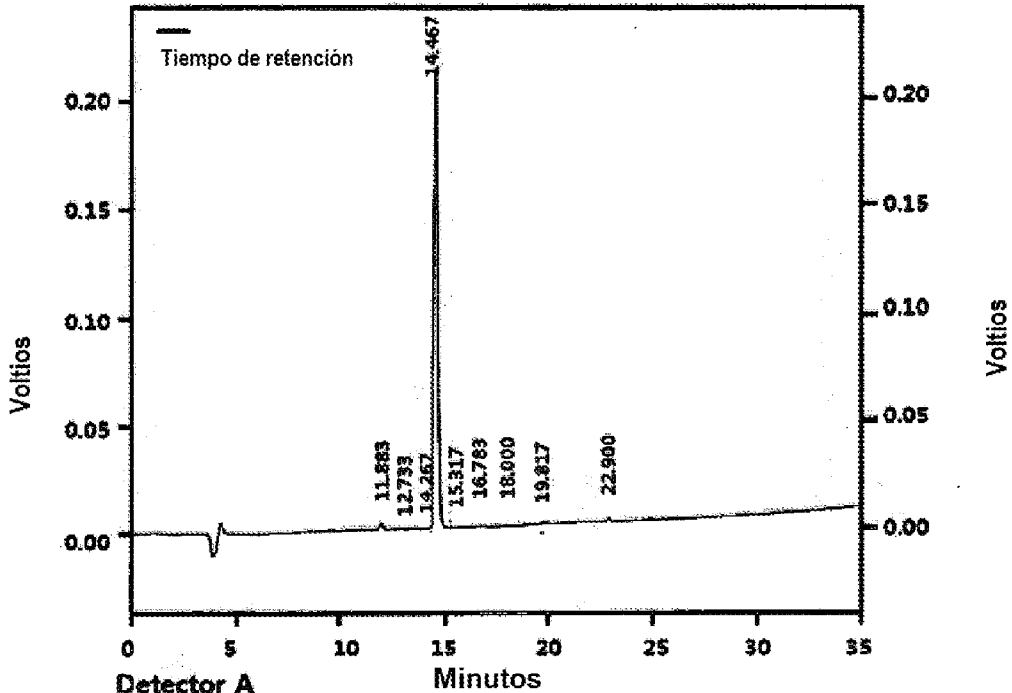
Pico #	Tiempo de ret.	Área	Área %
1	9.467	2371	0.045
2	9.562	5211379	98.719
3	9.989	47144	0.893
4	13.966	4274	0.081
5	18.923	8330	0.158
6	30.220	5506	0.104
Total		5279004	100.000

Fig. 47

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A\_prep

Informe de % de área

ID de muestra: K171020 (YDE-044)



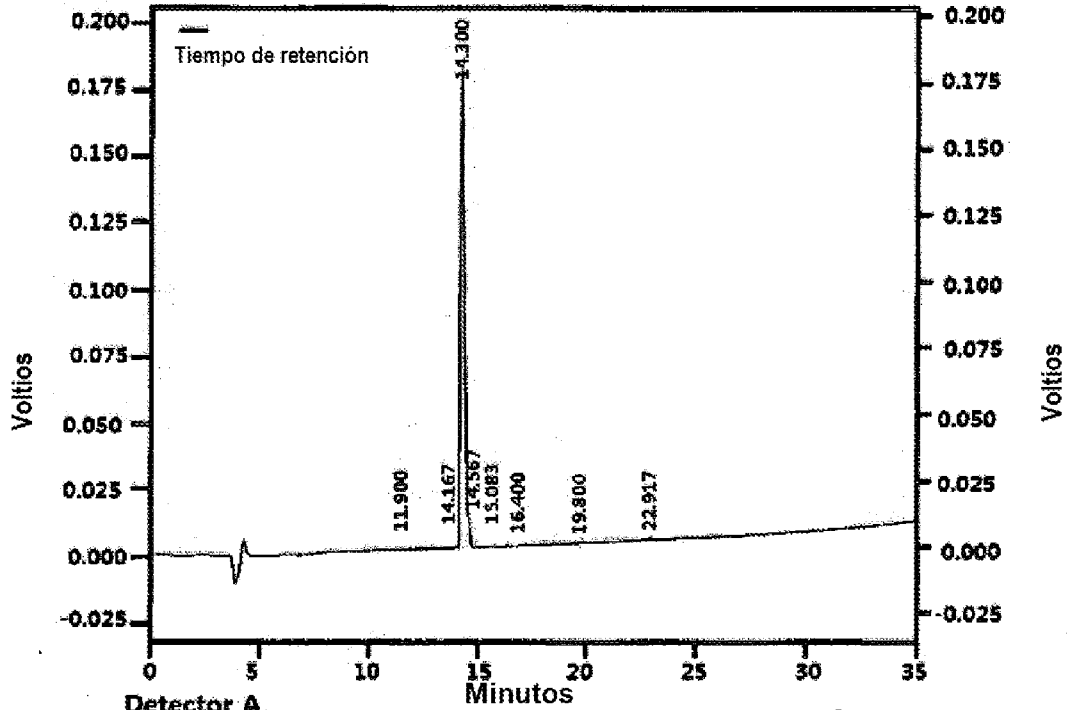
Detector A (230nm)			
	Tiempo de retención	Área	Área %
1	11.883	27993	1.013
2	12.783	1286	0.047
3	14.267	2511	0.102
4	14.467	2704866	97.828
5	15.317	10992	0.398
6	16.783	4365	0.158
7	18.000	887	0.032
8	19.817	3279	0.119
9	22.900	8453	0.306
Totales		2764930	100.000

Fig. 48

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A\_prep

Informe de % de área

ID de muestra : K171021 (YDE-045)



Detector A		Tiempo de retención	Área	Área %
(230nm)	Pk #			
	1	11.900	636	0.029
	2	14.167	5291	0.242
	3	14.300	2089275	95.561
	4	14.567	80787	3.695
	5	15.083	1596	0.073
	6	16.400	2393	0.109
	7	19.800	2986	0.137
	8	22.917	3361	0.154
Totales			2186325	100.000

Fig. 49

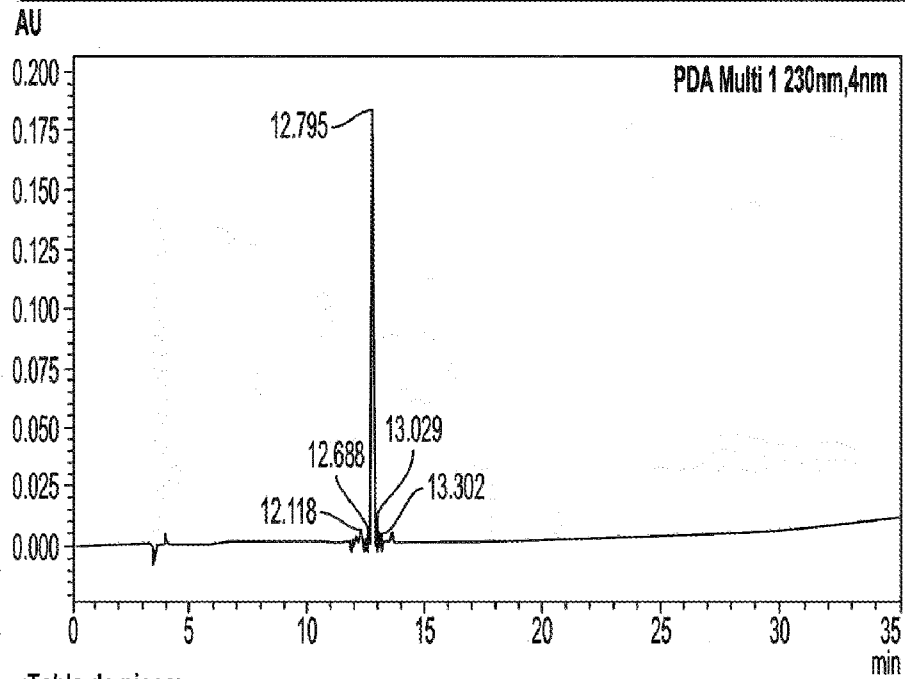


Informe de análisis

<Información de la muestra>

Nombre de la muestra :K171849 (YDE-047)

<Cromatograma>

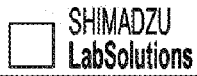


<Tabla de picos>

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tiempo de ret.	Area	Area %
1	12.118	8416	0.566
2	12.688	3751	0.252
3	12.795	1449638	97.513
4	13.029	22365	1.504
5	13.302	2443	0.164
Total		1486612	100.000

Fig. 50

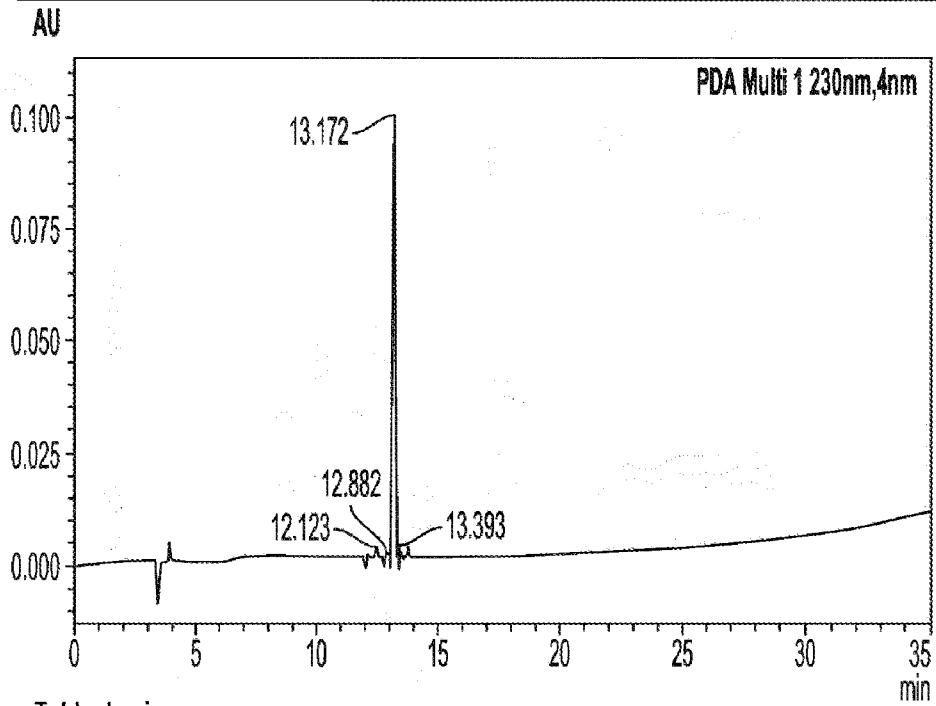


Informe de análisis

<Información de la muestra>

Nombre de la muestra :K171850 (YDE-048)

<Cromatograma>



<Tabla de picos>

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tiempo de ret.	Área	Área %
1	12.123	3743	0.600
2	12.882	7696	1.234
3	13.172	606751	97.254
4	13.393	5695	0.913
Total		623885	100.000

Fig. 51

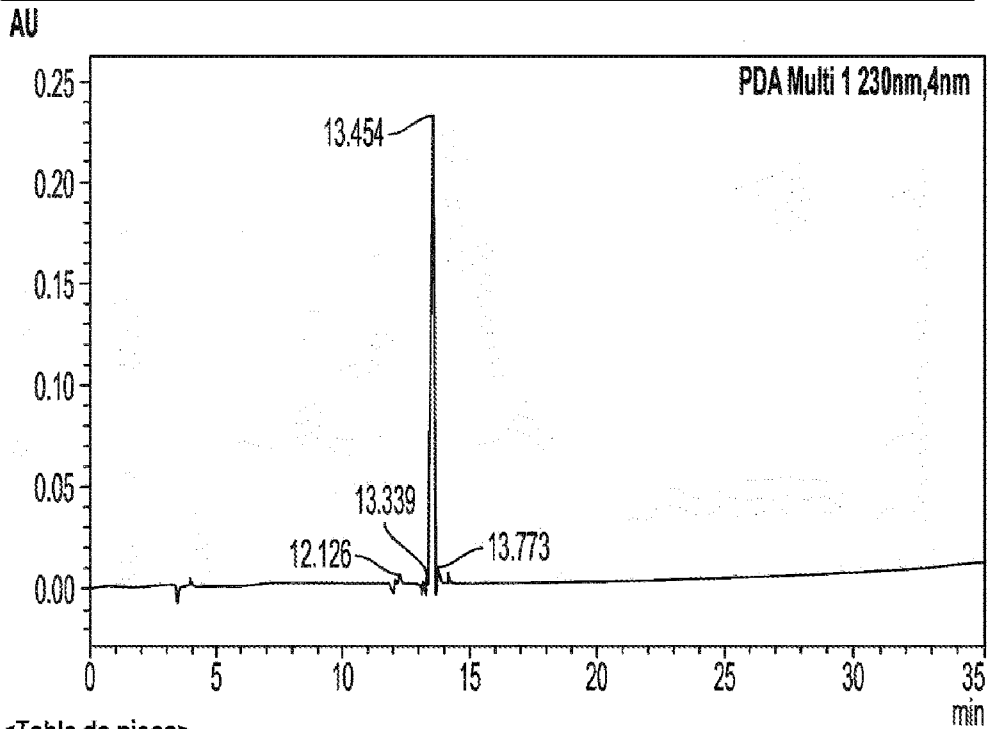


Informe de análisis

<Información de la muestra>

Nombre de la muestra :K171851 (YDE-049)

<Cromatograma>



<Tabla de picos>

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tiempo de ret.	Área	Área %
1	12.126	12891	0.539
2	13.339	1756	0.073
3	13.454	2318972	96.924
4	13.773	58958	2.464
Total		2392577	100.000

Fig. 52

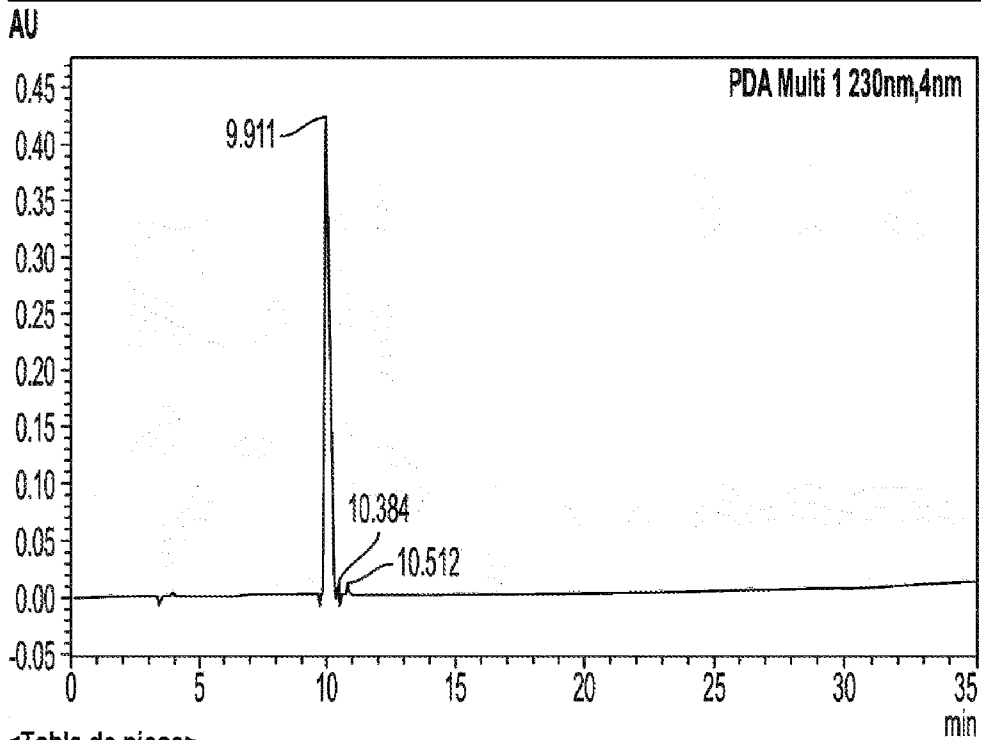


Informe de análisis

<Información de la muestra>

Nombre de la muestra :K171852 (YDE-050)

<Cromatograma>



<Tabla de picos>

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tiempo de ret.	Área	Área %
1	9.911	5450324	99.329
2	10.384	20990	0.383
3	10.512	15843	0.289
Total		5487158	100.000

Fig. 53

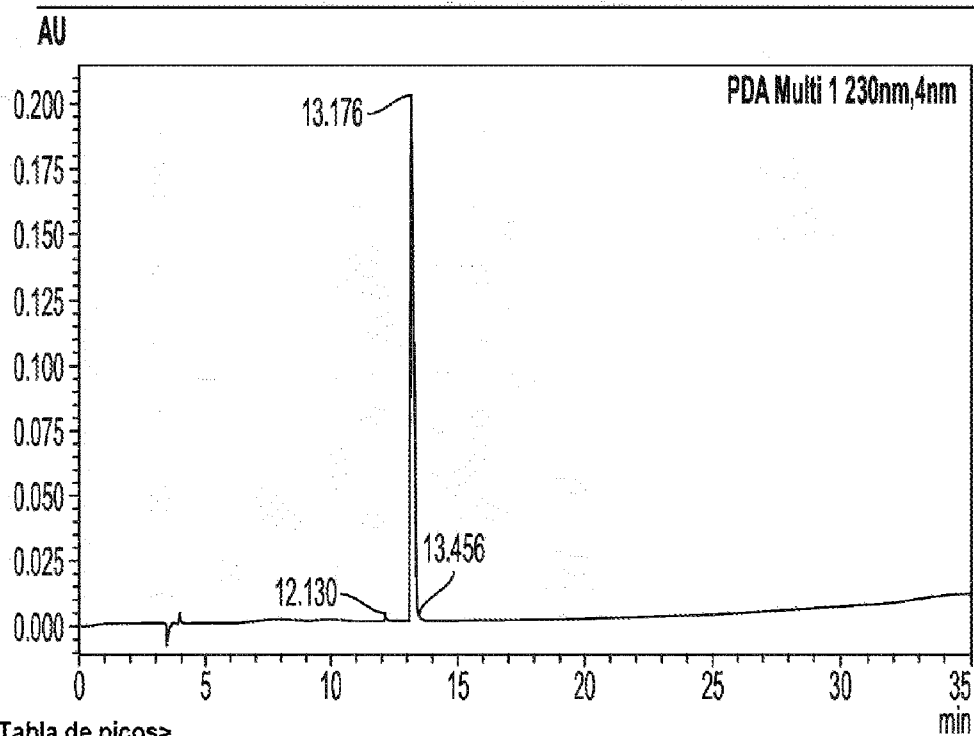


Informe de análisis

<Información de la muestra>

Nombre de la muestra :K171853 (YDE-051)

<Cromatograma>



<Tabla de picos>

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tiempo de ret.	Área	Área %
1	12.130	18605	1.120
2	13.176	1627394	98.011
3	13.456	14421	0.869
Total		1660420	100.000

Fig. 54

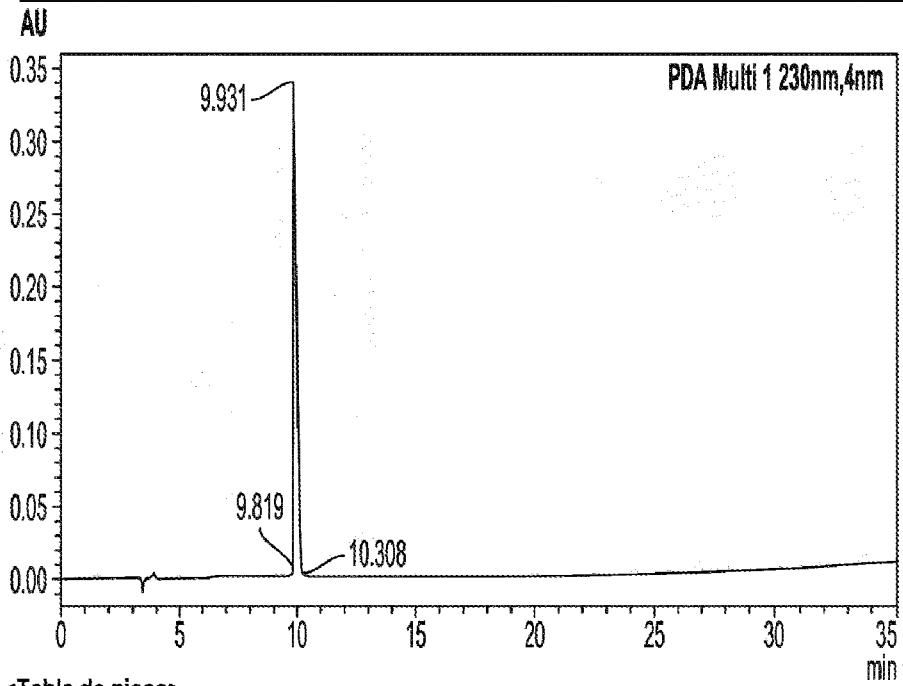


Informe de análisis

<Información de la muestra>

Nombre de la muestra :K171854 (YDE-052)

<Cromatograma>



<Tabla de picos>

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tiempo de ret.	Área	Área %
1	9.819	2280	0.065
2	9.931	3486152	99.456
3	10.308	16804	0.479
Total		3505236	100.000

Fig. 55

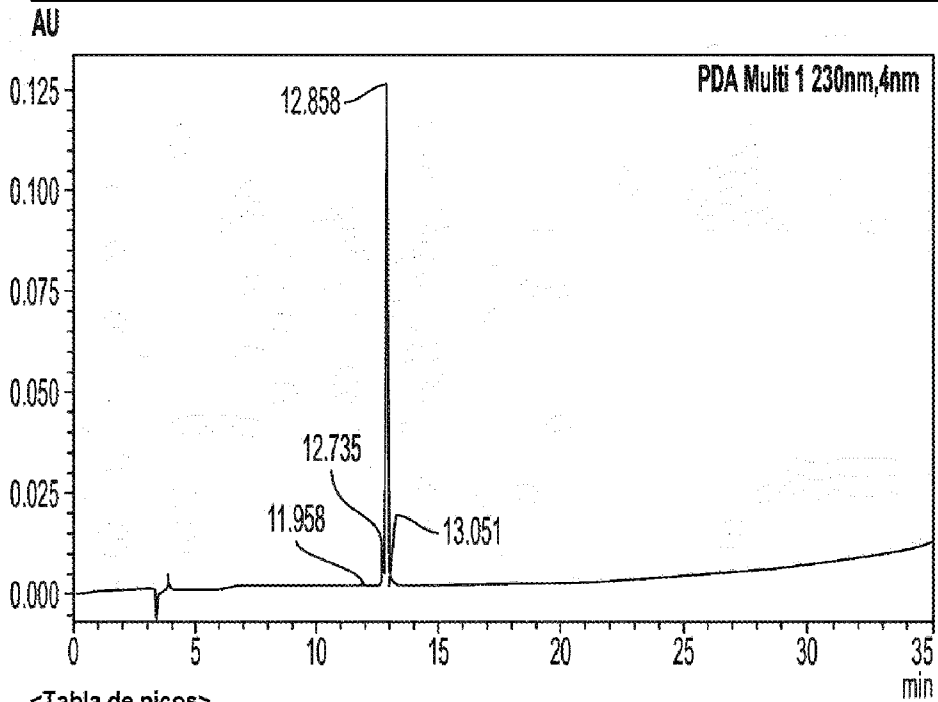


Informe de análisis

<Información de la muestra>

Nombre de la muestra :K171855 (YDE-053)

<Cromatograma>



<Tabla de picos>  
PDA Ch1 230nm

Pico #	Tiempo de ret.	Área	Área %
1	11.958	3827	0.441
2	12.735	7134	0.822
3	12.858	836814	96.428
4	13.051	20034	2.309
Total		867809	100.000

Fig. 56

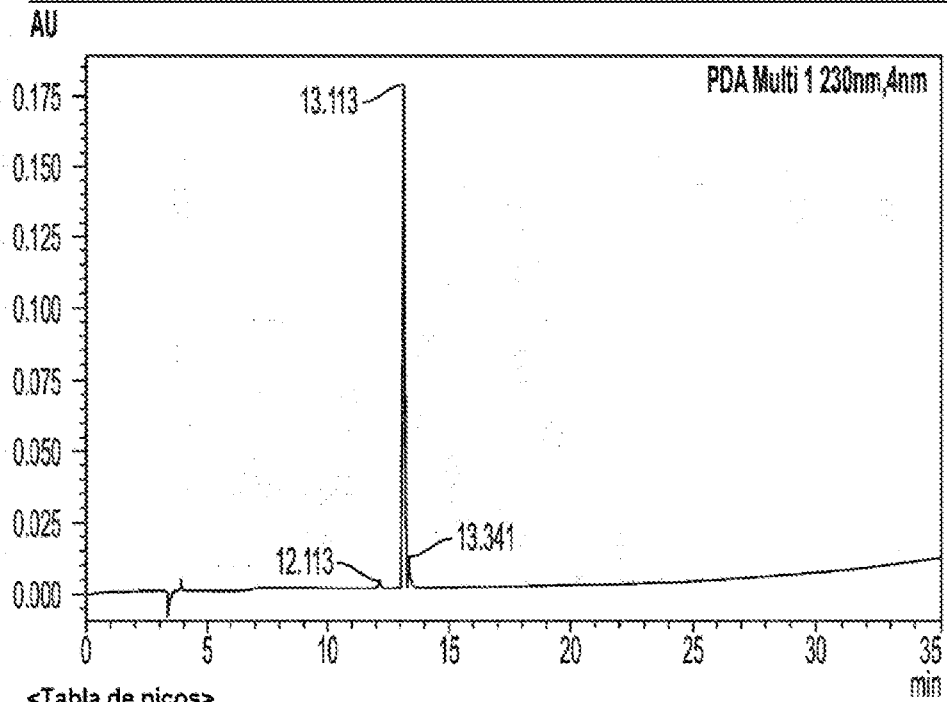


Informe de análisis

<Información de la muestra>

Nombre de la muestra :K171856 (YDE-054)

<Cromatograma>



<Tabla de picos>

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tiempo de ret.	Área	Área %
1	12.113	9831	0.724
2	13.113	1291332	95.112
3	13.341	56534	4.164
Total		1357696	100.000

Fig. 57

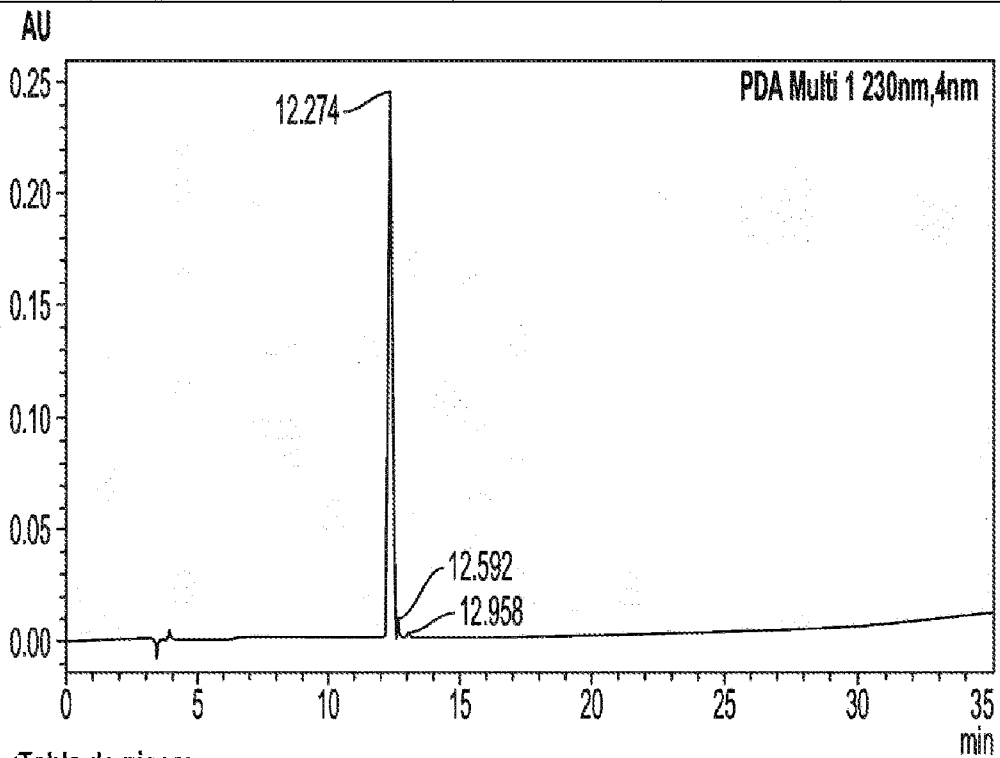


Informe de análisis

<Información de la muestra>

Nombre de la muestra :K171857 (YDE-055)

<Cromatograma>



<Tabla de picos>

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tiempo de ret.	Área	Área %
1	12.274	2627179	98.689
2	12.592	31720	1.192
3	12.958	3175	0.119
Total		2662073	100.000

Fig. 58

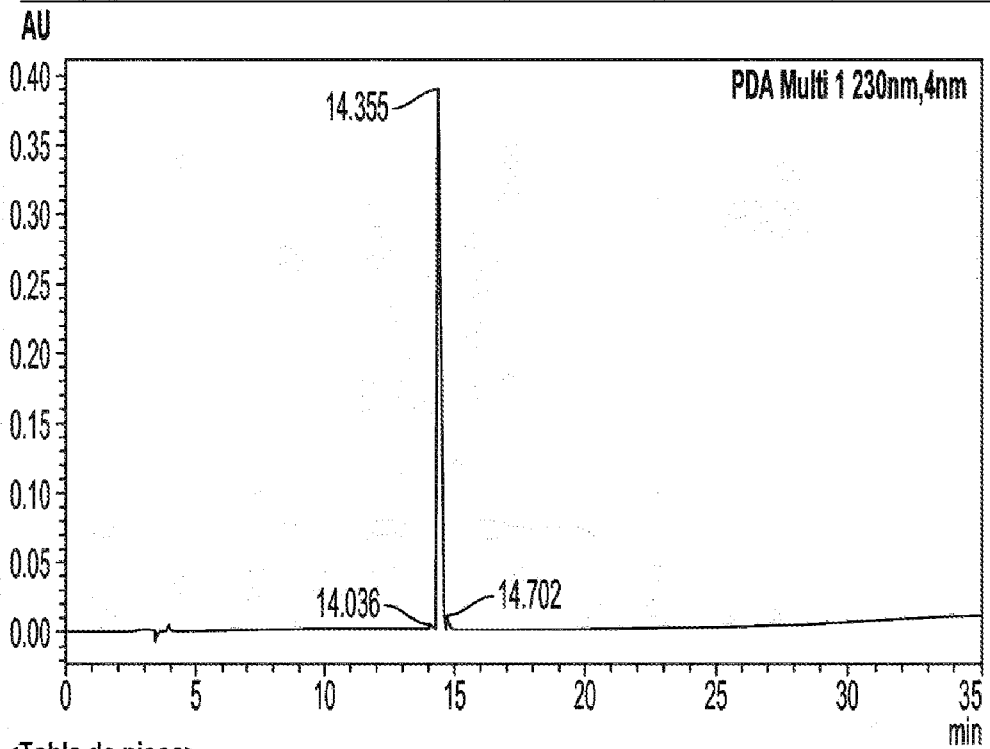


Informe de análisis

<Información de la muestra>

Nombre de la muestra :K171858 (YDE-056)

<Cromatograma>



<Tabla de picos>

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tiempo de ret.	Área	Área %
1	14.036	36272	0.999
2	14.355	3537845	97.433
3	14.702	56951	1.568
Total		3631068	100.000

Fig. 59

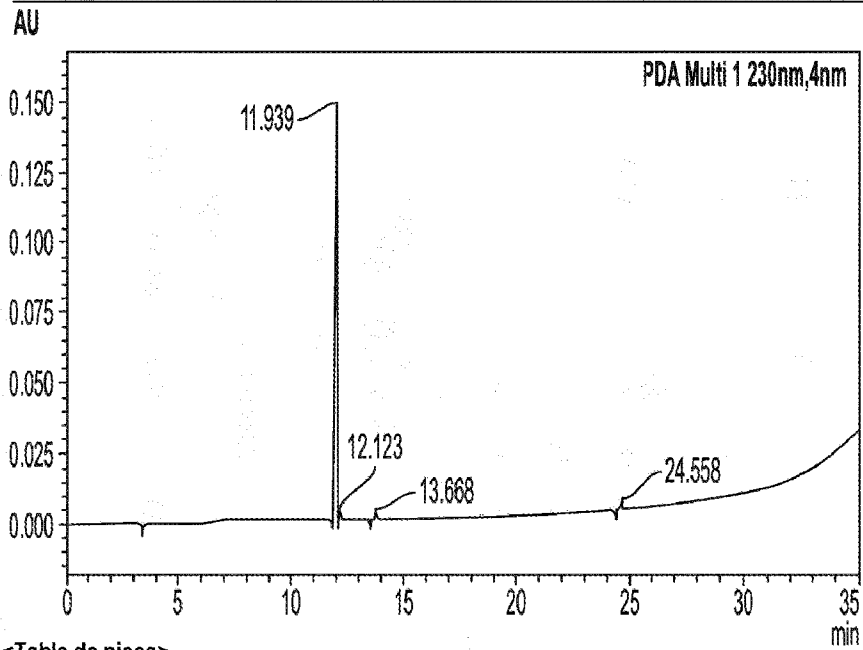


Informe de análisis

<Información de la muestra>

Nombre de la muestra :K171869 (YDE-057)

<Cromatograma>



<Tabla de picos>

PDA Ch1 230nm

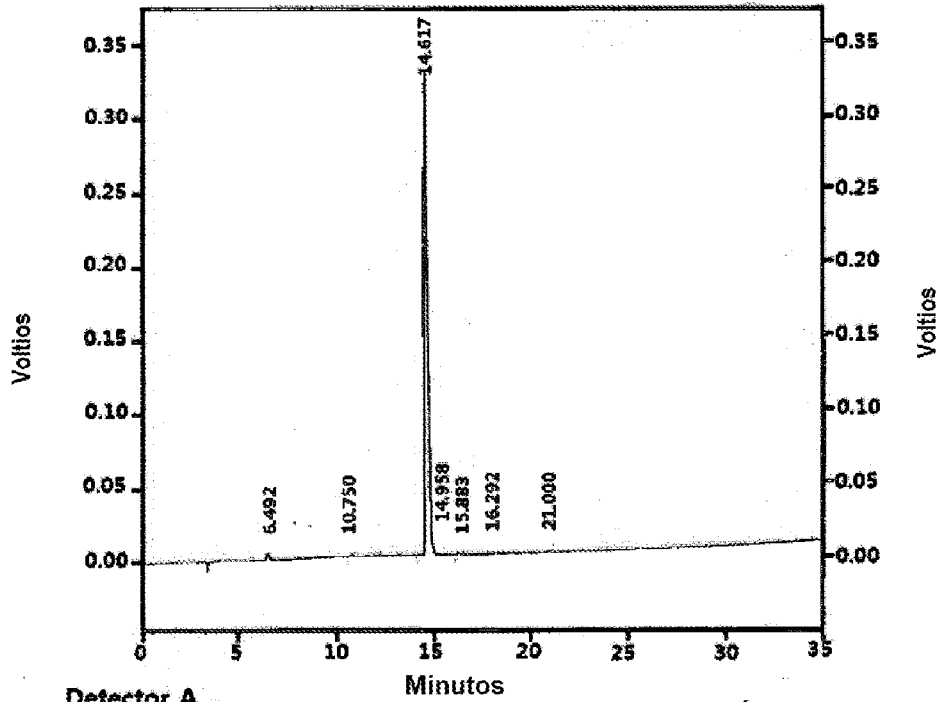
Pico #	Tiempo de ret.	Área	Área %
1	11.939	945100	98.813
2	12.123	6524	0.682
3	13.668	2176	0.227
4	24.558	2651	0.277
Total		956452	100.000

Fig. 60

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A\_prep

Informe de % de área

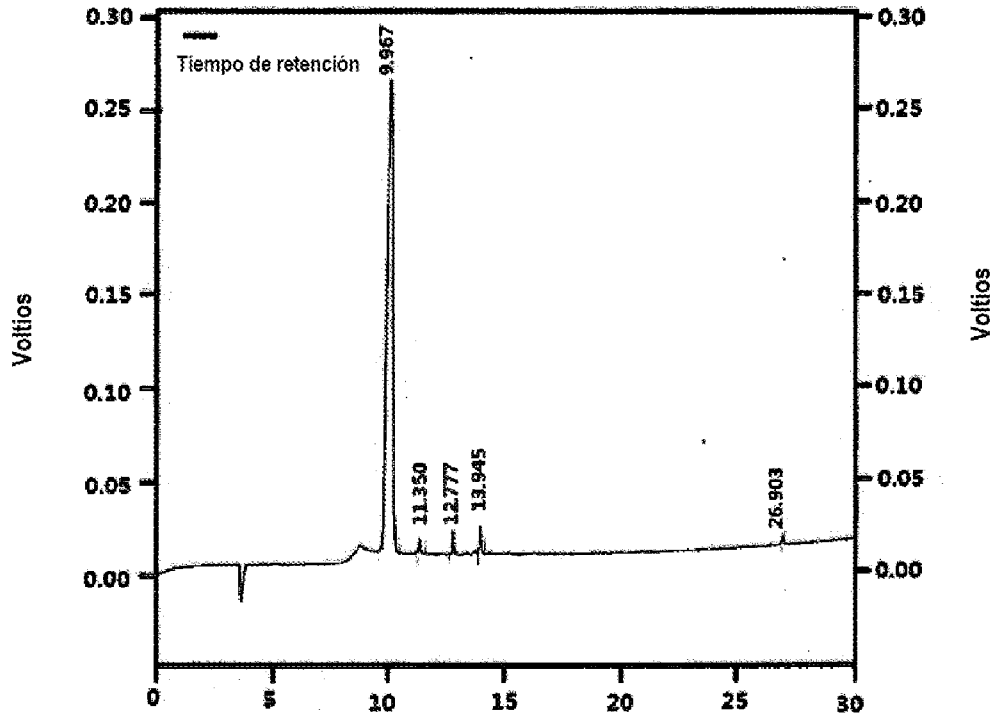
ID de muestra: KI71870 (YDE-058)



Detector A (230nm) Pk #		Área	Área %
	Tiempo de retención		
1	6.482	56263	0.918
2	10.750	9609	0.243
3	14.617	3881360	97.478
4	14.958	33751	0.852
5	15.883	2210	0.056
6	16.292	13260	0.333
7	21.000	5001	0.126
Totales		3961654	100.000

Fig. 61

ID de muestra: K171871 (YDE-059)



Detector A		Minutos	
(230nm) Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
1	9.967	4241746	95.874
2	11.350	40399	0.913
3	12.777	52325	1.183
4	13.945	74918	1.693
5	26.903	14911	0.337
Totales		4424299	100.000

Fig. 62

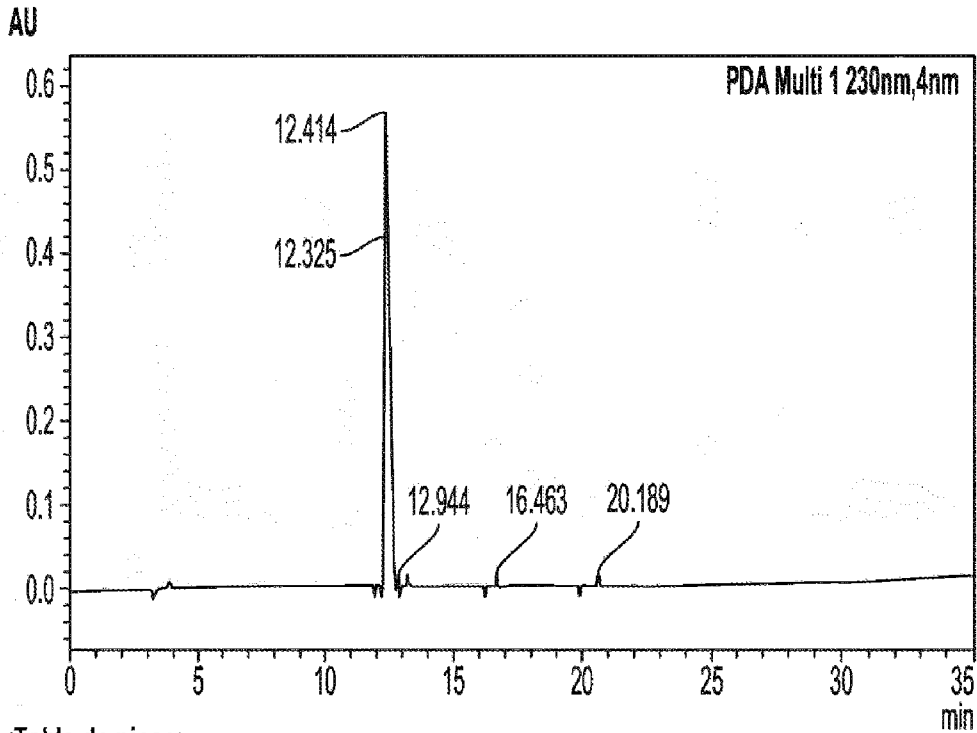


Informe de análisis

<Información de la muestra>

Nombre de la muestra :K171872 (YDE-060)

<Cromatograma>



<Tabla de picos>

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tiempo de ret.	Área	Área %
1	12.325	21419	0.202
2	12.414	10477432	98.960
3	12.944	77001	0.727
4	16.463	6326	0.060
5	20.189	5396	0.051
Total		10587574	100.000

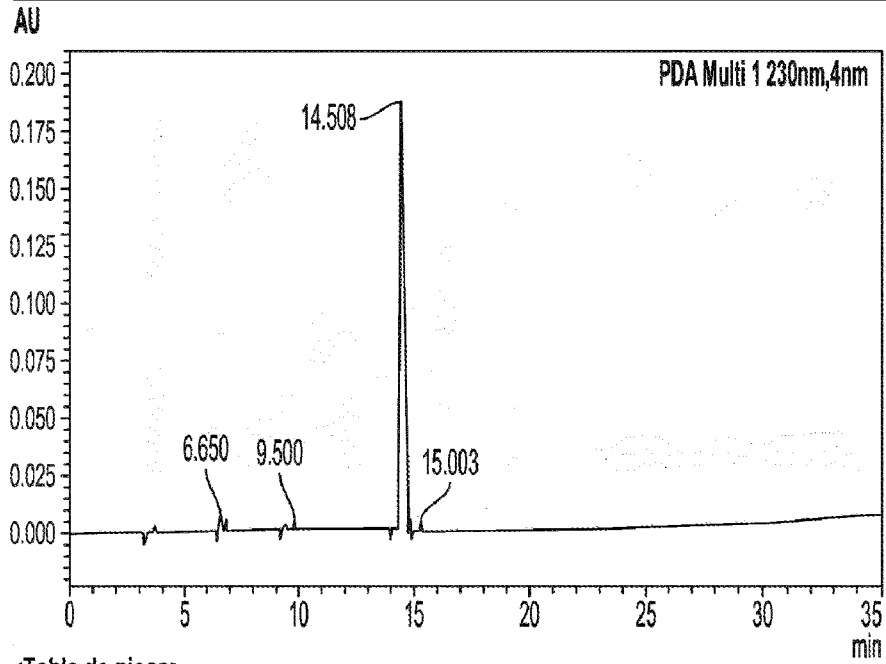


**Fig. 63**  
Informe de análisis

<Información de la muestra>

Nombre de la muestra :K171987 (YDE-064)

<Cromatograma>



<Tabla de picos>

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tiempo de ret.	Área	Área %
1	6.650	45425	2.187
2	9.500	15738	0.758
3	14.508	2014246	96.975
4	15.003	1669	0.080
Total		2077077	100.000

Fig. 64

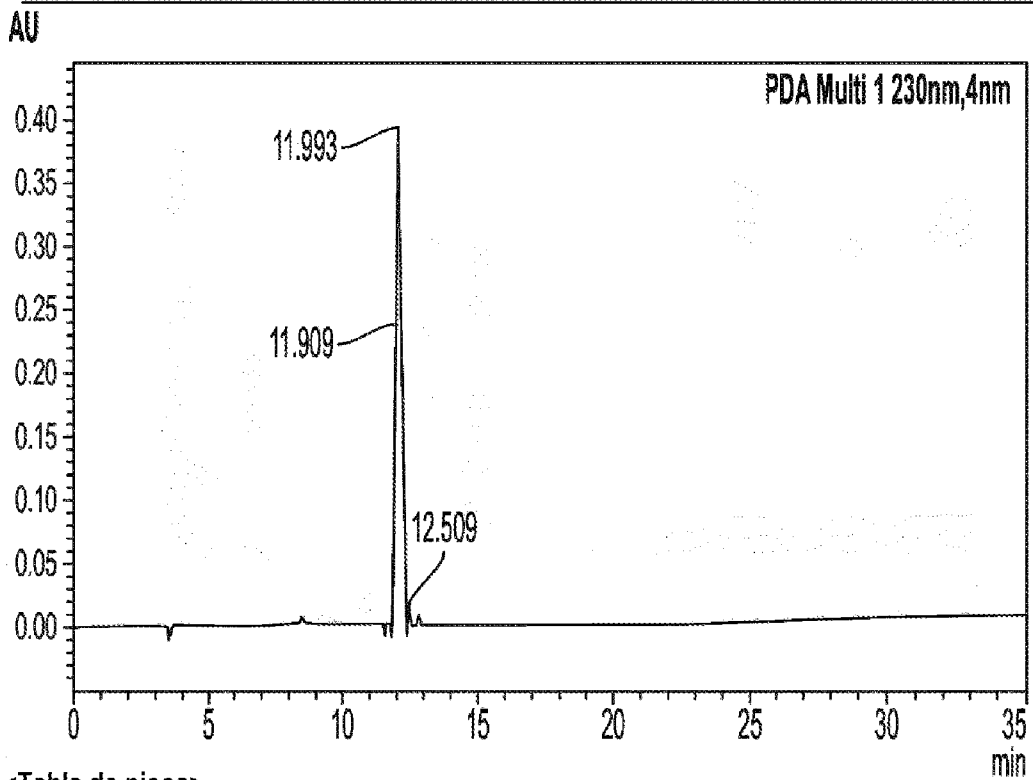


Informe de análisis

<Información de la muestra>

Nombre de la muestra :K171989 (YDE-066)

<Cromatograma>



<Tabla de picos>

PDA Ch1 230nm

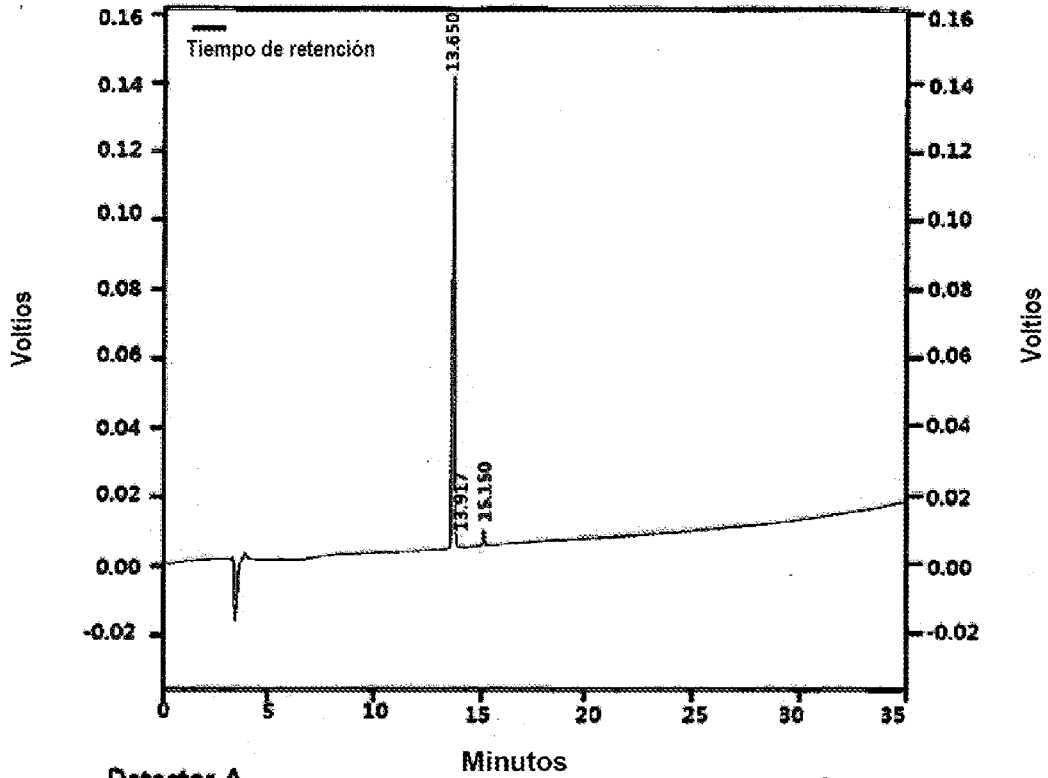
Pico #	Tiempo de ret.	Área	Área %
1	11.909	1016	0.016
2	11.993	6411284	98.801
3	12.509	76758	1.183
Total		6489058	100.000

Fig. 65

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A\_prep

Informe de % de área

ID de muestra: K180115 (YDE-072)



Detector A (230nm)		Minutos	Área	Área %
Pk #	Tiempo de retención			
1	13.650		1120198	97.782
2	13.917		1749	0.153
3	15.150		24243	2.115
Totales			1146190	100.000

Fig. 66

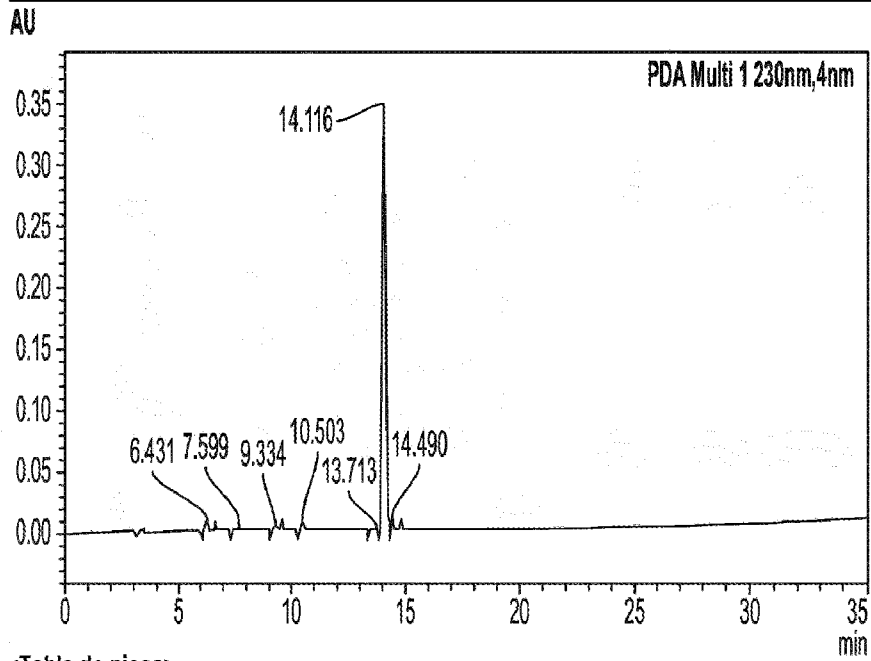


Informe de análisis

<Información de la muestra>

Nombre de la muestra :K180116 (YDE-073)

<Cromatograma>



<Tabla de picos>

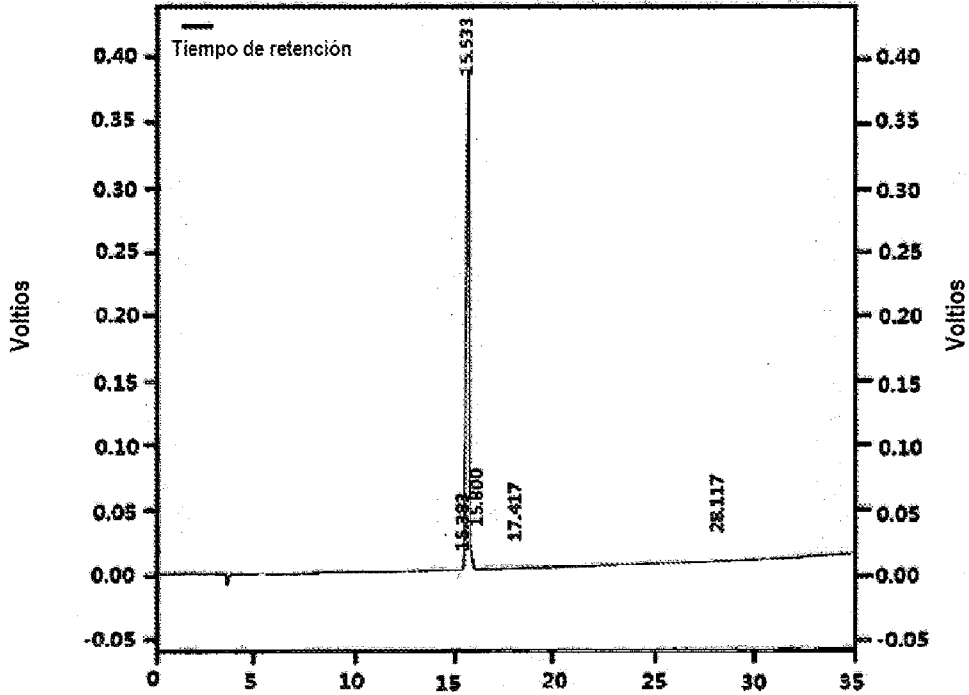
PDA Ch1 230nm

Pico #	Tiempo de ret.	Área	Área %
1	6.431	84808	2.497
2	7.599	2612	0.077
3	9.334	26801	0.789
4	10.503	2243	0.066
5	13.713	11180	0.329
6	14.116	3228240	95.033
7	14.490	41081	1.209
Total		3396964	100.000

Fig. 67

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A\_prep  
 ID de muestra: K180117 (YDE-074)

Informe de % de área



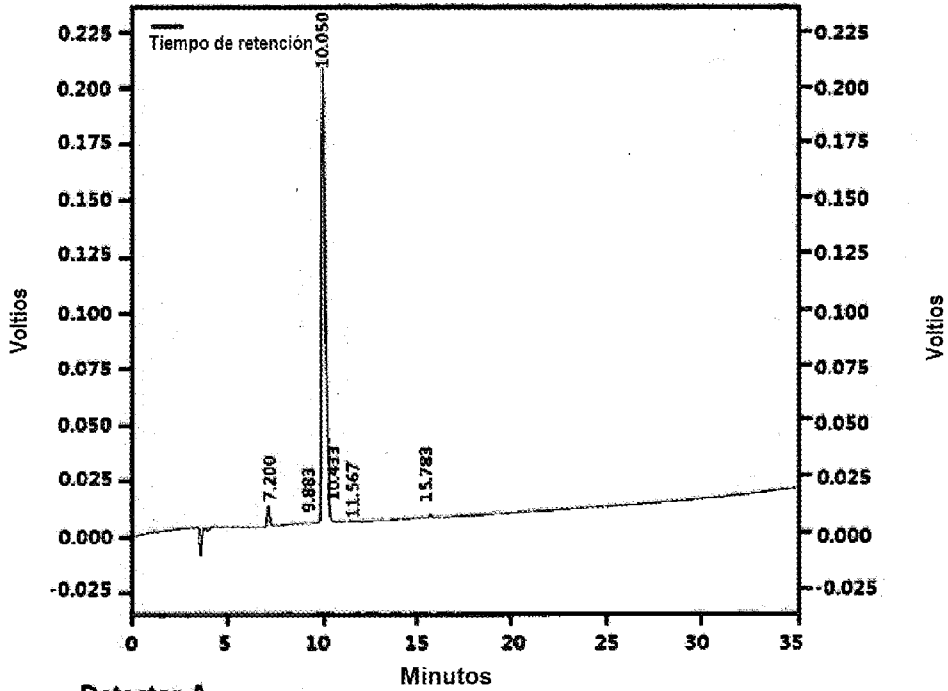
Detector A		Minutos		
(230nm) Pk #	Tiempo de retención	Área	Área %	
1	15.389	1715	0.042	
2	15.533	3991818	97.947	
3	15.800	78057	1.915	
4	17.417	1505	0.037	
5	28.117	2389	0.059	
Totales		4075482	100.000	

Fig. 68

Shimadzu CLASS-VP V6.14 SP1 20A\_prep

Informe de % de área

ID de muestra: K180118 (YDE-075)



**Detector A**

(230nm) pk #	Tiempo de retención	Área	Área %
1	7.200	87289	2.762
2	9.883	1976	0.063
3	10.050	3045468	96.361
4	10.433	11869	0.376
5	11.567	3797	0.120
6	15.783	10067	0.319
<b>Totales</b>		<b>3160466</b>	<b>100.000</b>

Fig. 69

Anygen  
K161389

Datos: <Sin título> L9[c] 26 Sep 2016 12:56 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 29, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 223 mV Perfiles 1-7: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

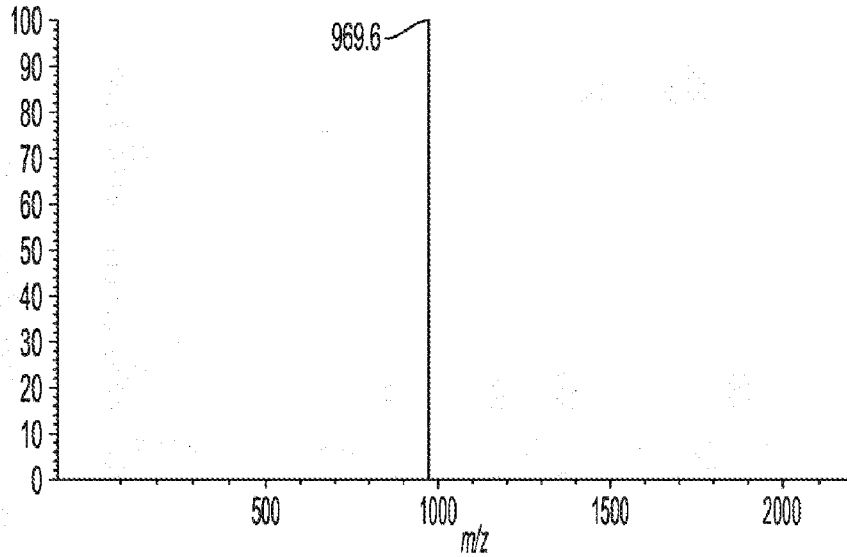


Fig. 70

Anygen  
K161390

Datos: <Sin título> K9[c] 26 Sep 2016 12:56 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 29, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 196 mV Perfiles 1-14: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

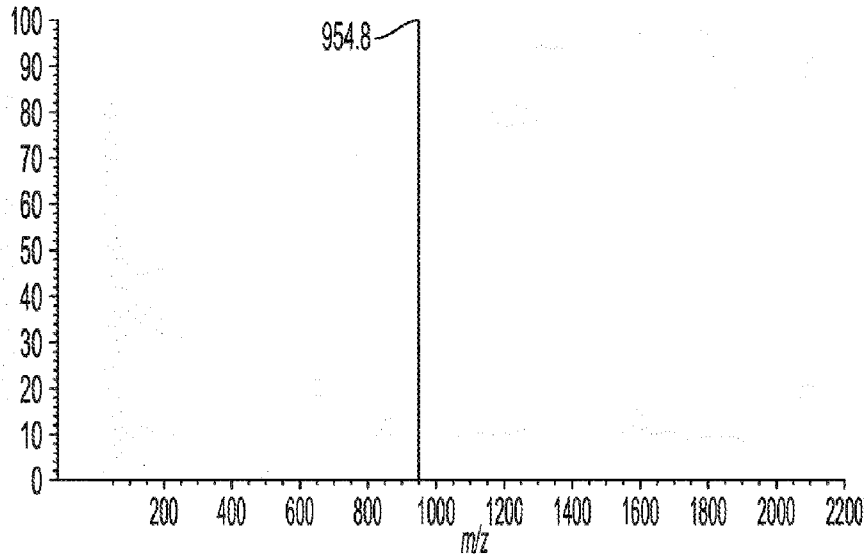


Fig. 71

Anygen  
K161391

Datos: <Sin título> E13[c] 27 Sep 2016 10:13 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624; Modo lineal, Potencia: 30, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 117 mV Perfiles 1-15; Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

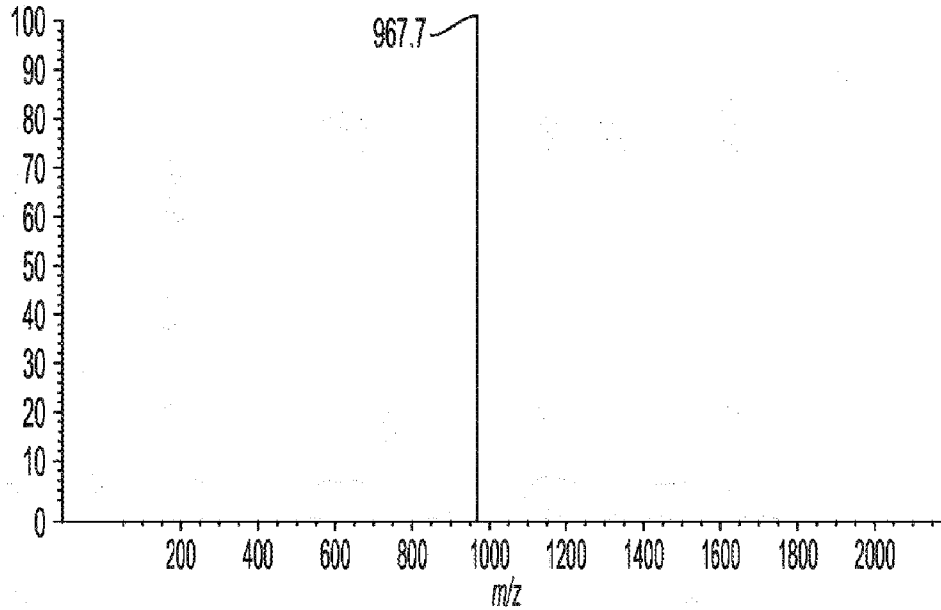


Fig. 72

Anygen  
K161392

Datos: <Sin título> F13[c] 27 Sep 2016 10:15 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624; Modo lineal, Potencia: 30, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 1974 mV Perfiles 1-6; Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

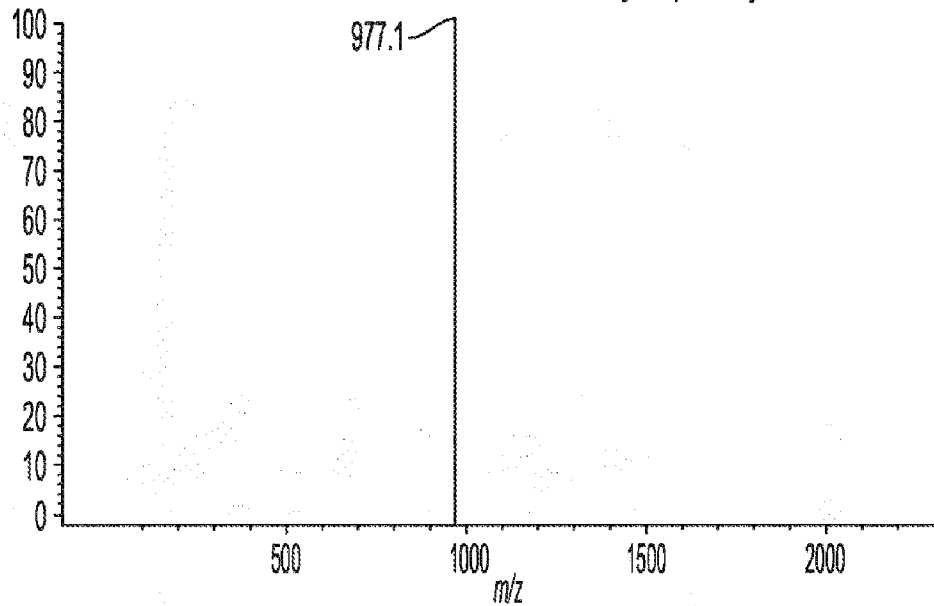


Fig. 73

Anygen  
K161393

Datos: K161393-0002.G13[c] 27 Sep 2016 10:15 Cal: 400-4000 24 Jun 2015 9:11

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 30, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 147 mV Perfiles 1-24: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

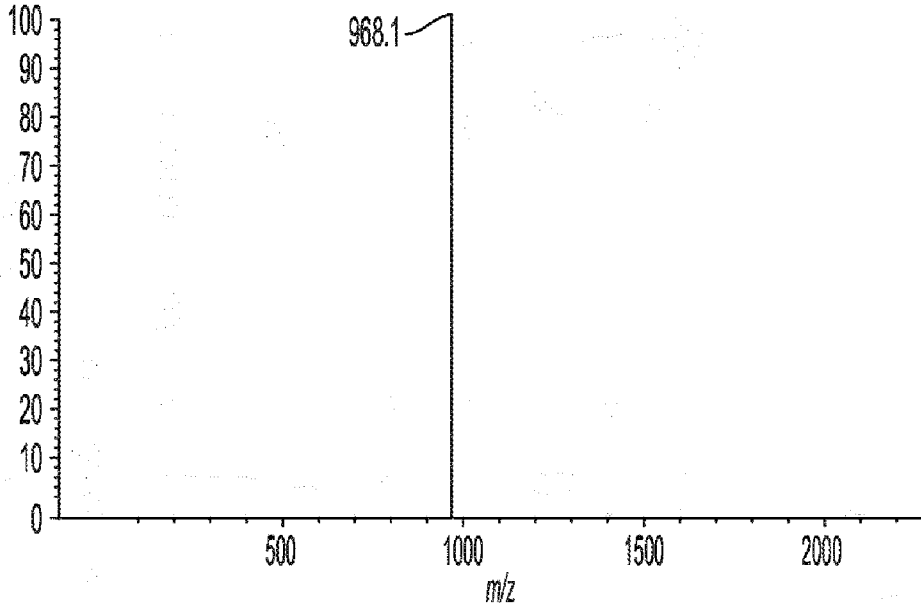


Fig. 74

Anygen  
K161394

Datos: K161394-0002.H13[c] 27 Sep 2016 10:16 Cal: 400-4000 24 Jun 2015 9:11

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 39, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 168 mV Perfiles 1-51: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

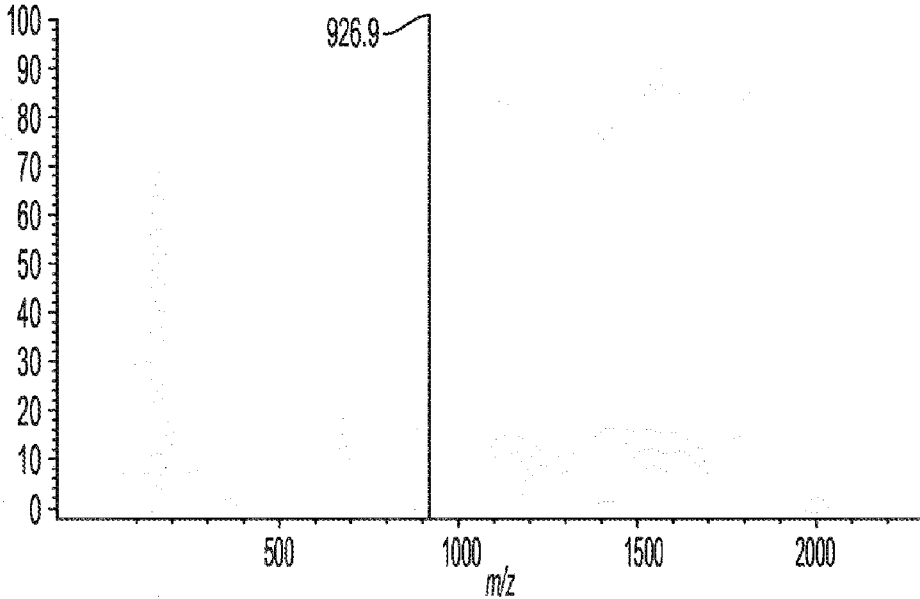


Fig. 75

Anygen  
K161395  
Datos: K161395-0002.I13[c] 27 Sep 2016 10:16 Cal: 400-4000 24 Jun 2015 9:11  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 39, P.Ext. @ 1000 (bin 56)  
%Int. 303 mV Perfiles 1-56: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

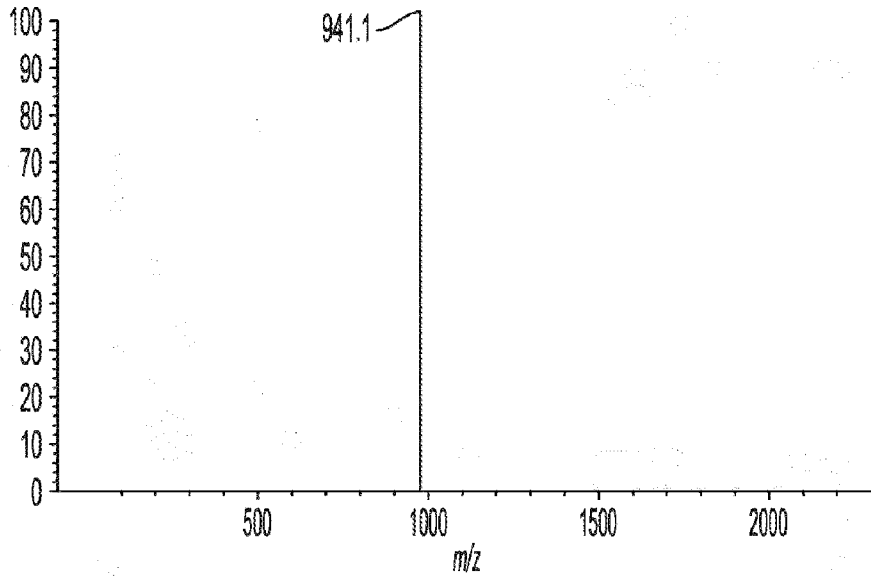


Fig. 76

Anygen  
K161396  
Datos: K161396-0002.J13[c] 27 Sep 2016 10:17 Cal: 400-4000 24 Jun 2015 9:11  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 39, P.Ext. @ 1000 (bin 56)  
%Int. 510 mV Perfiles 1-10: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

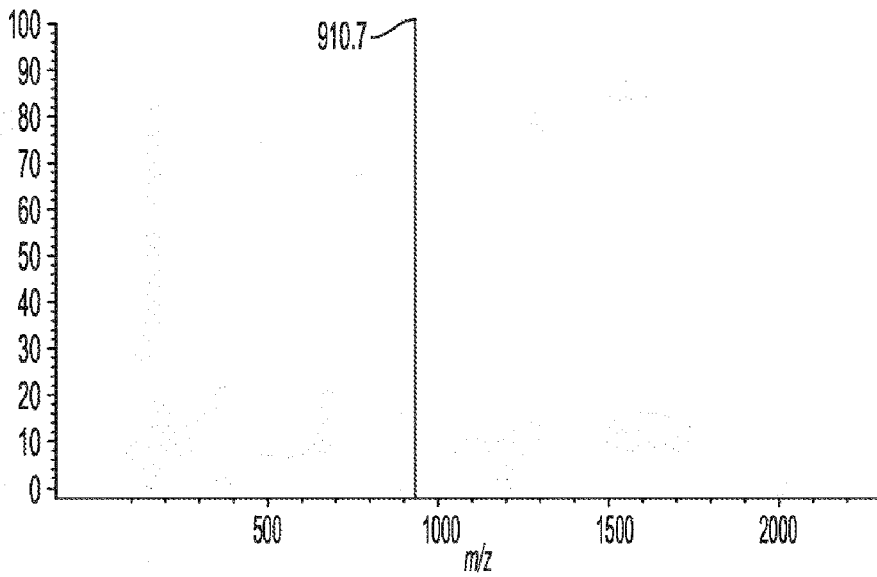


Fig. 77

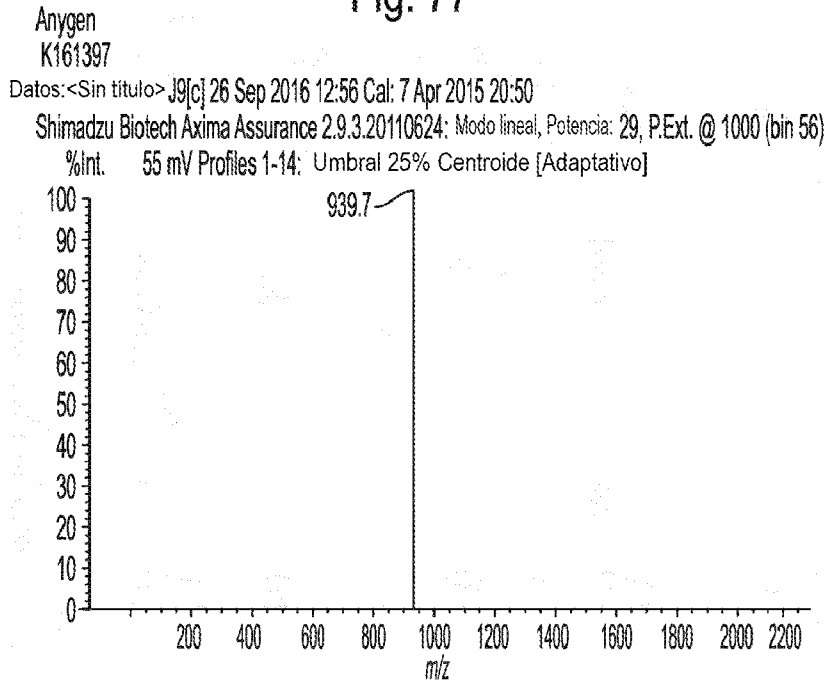


Fig. 78

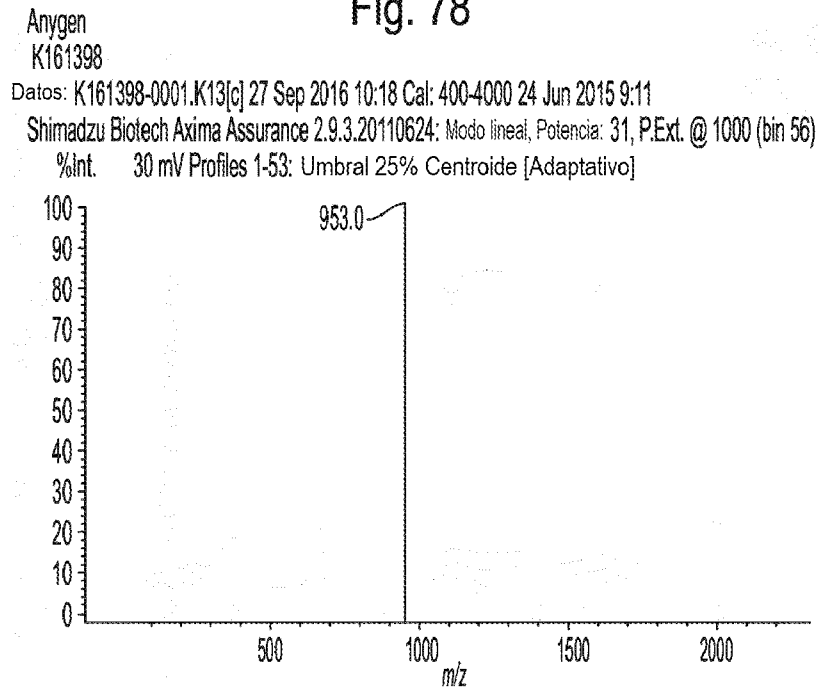


Fig. 79

Anygen  
K161399

Datos: <Sin título> .I9[c] 26 Sep 2016 12:55 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624; Modo lineal, Potencia: 29, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 11 mV Perfiles 1-52: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

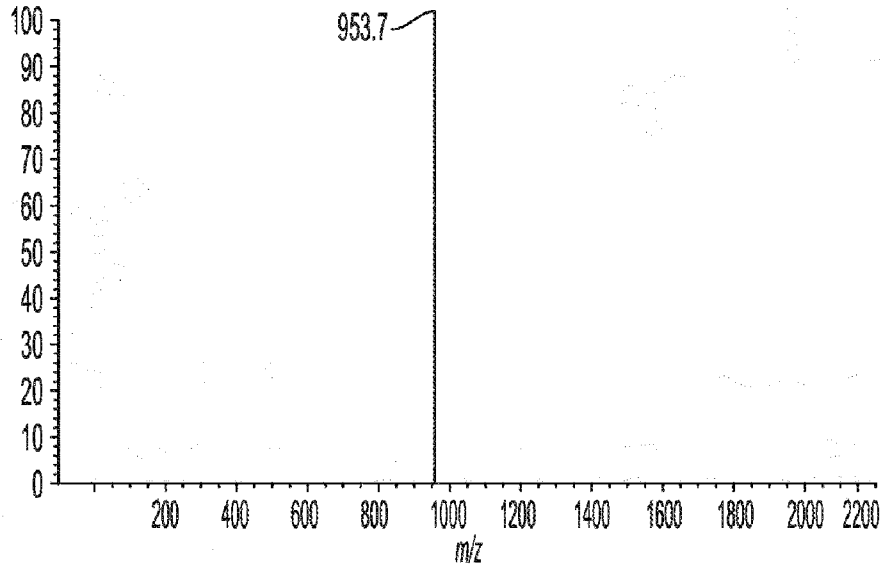


Fig. 80

Anygen  
K161400

Datos: <Sin título> .H9[c] 26 Sep 2016 12:55 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624; Modo lineal, Potencia: 29, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 179 mV Perfiles 1-73: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

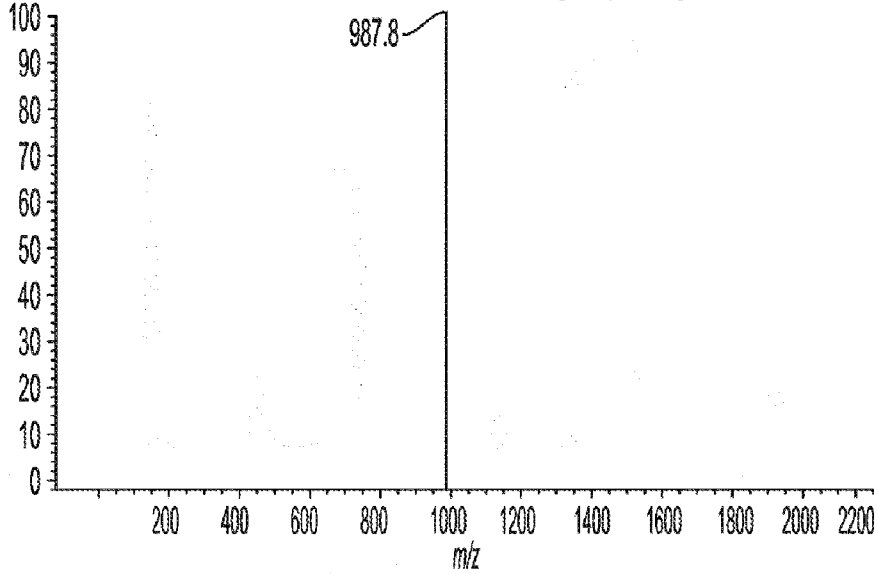


Fig. 81

Anygen  
K161401

Datos: <Sin titulo>.G9[c] 26 Sep 2016 12:54 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624; Modo lineal, Potencia: 29, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 295 mV Perfiles 1-7; Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

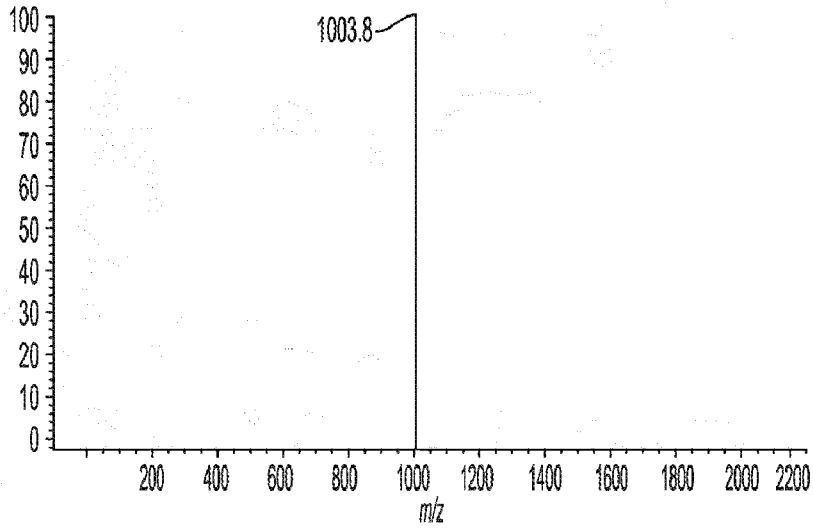


Fig. 82

Anygen  
K161402

Datos: K161402-0001.L13[c] 27 Sep 2016 10:18 Cal: 400-4000 24 Jun 2015 9:11

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624; Modo lineal, Potencia: 34, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 309 mV Perfiles 1-7; Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

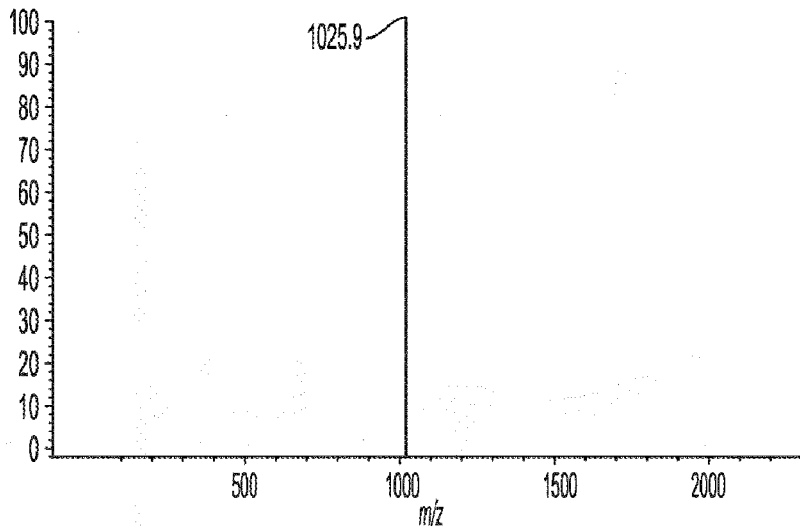


Fig. 83

Anygen  
K161403

Datos: <Sin titulo>.M13[c] 27 Sep 2016 10:18 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 34, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 19 mV Perfiles 1-101: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

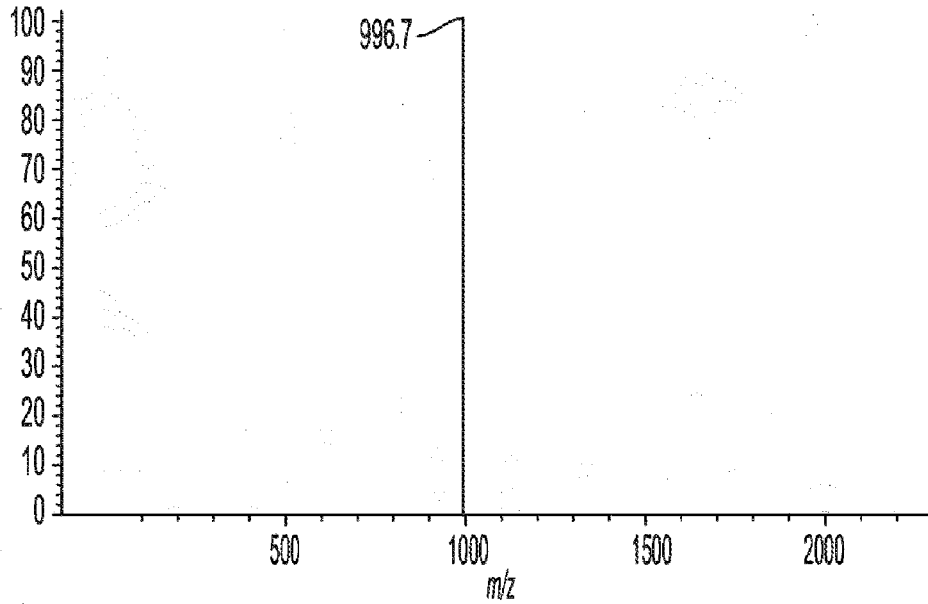


Fig. 84

Anygen  
K161404

Datos: K161404-0001.N13[c] 27 Sep 2016 10:19 Cal: 400-4000 24 Jun 2015 9:11

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 40, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 162 mV Perfiles 1-85: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

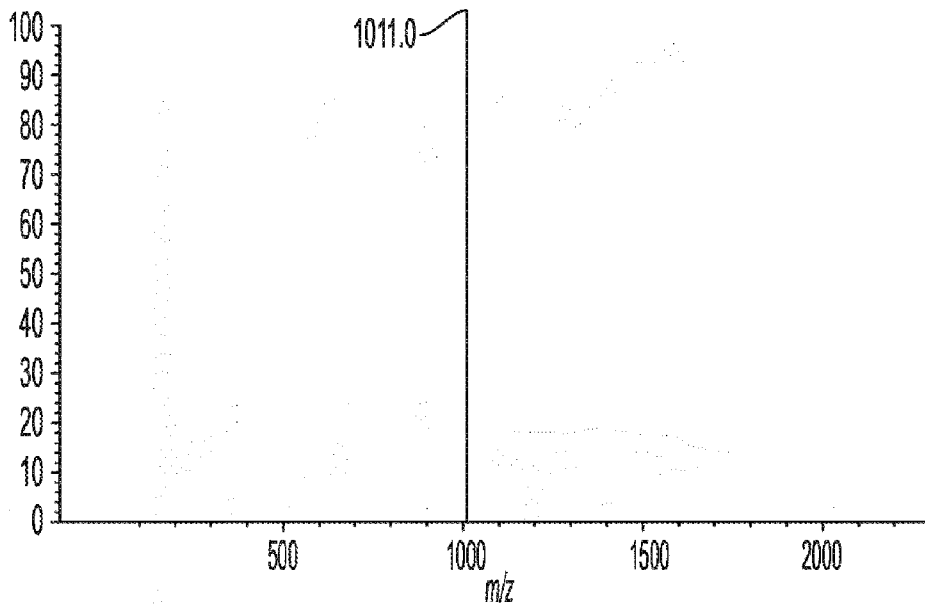


Fig. 85

Anygen  
K161405

Datos: <Sin título> .M16[c] 28 Sep 2016 13:09 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 22, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 64 mV Perfiles 1-106: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

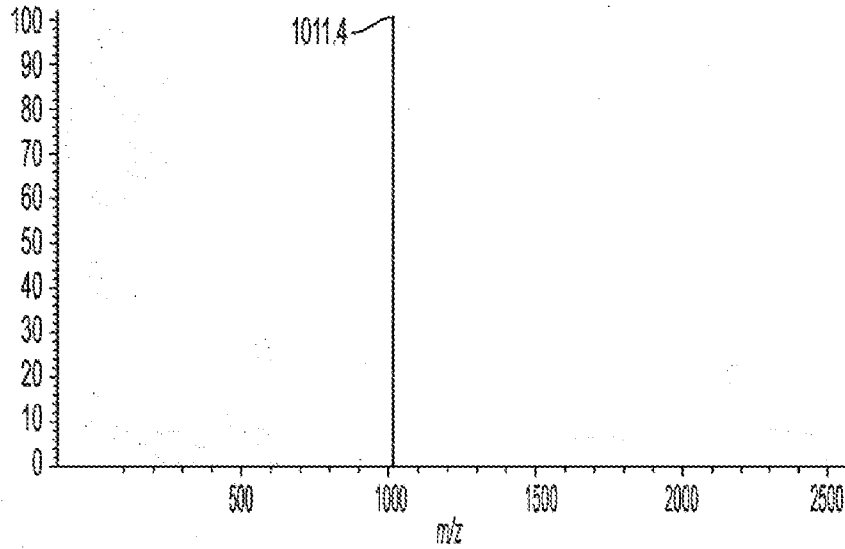


Fig. 86

Anygen  
K161406

Datos: <Sin título> .O13[c] 27 Sep 2016 10:20 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 37, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 25 mV Perfiles 1-55: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

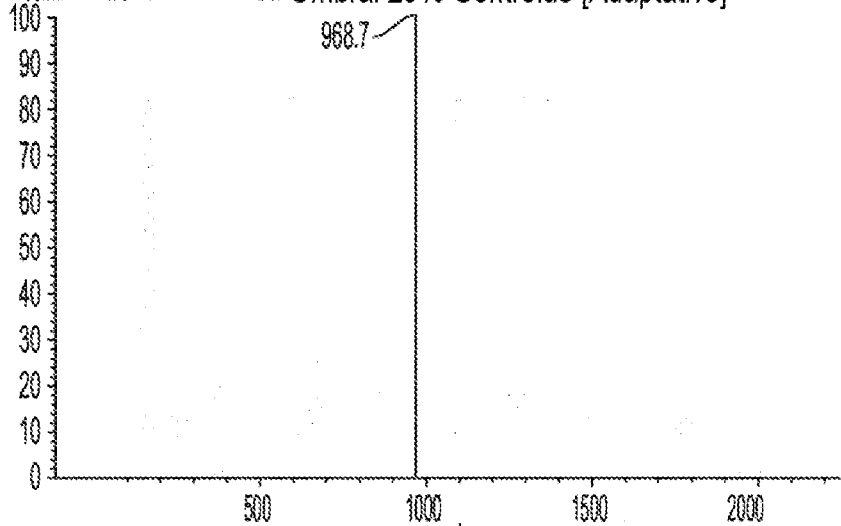


Fig. 87

Anygen  
K161407  
Datos: <Sin título>.P13[c] 27 Sep 2016 10:20 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 37, P.Ext. @ 1000 (bin 56)  
%Int. 337 mV Perfiles 1-132: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

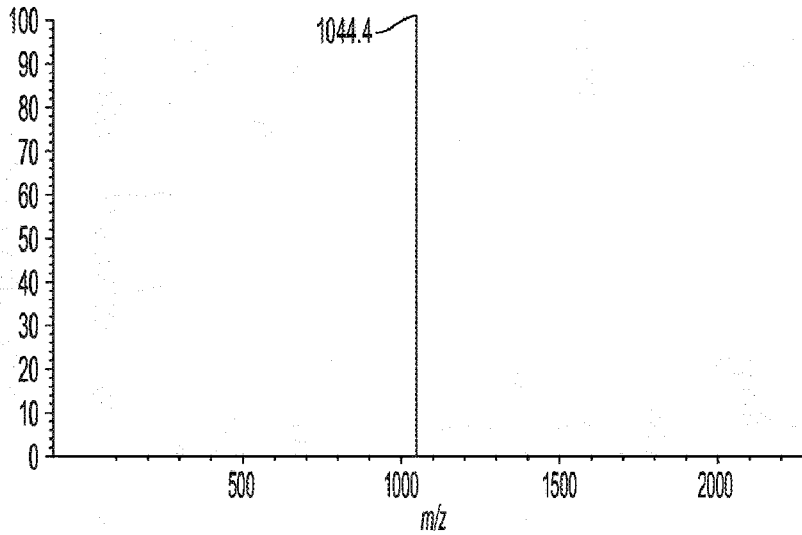


Fig. 88

Anygen  
K161408  
Datos: <Sin título>.07[c] 26 Sep 2016 12:48 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 33, P.Ext. @ 1000 (bin 56)  
%Int. 405 mV Perfiles 1-40: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

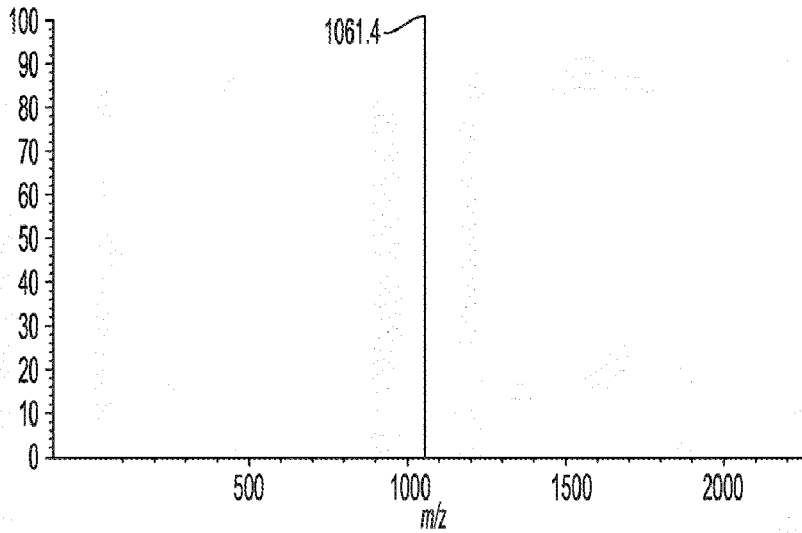


Fig. 89

Anygen  
K161409

Datos: <Sin titulo>.N7[c] 26 Sep 2016 12:48 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 33, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 432 mV Perfiles 1-25: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

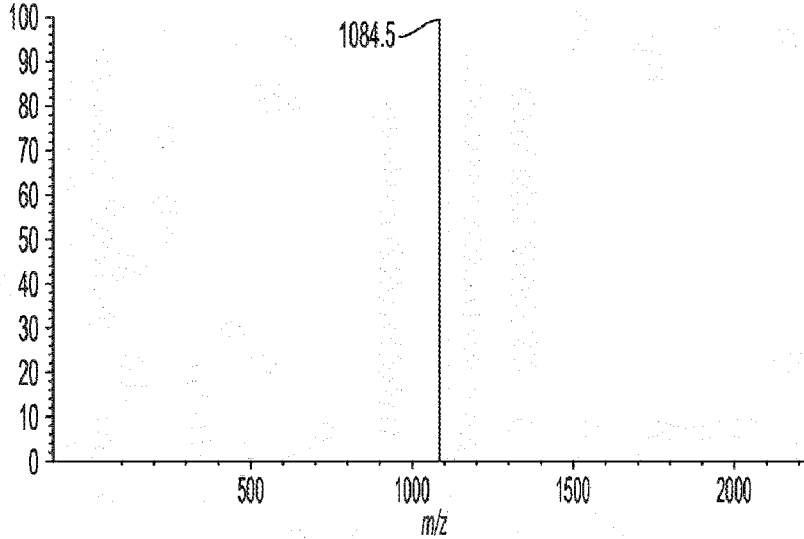


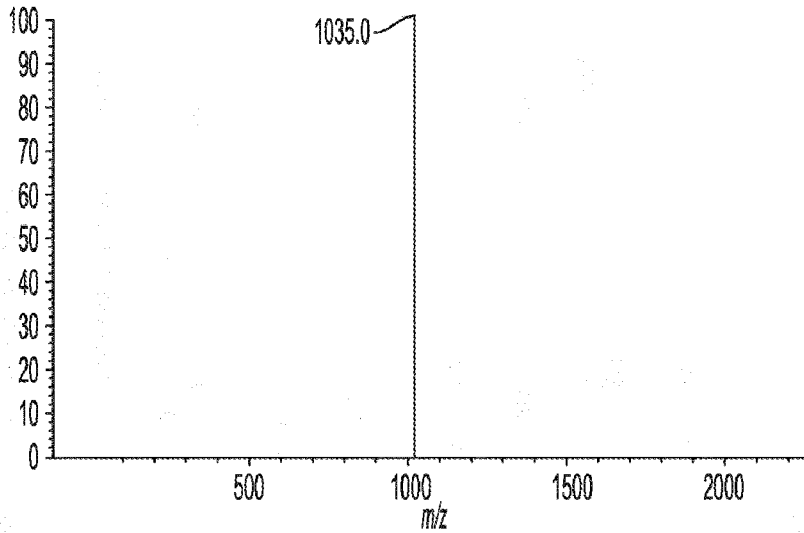
Fig. 90

Anygen  
K161410

Datos: <Sin titulo>.E14[c] 27 Sep 2016 10:21 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 37, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 1132 mV Perfiles 1-9: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]



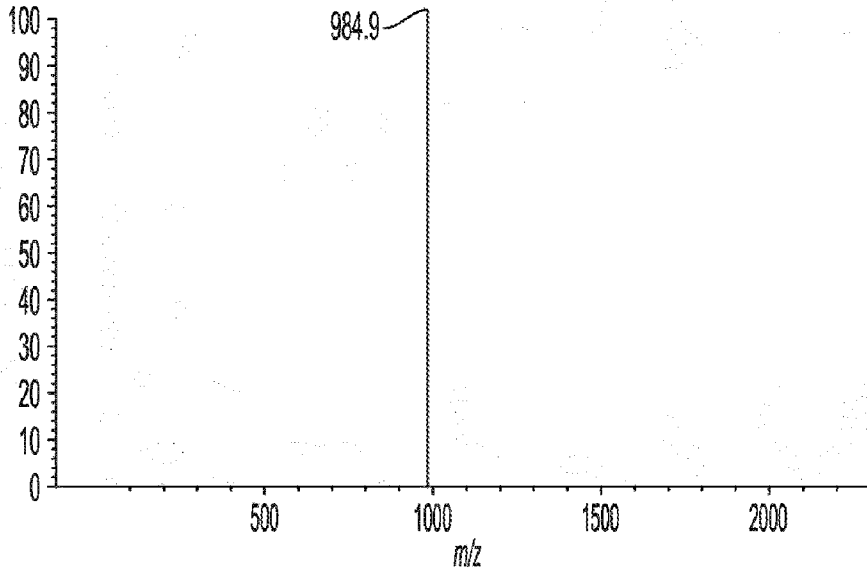
Anygen  
K161411

Fig. 91

Datos: <Sin título>.F14[c] 27 Sep 2016 10:22 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 37, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 45 mV Perfiles 1-64; Umbral 25% Centroide [Adaptativo]



Anygen  
K161412

Fig. 92

Datos: <Sin título>.G14[c] 27 Sep 2016 10:22 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 37, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 134 mV Perfiles 1-71; Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

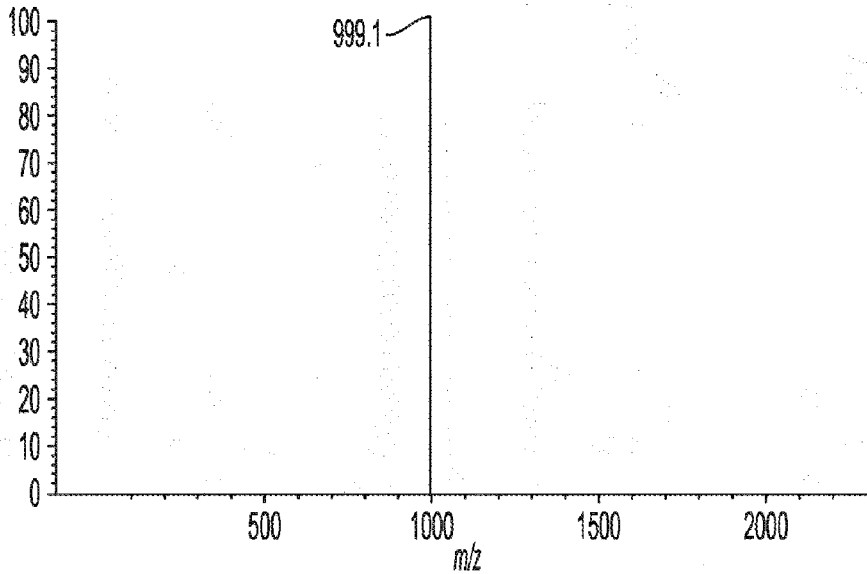


Fig. 93

Anygen  
K161413

Datos: <Sin titulo>.I21[c] 13 Oct 2016 14:40 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 35, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 33 mV Perfiles 1-46: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

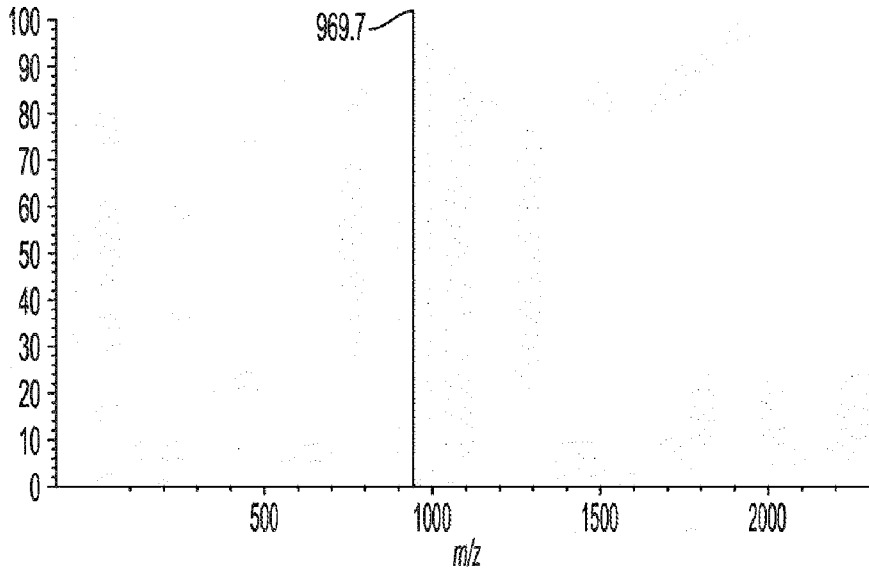


Fig. 94

Anygen  
K161414

Datos: <Sin titulo>.M18[c] 27 Oct 2016 14:10 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 37, Blanked, P.Ext. @ 2000 (bin 64f)

%Int. 11 mV Perfiles 1-27: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

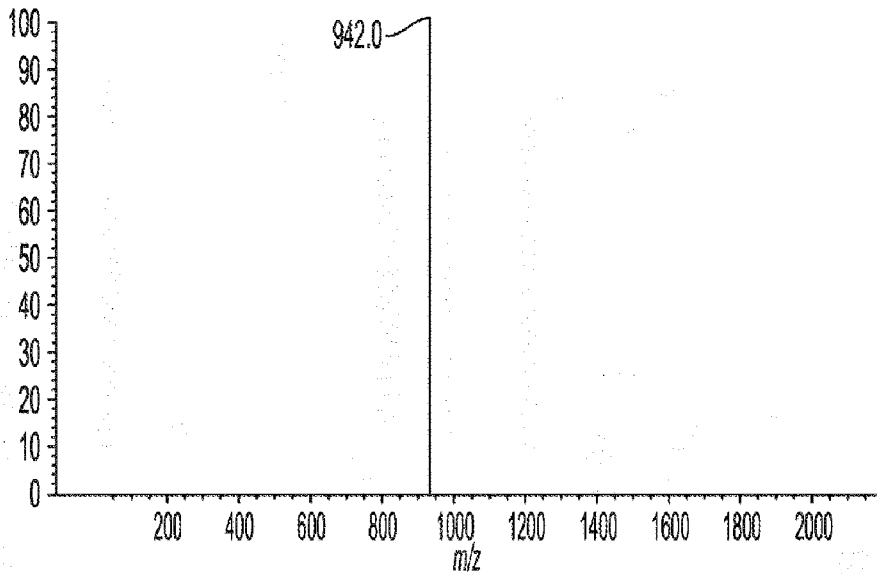


Fig. 95

Anygen  
K161415  
Datos: <Sin título> A20[c] 3 Nov 2016 15:16 Cal: péptido 25 Oct 2016 15:11  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624; Modo lineal, Potencia: 22, P.Ext. @ 1000 (bin 66)  
%Int. 422 mV Perfiles 1-90; Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

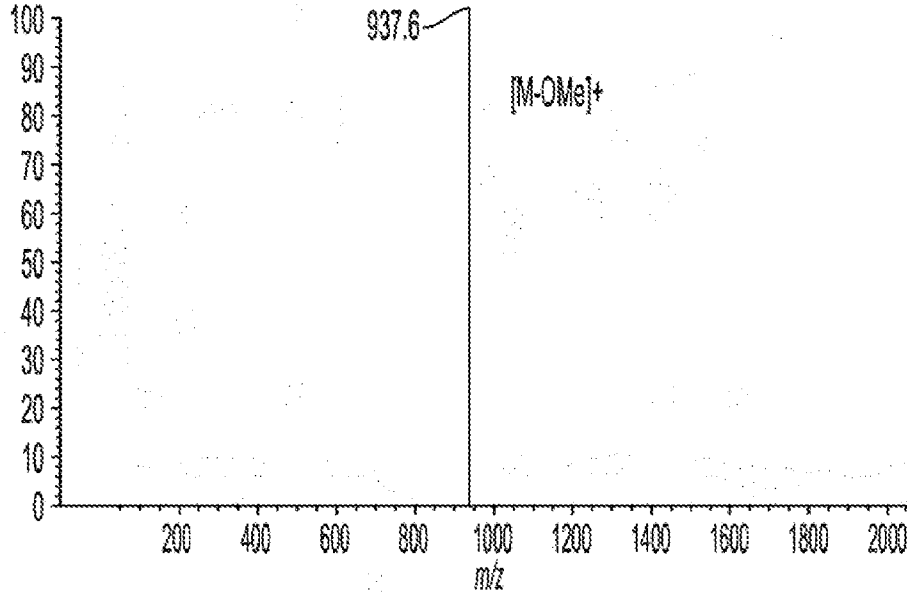


Fig. 96

Anygen  
K161416  
Datos: <Sin título> N18[c] 27 Oct 2016 14:10 Cal: 400-4000 24 Jun 2015 9:11  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624; Modo lineal, Potencia: 32, Blanked, P.Ext. @ 2000 (bin 64)  
%Int. 166 mV Perfiles 1-39; Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

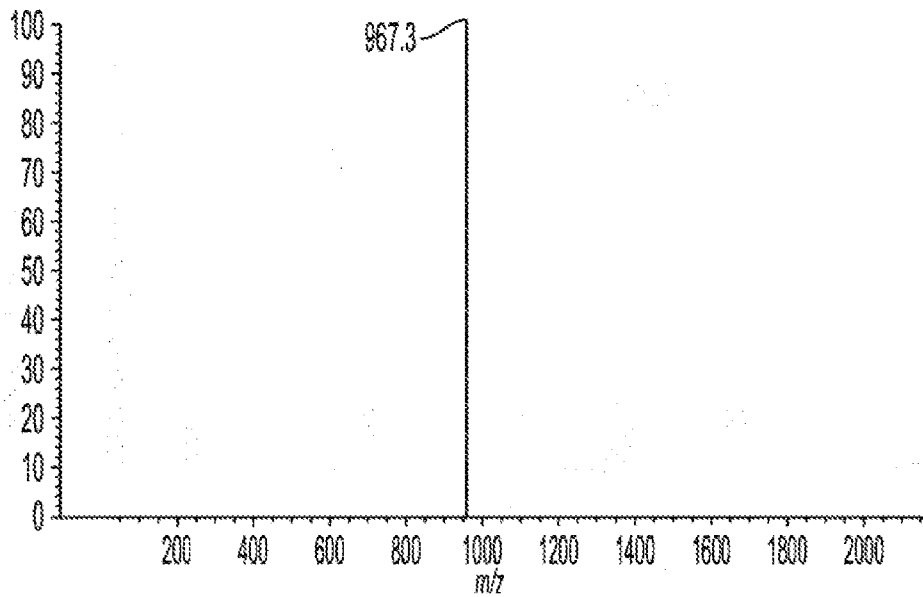


Fig. 97

Anygen  
K170461  
Datos:<Sin título>.A12[c] 12 Apr 2017 9:42 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 21, Blanked. P.Ext. @ 3000 (bin 78)  
%int. 7.59 mV Perfiles 1-46: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

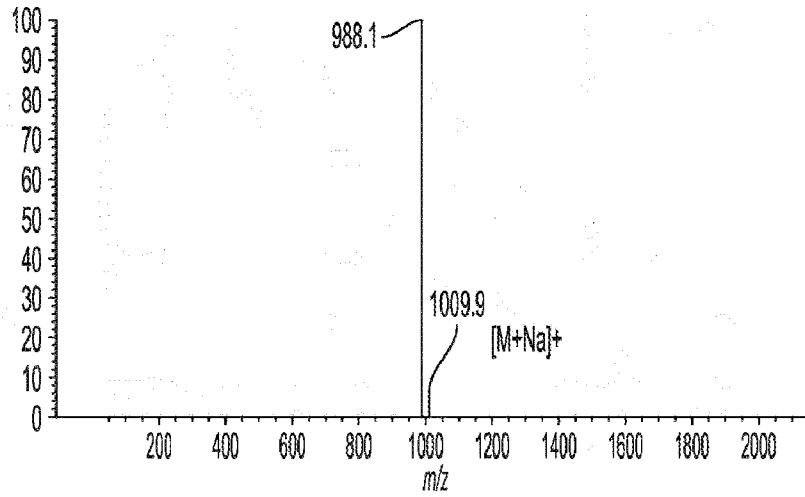


Fig. 98

Anygen  
K170462  
Datos:<Sin título>.B12[c] 12 Apr 2017 9:43 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 34, Blanked, P.Ext. @ 3000 (bin 78)  
%int. 24 mV Perfiles 1-22: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

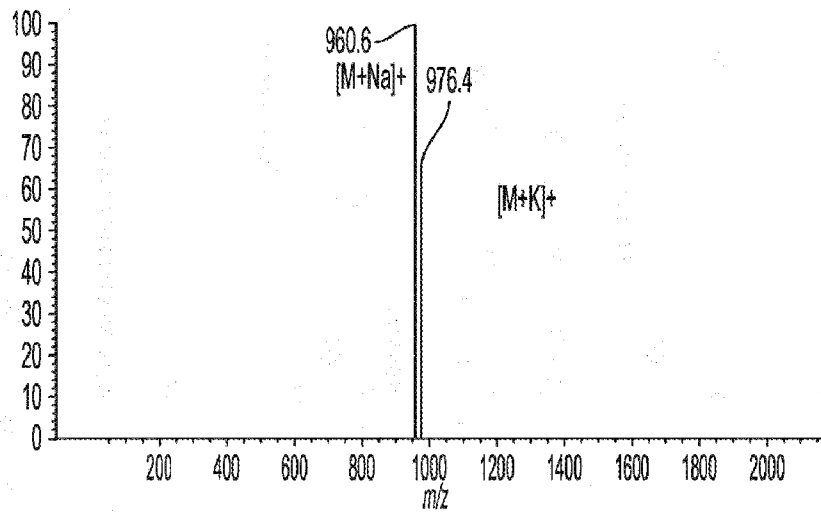


Fig. 99

Anygen  
K170463

Datos: <Sin título>.C12[c] 12 Apr 2017 9:44 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 34, Blanked, P.Ext. @ 3000 (bin 78)

%Int. 11 mVPerfiles 1-34: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

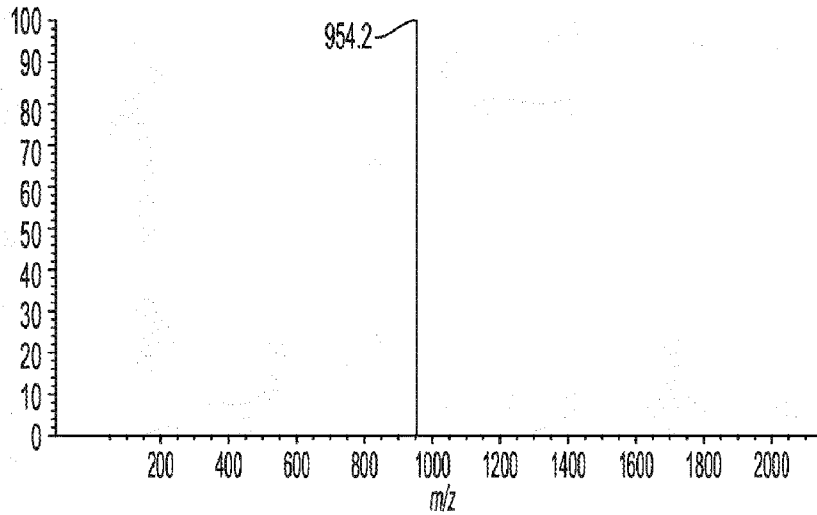


Fig. 100

Anygen  
K170464

Datos: <Sin título>.D12[c] 12 Apr 2017 9:44 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 34, Blanked, P.Ext. @ 3000 (bin 78)

%Int. 8.67 mVPerfiles 1-25: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

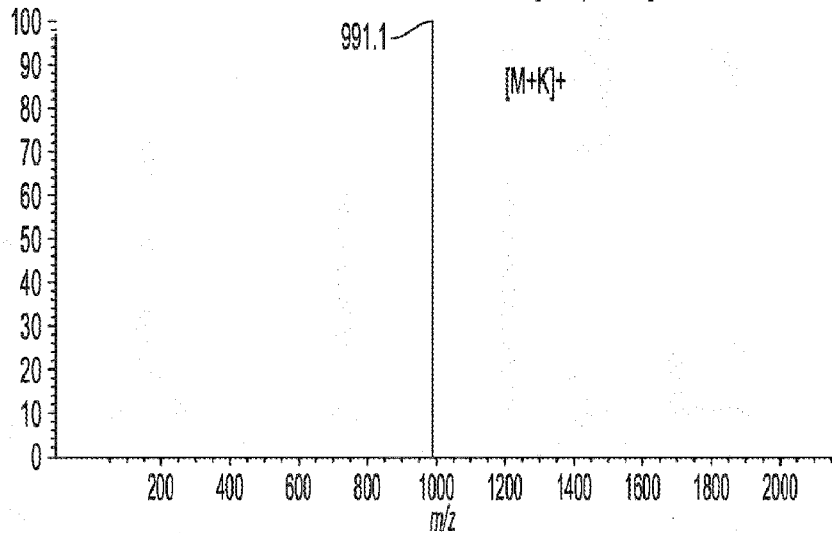


Fig. 101

Anygen  
K170456

Datos: K170456-0001.A2[c] 16 May 2017 10:56 Cal: péptido 11 8 May 2017 11:10

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: Blanked, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 6.29 mV Perfiles 1-10: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

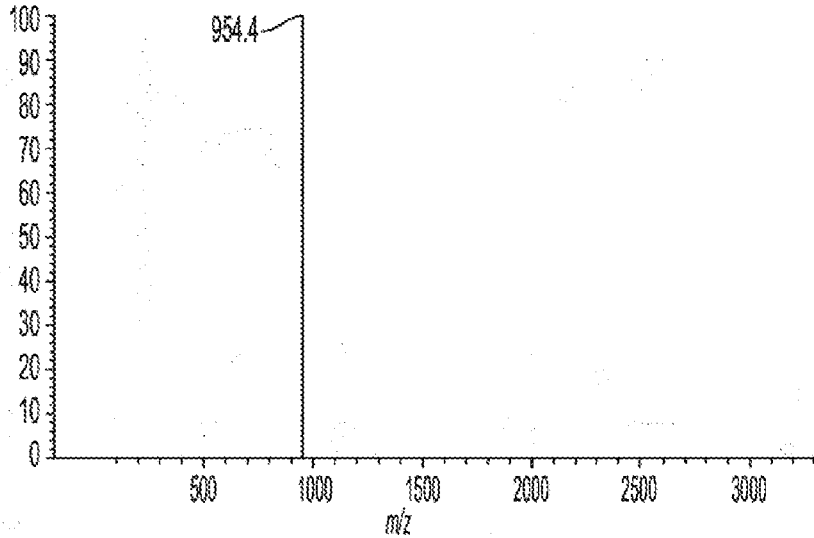


Fig. 102

Anygen  
K170467

Datos: <Sin título> B22[c] 22 May 2017 10:52 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 25, P.Ext. @ 2000 (bin 64)

%Int. 6.45 mV Perfiles 1-6: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

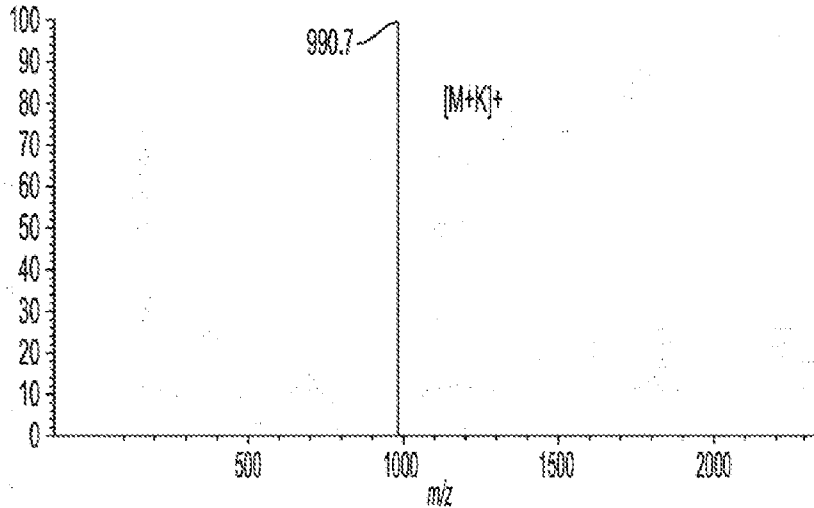


Fig. 103

Anygen  
K170468  
Datos: <Sin título>.C22[c] 22 May 2017 10:52 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 30, P.Ext. @ 2000 (bin 64)  
%Int. 1.73 mV Perfiles 1-42: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

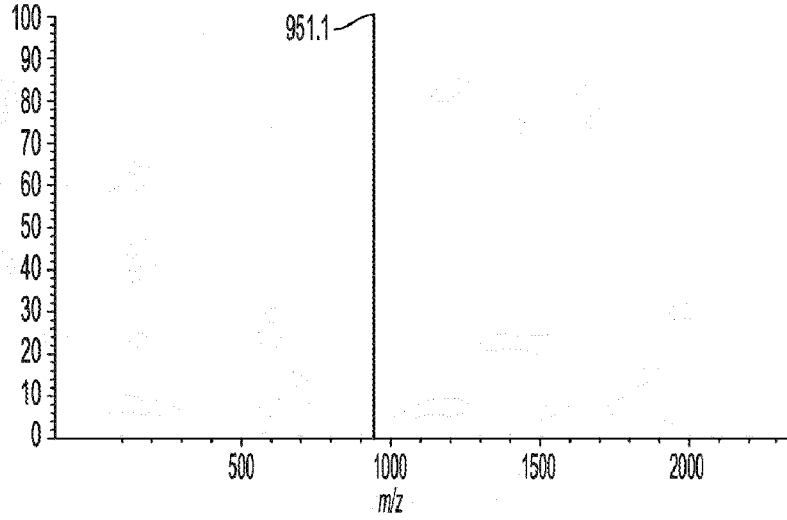


Fig. 104

Anygen  
K170469  
Datos: <Sin título>.D22[c] 22 May 2017 10:53 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 30, P.Ext. @ 2000 (bin 64)  
%Int. 24 mV Perfiles 1-5: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

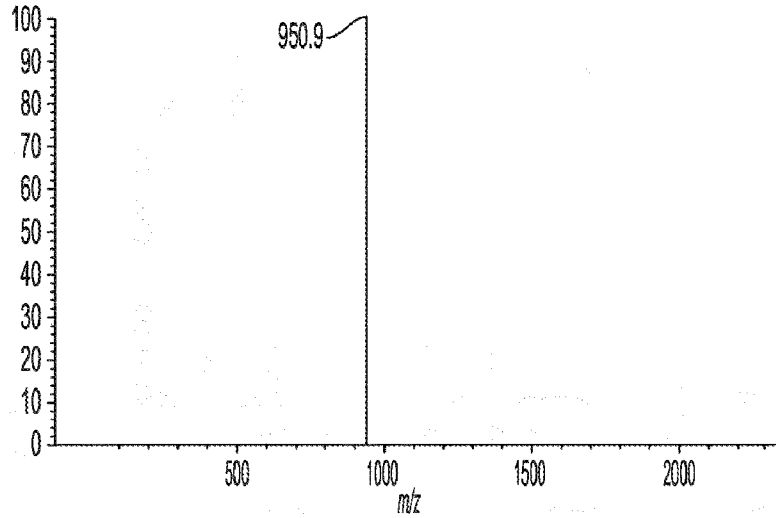


Fig. 105

Anygen  
K170470  
Datos: <Sin título>.F12[c] 12 Apr 2017 9:46 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 26, P.Ext. @ 3000 (bin 78)  
%Int. 44 mV Perfiles 1-22: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

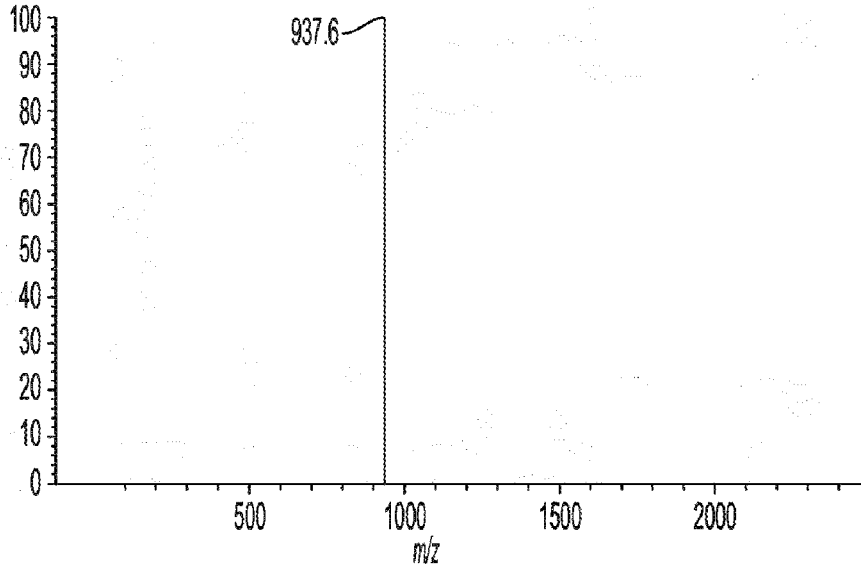
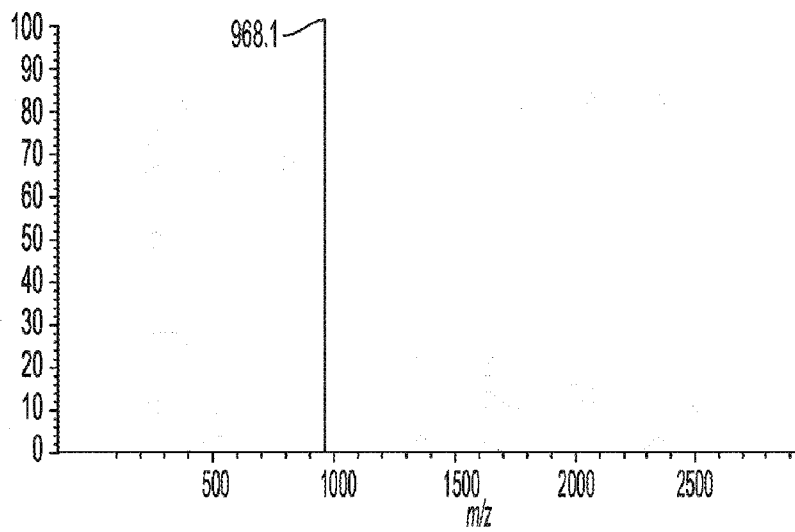


Fig. 106

Anygen  
K170471  
Datos: <Sin título>.J17[c] 28 Jun 2017 12:42 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 31, P.Ext. @ 1000 (bin 56)  
%Int. 514 mV Perfiles 1-61: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]



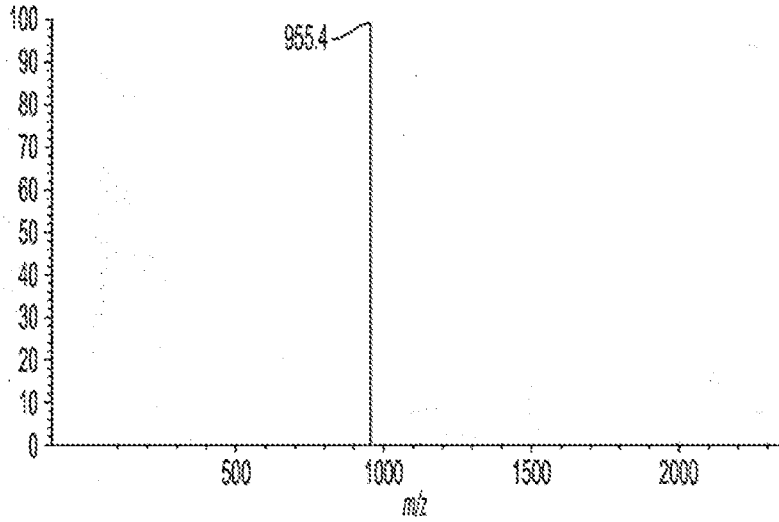
Anygen  
K170484

Fig. 107

Datos: <Sin título>.E22[c] 22 May 2017 10:53 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624; Modo lineal, Potencia: 30, P.Ext. @ 2000 (bin 64)

%Int. 30 mV Perfiles 1-19; Umbral 25% Centroide [Adaptativo]



Anygen  
K170485

Fig. 108

Datos: K170485-0001.B2[c] 16 May 2017 10:56 Cal: péptido 11 8 May 2017 11:10

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624; Modo lineal, Potencia: 35, Blanked, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 98 mV Perfiles 1-4; Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

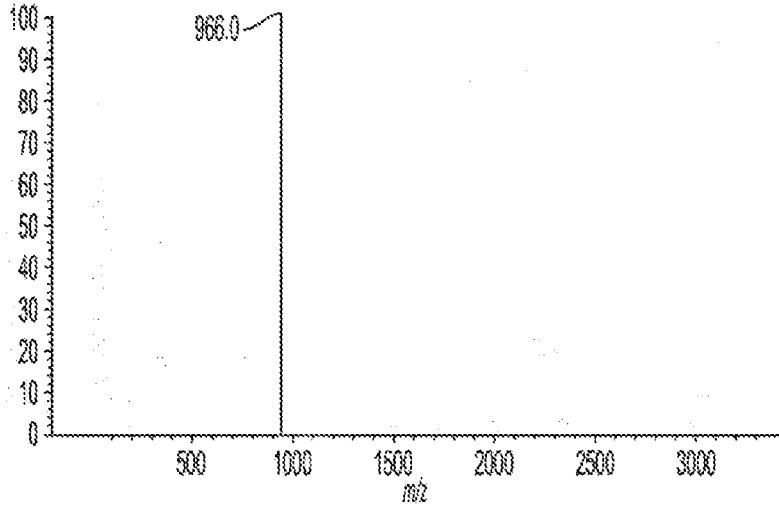


Fig. 109

Anygen  
K170466

Datos: K170466-0001.P12[c] 12 Apr 2017 10:08 Cal: péptido11 10 Apr 2017 11:17

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 23, Blanked, P.Ext. @ 3000 (bin 78)

%Int. 145 mV Perfiles 1-96: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

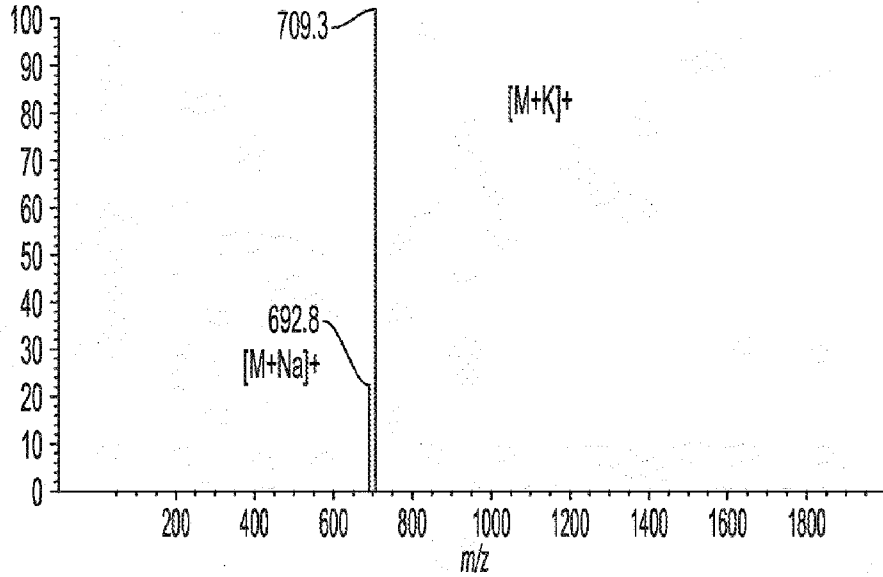


Fig. 110

Anygen  
K170696

Datos: <Sin título>.K21[c] 22 May 2017 14:42 Cal: péptido 11 8 May 2017 11:10

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 37, P.Ext. @ 3000 (bin 78)

%Int. 14 mV Perfiles 1-23: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

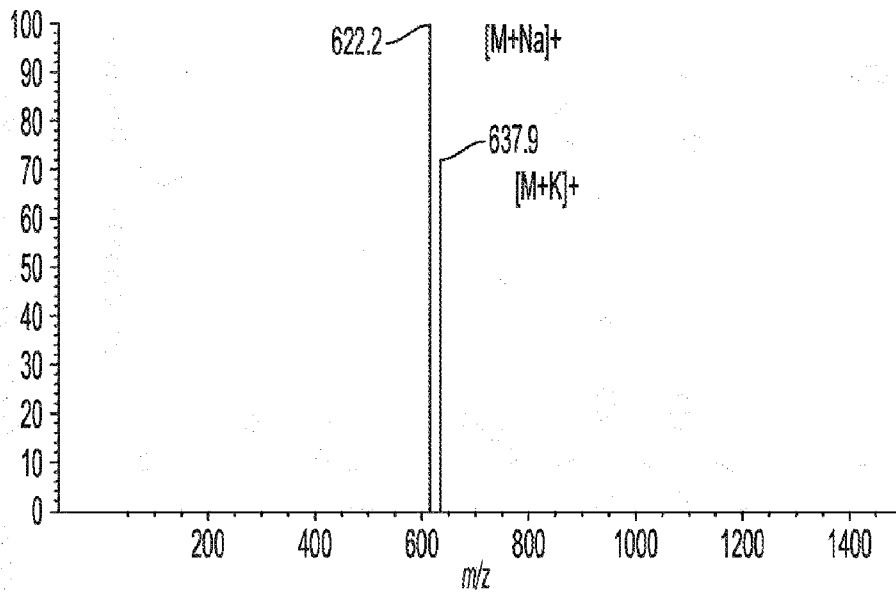


Fig. 111

Anygen  
K170695  
Datos: <Sin titulo> .K22[c] 22 May 2017 10:58 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 40, P.Ext. @ 3000 (bin 78)  
%Int. 21 mV Perfiles 1-149: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

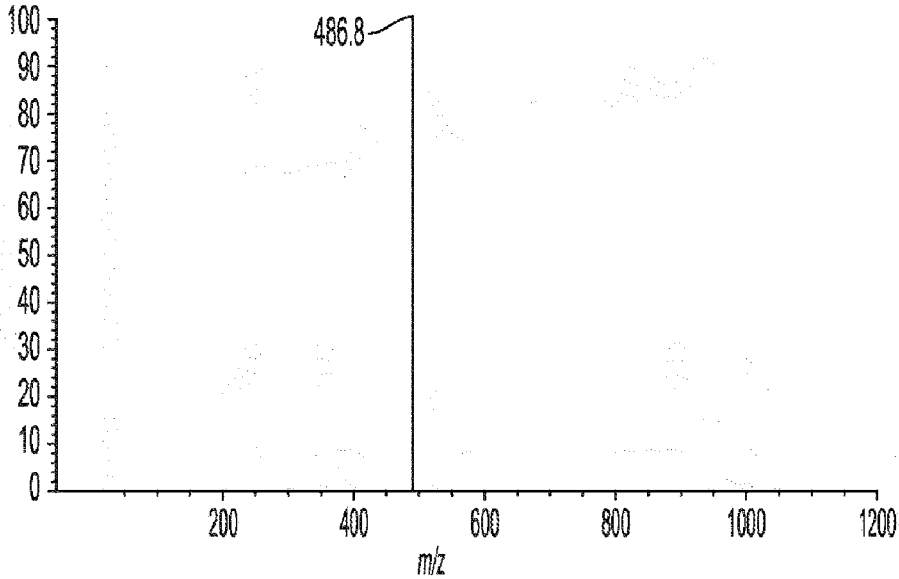


Fig. 112

Anygen  
K171020  
Datos: <Sin titulo> .D15[c] 17 Jul 2017 10:02 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 21, P.Ext. @ 2000 (bin 64)  
%Int. 208 mV Perfiles 1-17: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

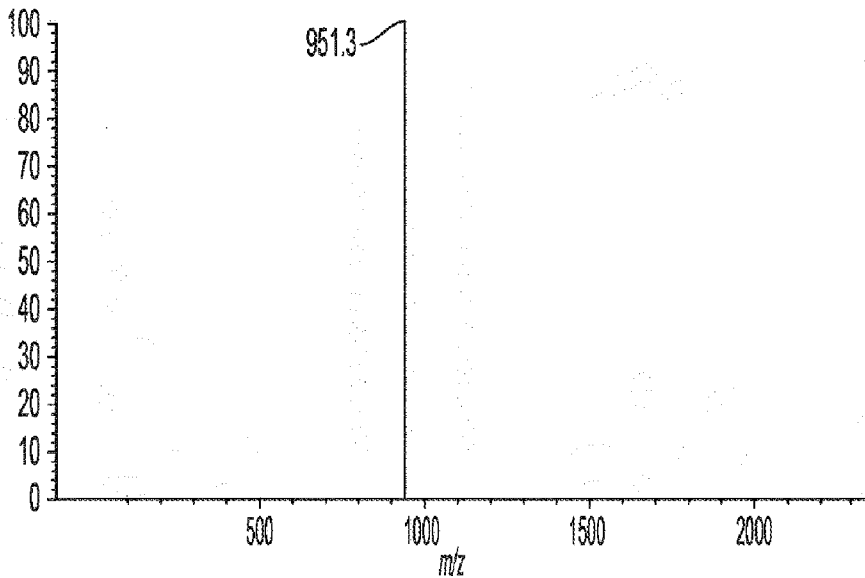


Fig. 113

Anygen  
K171021

Datos:<Sin título>.E15[c] 17 Jul 2017 10:02 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 21, P.Ext. @ 2000 (bin 64)

%Int. 56 mV Perfiles 1-12: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

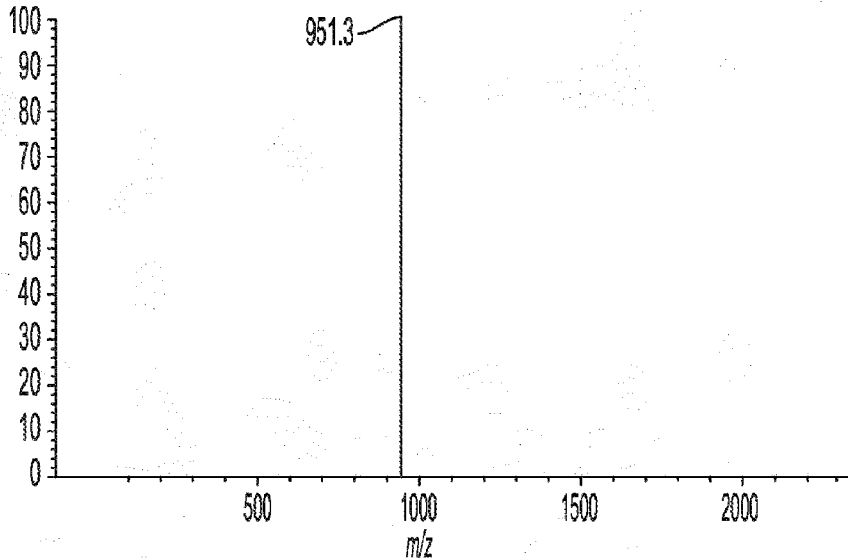


Fig. 114

Anygen  
K171849

Datos:<Sin título>.J15[c] 13 Nov 2017 12:42 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 27, P.Ext. @ 4000 (bin 90)

%Int. 42 mV Perfiles 1-10: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

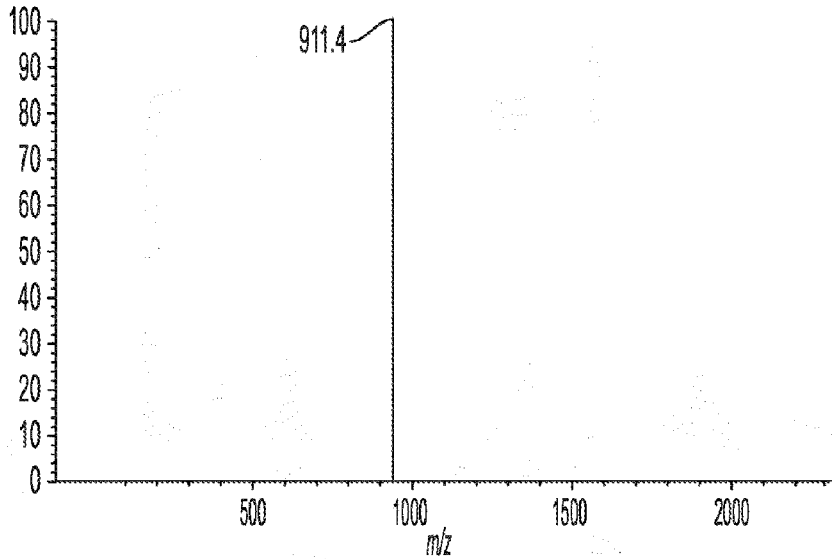


Fig. 115

Anygen  
K171850  
Datos: <Sin título>.K15[c] 13 Nov 2017 12:43 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 27, P.Ext. @ 4000 (bin 90)  
%Int. 64 mV Perfiles 1-23: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

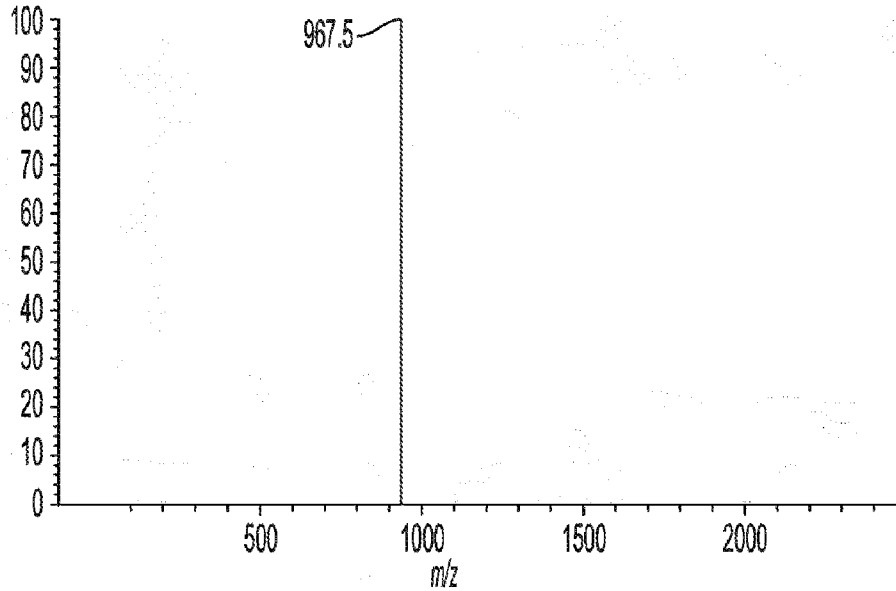


Fig. 116

Anygen  
K171851  
Datos: <Sin título>.L15[c] 13 Nov 2017 12:43 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 19, P.Ext. @ 4000 (bin 90)  
%Int. 330 mV Perfiles 1-27: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

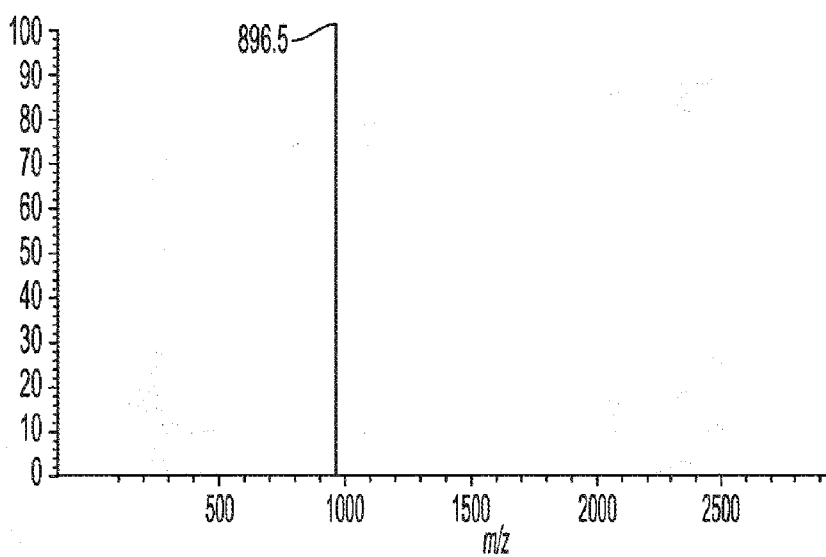


Fig. 117

Anygen  
K171852

Datos: <Sin título>.A16[c] 13 Nov 2017 12:44 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 19, P.Ext. @ 4000 (bin 90)

%Int. 166 mV Perfiles 1-24: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

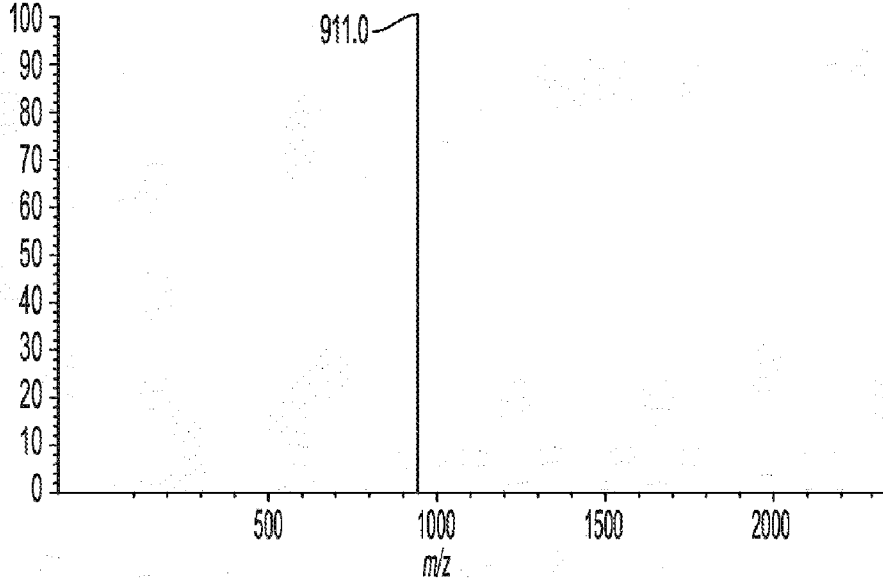


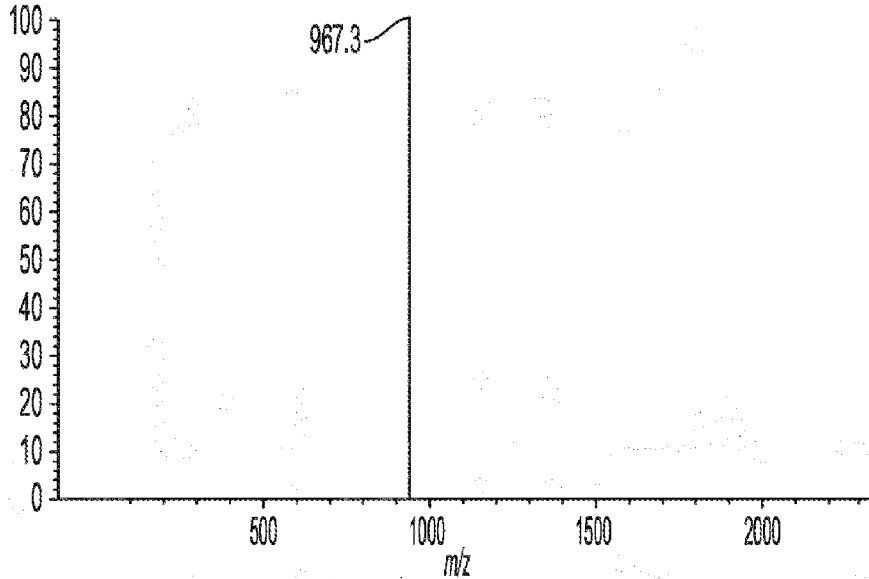
Fig. 118

Anygen  
K171853

Datos: <Sin título>.B16[c] 13 Nov 2017 12:44 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 19, P.Ext. @ 4000 (bin 90)

%Int. 189 mV Perfiles 1-19: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]



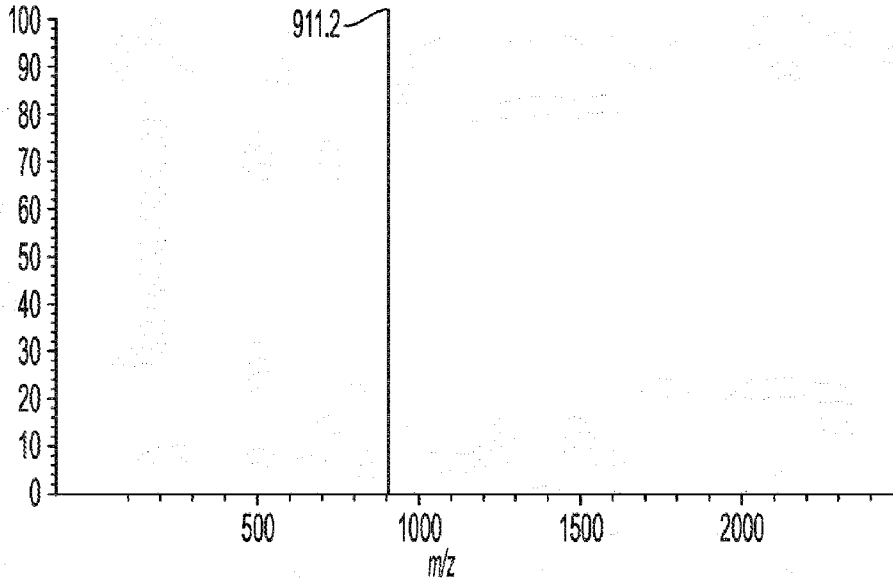
Anygen  
K171854

Fig. 119

Datos: <Sin título>.C16[c] 13 Nov 2017 12:44 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 19, P.Ext. @ 4000 (bin 90)

%Int. 580 mV Perfiles 1-17: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]



Anygen  
K171855

Fig. 120

Datos: <Sin título>.D16[c] 13 Nov 2017 12:45 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 19, P.Ext. @ 4000 (bin 90)

%Int. 108 mV Perfiles 1-8: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

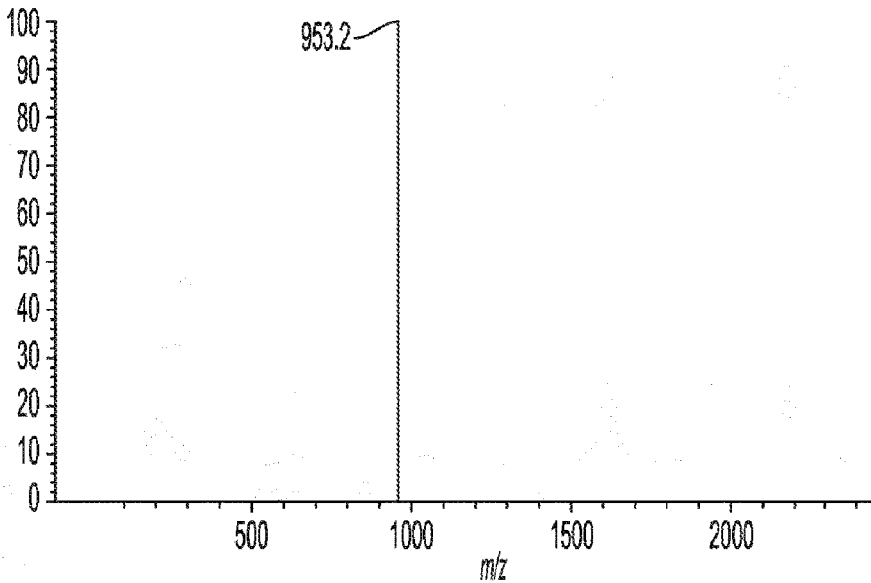


Fig. 121

Anygen  
K171856

Datos: <Sin título>.E16[c] 13 Nov 2017 12:45 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624; Modo lineal, Potencia: 19, P.Ext. @ 4000 (bin 90)

%Int. 46 mV Perfiles 1-6; Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

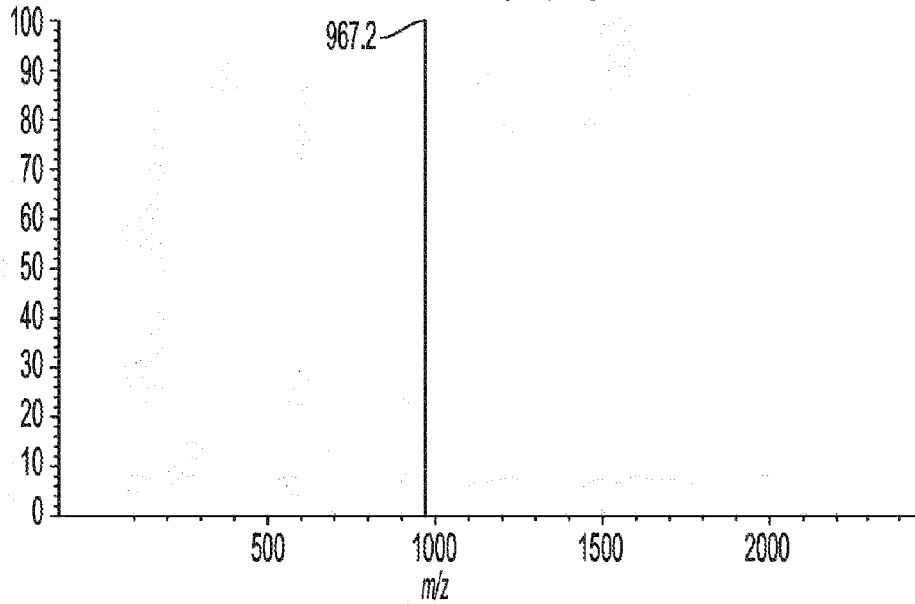


Fig. 122

Anygen  
K171857

Datos: <Sin título>.F16[c] 13 Nov 2017 12:45 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624; Modo lineal, Potencia: 19, P.Ext. @ 4000 (bin 90)

%Int. 254 mV Perfiles 1-14; Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

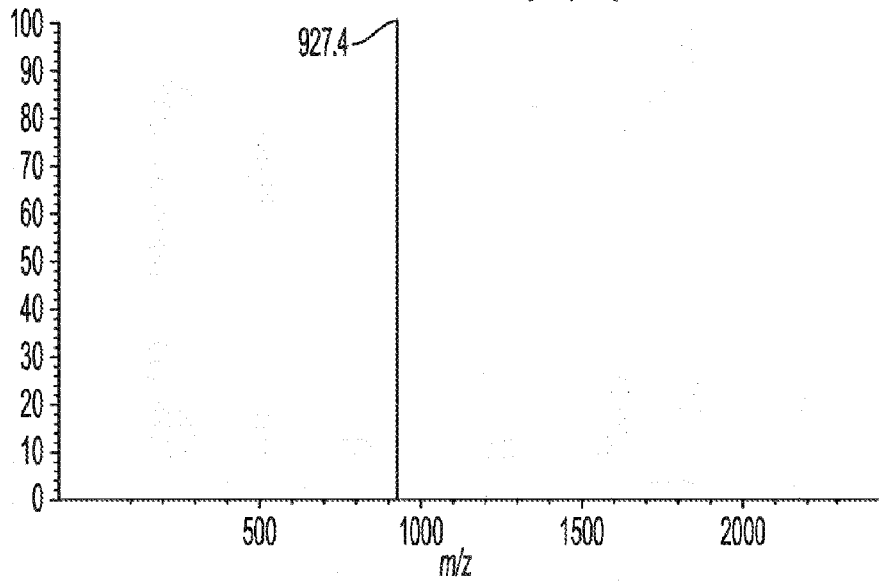


Fig. 123

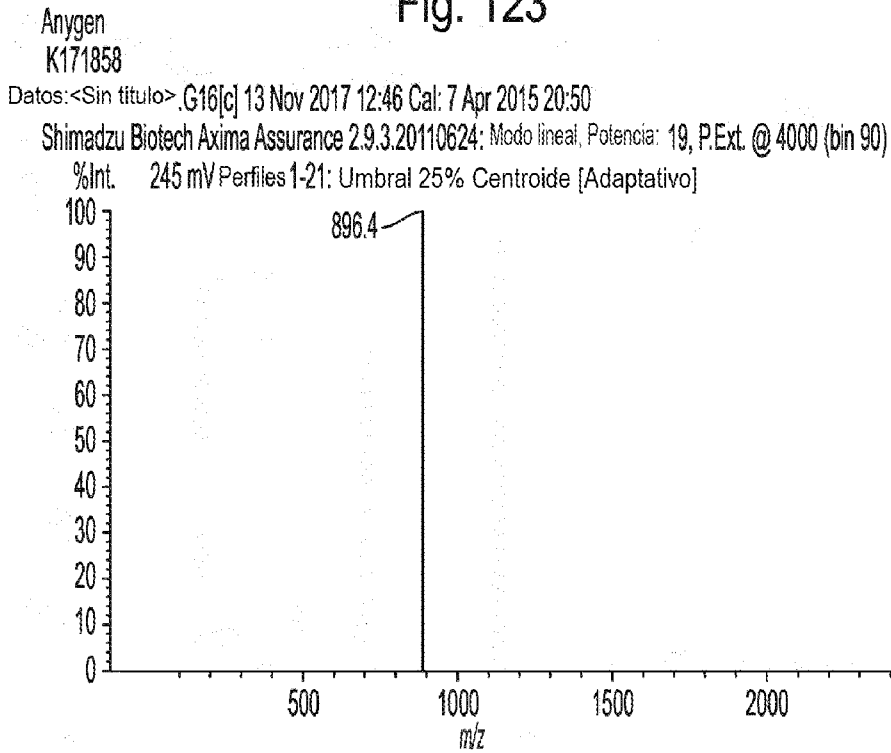


Fig. 124

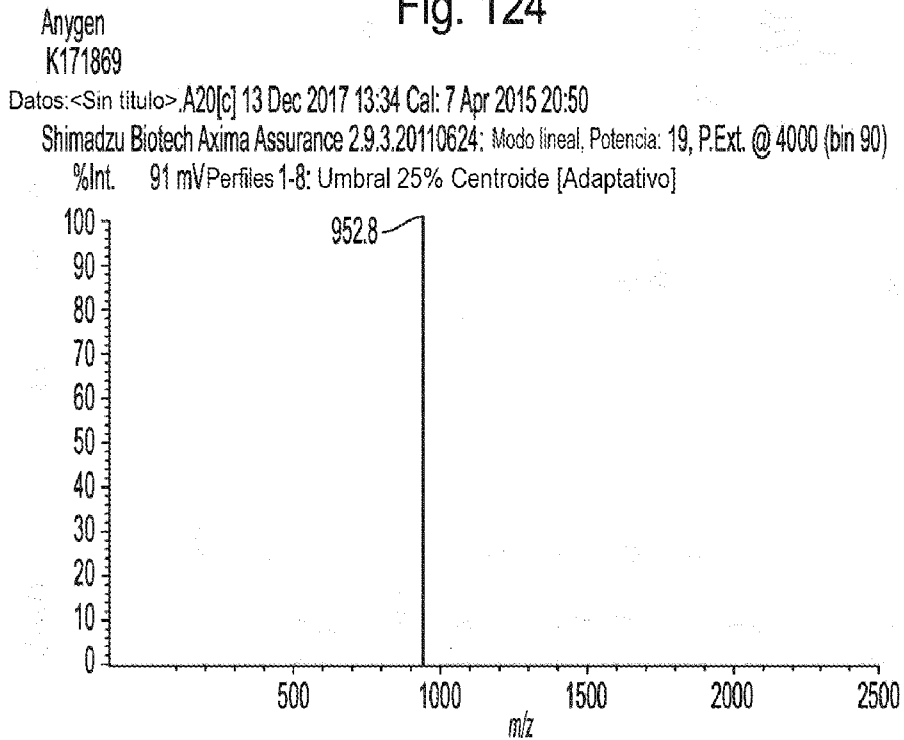


Fig. 125

Anygen  
K171870

Datos: <Sin titulo>.D20[c] 20 Dec 2017 12:44 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 24, P.Ext. @ 4000 (bin 90)

%Int. 117 mV Perfiles 1-8: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

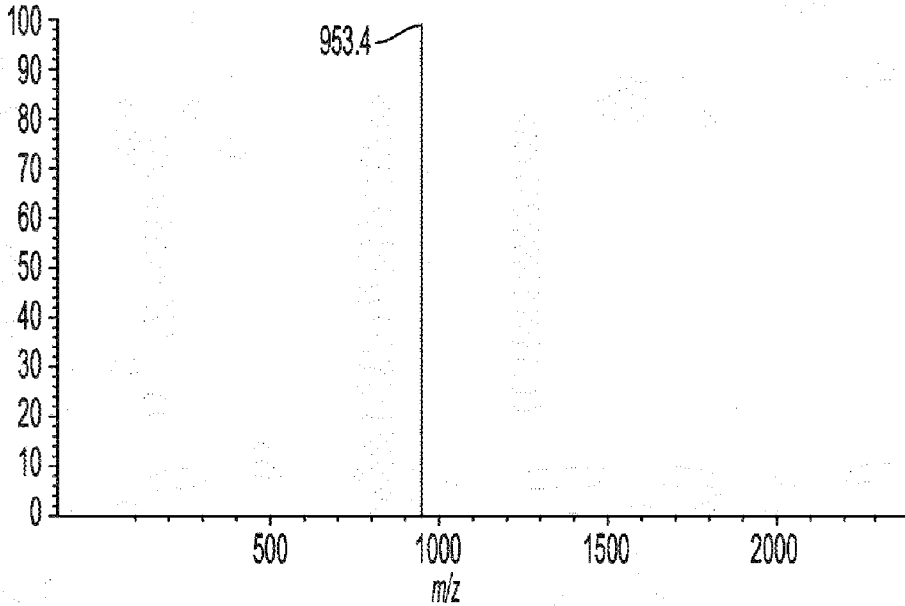


Fig. 126

Anygen  
K171871

Datos: <Sin titulo>.F18[c] 22 Nov 2017 10:55 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 19, P.Ext. @ 4000 (bin 90)

%Int. 3.90 mV Perfiles 1-15: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

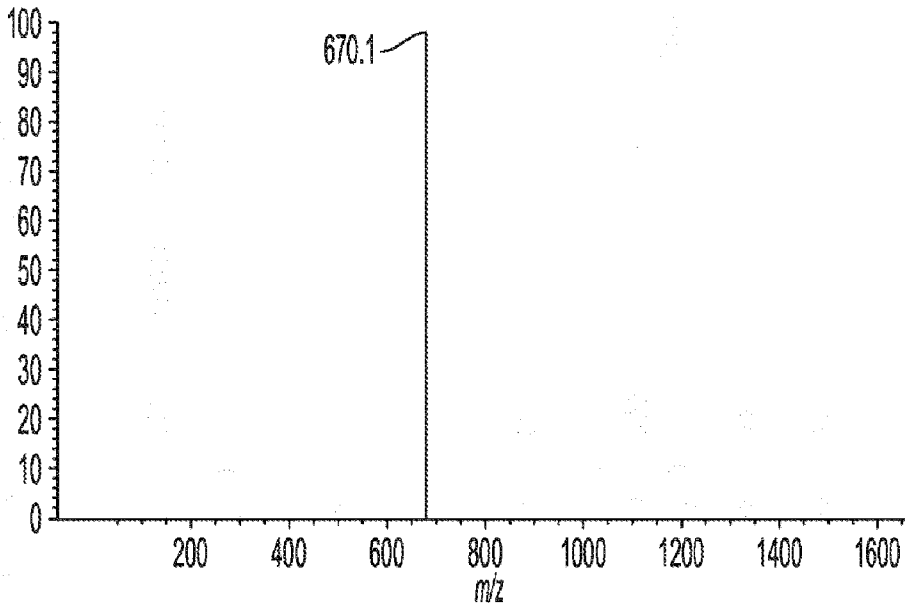


Fig. 127

Anygen  
K171872  
Datos: <Sin título> .L20[c] 21 Nov 2017 13:01 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 14, P.Ext. @ 4000 (bin 90)  
%Int. 68 mV Perfiles 1-18: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

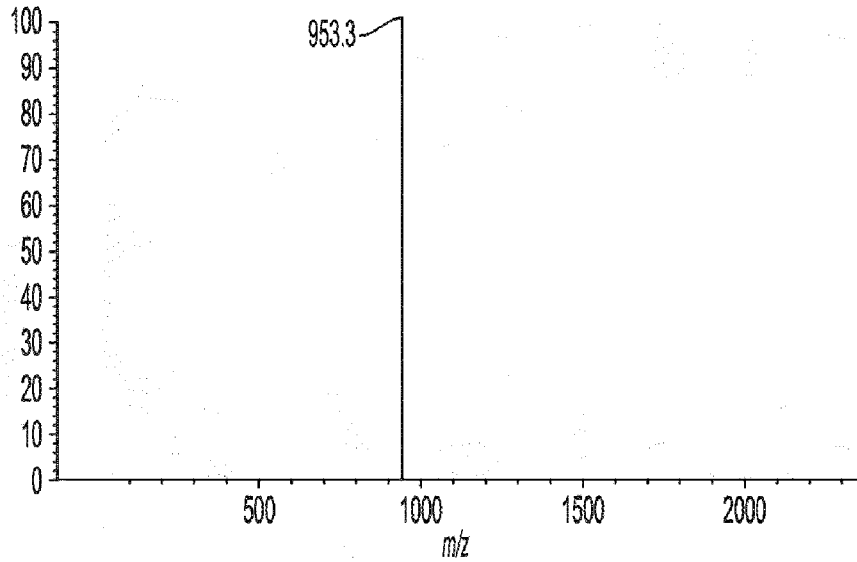


Fig. 128

Anygen  
K171987  
Datos: <Sin título> .E20[c] 20 Dec 2017 12:45 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 24, P.Ext. @ 4000 (bin 90)  
%Int. 30 mV Perfiles 1-10: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

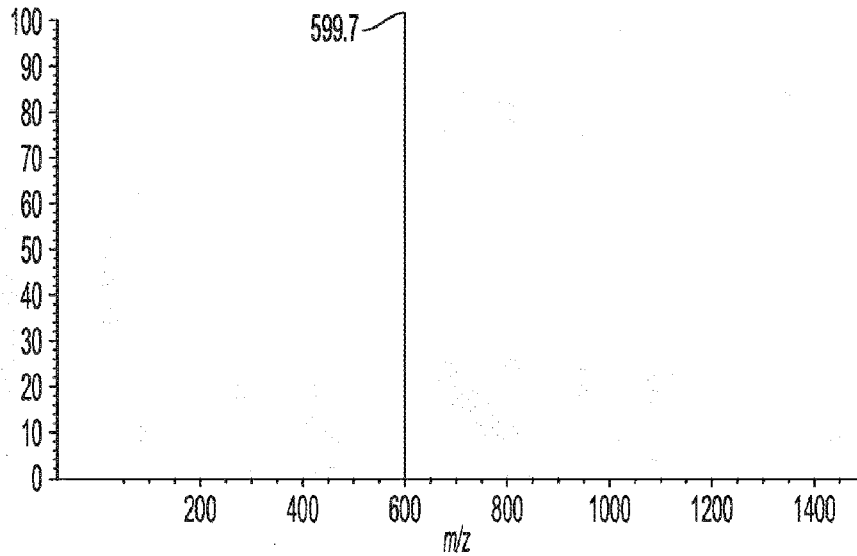


Fig. 129

Anygen  
K171989

Datos:<Sin título>.J21[c] 4 Dec 2017 12:47 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 30, P.Ext. @ 4000 (bin 90)

%Int. 54 mVPerfiles 1-11: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

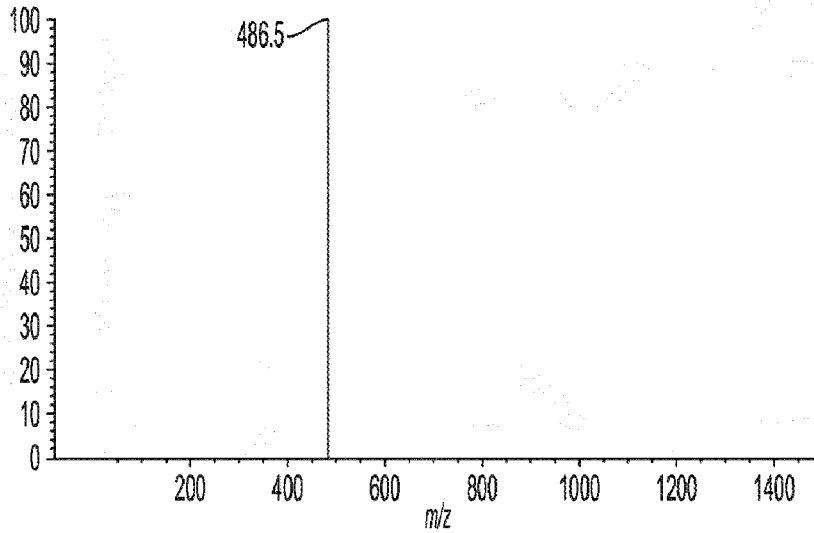


Fig. 130

K180115

Datos:<Sin título>.E1[c] 8 Feb 2018 13:39 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal\_neg, Potencia: 40, P.Ext. @ 8000 (bin 128)

%Int. 208 mVPerfiles 1-14: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

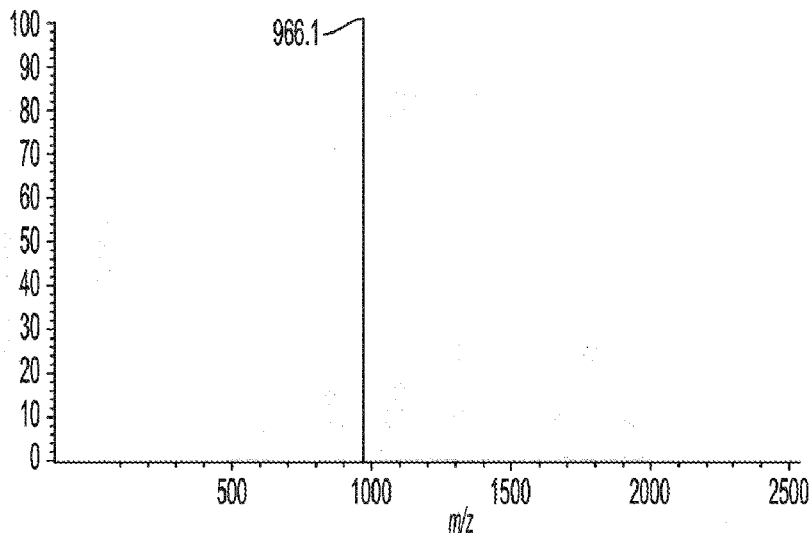


Fig. 131

Anygen  
K180116

Datos: <Sin título>.L7[c] 5 Feb 2018 10:30 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal, Potencia: 20, P.Ext. @ 3000 (bin 78)

%Int. 305 mV Perfiles 1-48: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

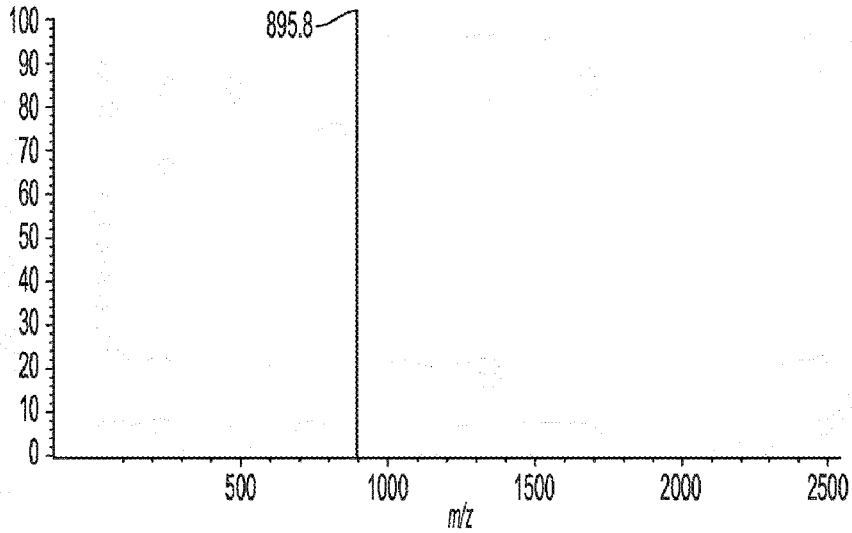


Fig. 132

K180117

Datos: <Sin título>.F1[c] 8 Feb 2018 13:40 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo lineal\_neg, Potencia: 40, P.Ext. @ 8000 (bin 128)

%Int. 186 mV Perfiles 1-58: Umbral 25% Centroide [Adaptativo]

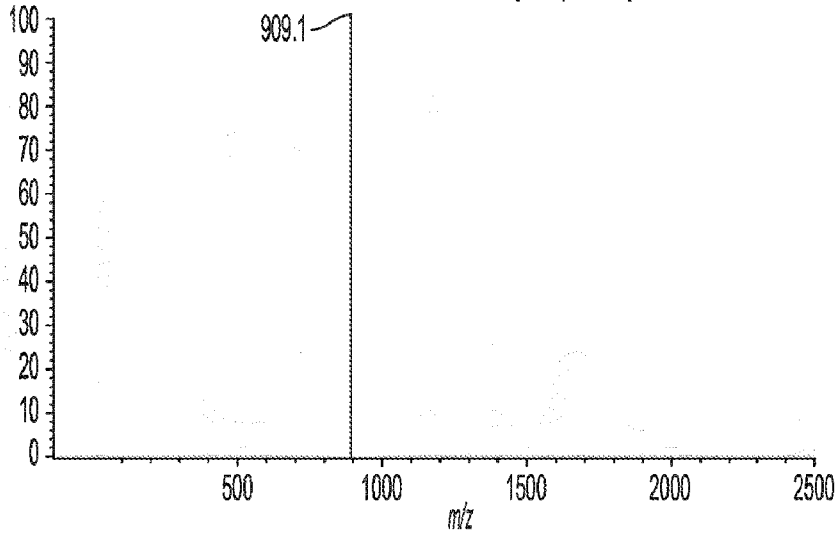


Fig. 133

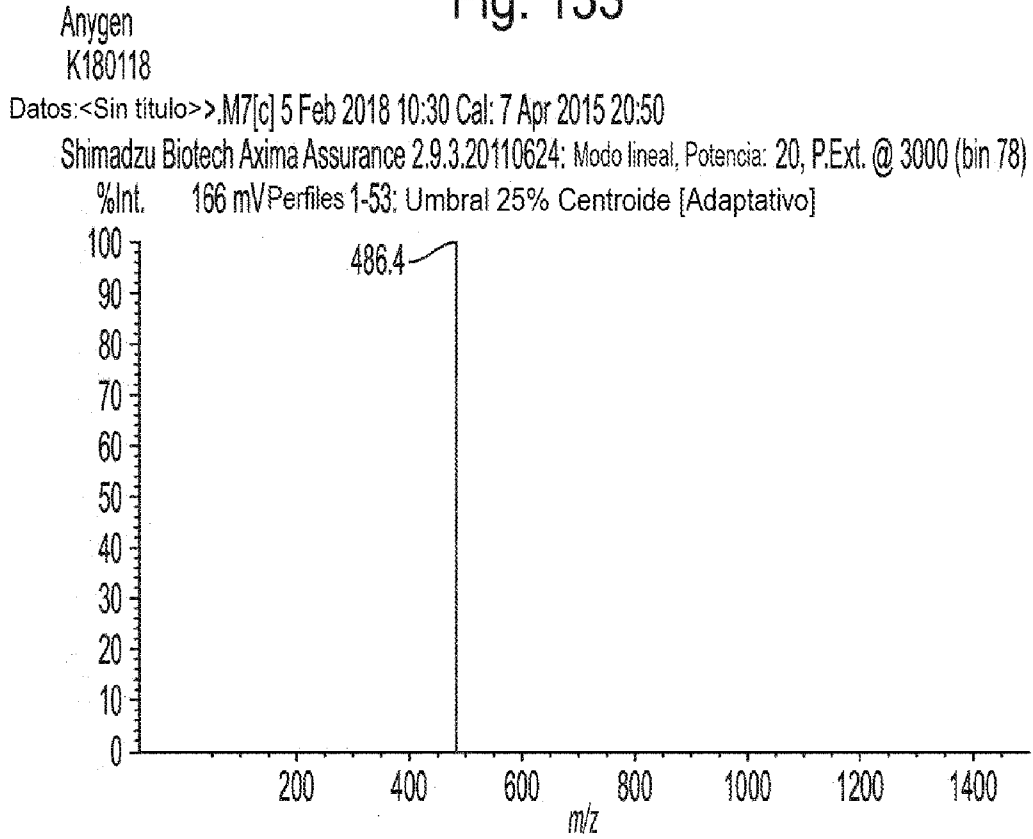


Fig. 134

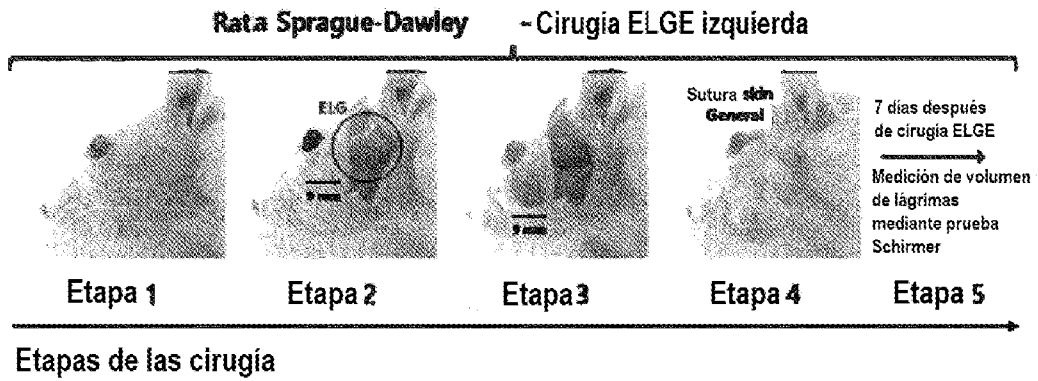


Fig. 135

Grupos	Pesos corporales en			Ganancias en peso coproral [B-A]
	Ítems	Primer colirio tópico de material de prueba [A]	24 hrs después de último tratamiento [B]	
Control				
Simulado				
ELGE	213.63±21.04	305.50±33.53	340.50±38.46	35.00±11.19
ELGE	215.50±16.10	302.63±20.42	339.13±20.01	36.50±9.97
Referencia				
DS	220.50±8.70	304.50±13.11	340.63±10.20	36.13±5.38
Materiales de prueba (0.3% en soluciones)				
YY-102	211.88±12.89	302.00±20.70	337.75±25.95	35.75±6.84
YDE-01	212.63±11.30	302.25±24.57	341.00±24.98	38.75±9.50
YDE-02	210.38±10.89	302.00±15.96	338.00±22.39	36.00±12.29
YDE-03	212.50±14.84	301.00±20.63	339.38±22.93	38.38±7.74
YDE-04	217.50±16.25	302.50±19.66	338.50±21.44	36.00±10.97
YDE-05	212.50±16.75	303.50±17.77	341.50±17.53	38.00±3.12
YDE-06	212.38±19.00	306.38±25.21	345.13±21.06	38.75±6.14
YDE-07	219.13±4.73	310.50±9.99	349.88±12.28	39.38±4.53
YDE-08	213.38±13.99	307.00±13.73	345.63±17.87	38.63±7.01
YDE-09	215.63±13.69	304.25±18.58	341.38±25.47	37.13±10.34
YDE-10	216.00±12.99	305.25±13.82	343.63±16.36	38.38±6.44
YDE-11	219.88±13.42	309.13±20.36	347.00±27.91	37.88±13.66
YDE-12	222.13±9.98	311.00±15.57	349.88±21.70	38.88±9.08
YDE-13	217.63±4.69	305.13±7.66	343.25±11.44	38.13±7.20
YDE-14	216.75±15.53	301.25±20.11	339.75±26.99	38.50±9.94
YDE-15	214.88±14.74	302.13±16.57	340.00±16.44	37.88±12.69
YDE-16	213.50±18.31	299.50±16.42	337.38±20.50	37.88±7.57
YDE-17	214.63±11.81	306.63±17.54	346.25±19.26	39.63±10.51
YDE-18	213.88±13.24	307.88±13.27	347.38±23.02	39.50±14.68
YDE-19	218.88±11.29	307.25±12.85	345.38±21.71	38.13±9.83
YDE-20	217.88±9.61	300.75±16.79	339.25±15.68	38.50±5.71
YDE-21	216.38±15.31	301.38±20.89	340.13±21.53	38.75±8.14
YDE-22	219.38±10.85	304.13±14.56	343.50±21.37	39.38±9.30
YDE-23	219.00±12.54	308.25±15.64	346.00±15.26	37.75±6.94
YDE-24	212.13±18.41	298.38±25.85	334.00±31.75	35.63±10.29
YDE-25	213.13±13.39	303.63±21.87	342.50±19.82	38.88±5.84
YDE-26	213.63±14.71	305.75±23.07	343.25±29.09	37.50±9.38
YDE-27	214.75±13.73	306.63±25.44	345.38±26.40	38.75±10.02
YDE-28	212.75±13.36	297.63±21.12	336.38±22.02	38.75±7.63

Fig. 136

Grupos	Ítems	Pesos corporales en			Ganancias de peso corporal [B-A]
		Cirugía ELGE*	Primer colirio tópico de material de prueba [A]	24 hrs después de último tratamiento [B]*	
Control Simulado		242.38±7.73	320.25±9.91	363.38±27.21	43.13±19.71
	ELGE	243.88±3.83	329.25±18.90	367.50±19.89	38.25±11.40
Referencia					
	DS	246.63±15.68	330.50±23.33	369.63±37.46	39.13±25.56
	YY-101	241.25±4.37	318.88±10.91	356.25±18.16	37.38±7.82
	YY-102	242.38±11.46	318.75±15.20	361.25±23.56	42.50±9.41
Materiales de prueba (0.3% en soluciones)					
	YDE-029	242.25±16.63	327.38±18.75	373.75±28.50	46.38±12.49
	YDE-030	243.25±10.26	315.88±14.96	355.50±29.68	39.63±16.61
	YDE-031	241.00±15.82	316.75±27.58	359.00±39.87	42.25±14.96
	YDE-032	242.75±9.32	324.25±14.59	365.38±16.16	41.13±10.12
	YDE-033	243.50±11.96	327.50±17.57	377.13±26.59	49.63±16.27
	YDE-034	243.88±8.68	322.63±17.15	361.63±19.08	39.00±4.99
	YDE-035	240.88±11.29	321.00±22.17	358.50±29.18	37.50±20.36
	YDE-036	242.25±14.01	329.38±21.07	378.38±24.20	49.00±10.81
	YDE-037	244.50±10.94	324.88±17.36	369.13±21.43	44.25±8.83
	YDE-039	242.88±7.14	325.25±15.51	363.25±28.35	38.00±15.41
	YDE-040	241.13±13.39	319.25±14.10	357.00±27.93	37.75±19.37
	YDE-041	244.75±14.49	322.88±22.47	366.13±37.43	43.25±16.97
	YDE-042	239.13±8.29	323.38±8.28	372.38±19.46	49.00±13.54
	YDE-043	246.25±7.92	324.00±14.31	361.25±19.20	37.25±13.63

Fig. 137

Rata Sprague-Dawley - Ojo izquierdo

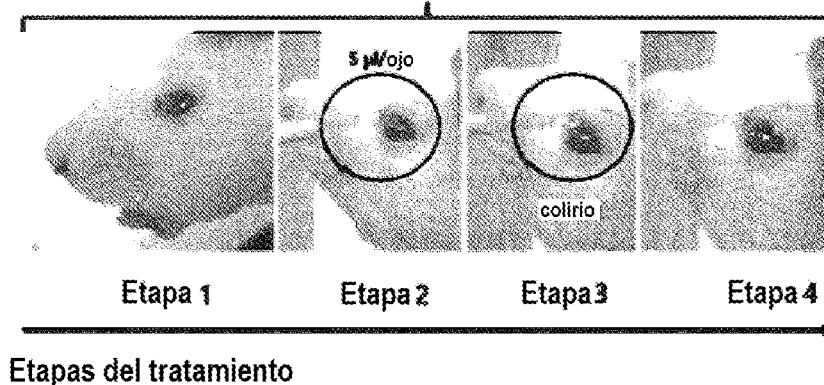


Fig. 138

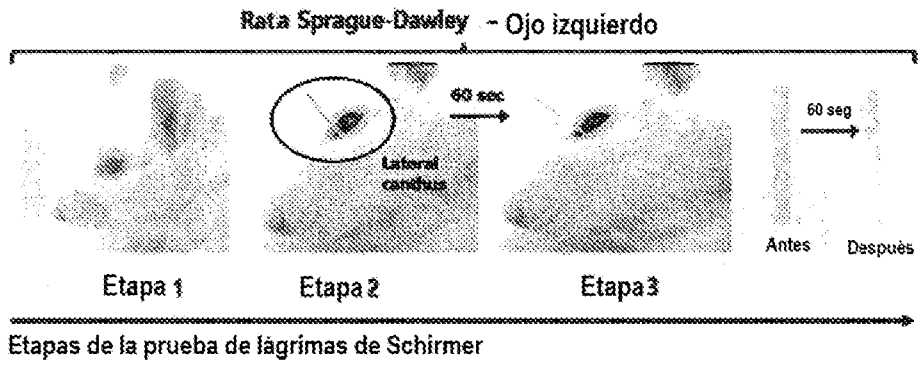


Fig. 139

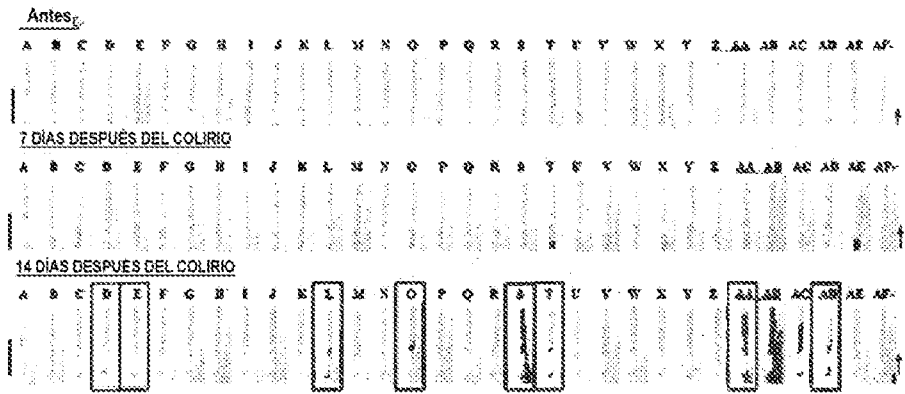
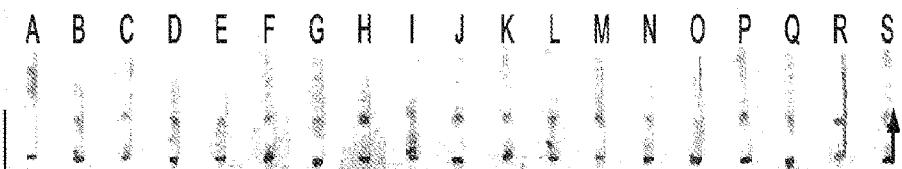


Fig. 140

Items	Volúmenes de lágrimas (mm) después de colirio tóxico de material de prueba		
	día -1	día 7	día 14
<b>Grupos</b>			
Control			
Simulado	8.34±0.73	8.56±0.76	8.63±0.93
ELGE	3.54±0.78 <sup>a</sup>	2.65±0.85 <sup>a</sup>	3.27±1.06 <sup>a</sup>
<b>Referencia</b>			
DS	3.53±0.66 <sup>a</sup>	4.10±1.07 <sup>ad</sup>	4.80±0.94 <sup>ad</sup>
<b>Materiales de prueba (0.3% en soluciones)</b>			
YY-102	3.58±0.93 <sup>a</sup>	4.59±1.43 <sup>ac</sup>	5.77±1.99 <sup>ac</sup>
YDE-01	3.55±0.93 <sup>a</sup>	4.88±1.62 <sup>ac</sup>	5.92±2.19 <sup>ac</sup>
YDE-02	3.59±0.75 <sup>a</sup>	3.84±1.16 <sup>a</sup>	5.01±1.67 <sup>ad</sup>
YDE-03	3.56±0.74 <sup>a</sup>	4.13±1.76 <sup>ad</sup>	4.88±1.57 <sup>ad</sup>
YDE-04	3.57±0.55 <sup>a</sup>	3.42±1.06 <sup>a</sup>	5.19±1.84 <sup>ad</sup>
YDE-05	3.56±0.86 <sup>a</sup>	3.85±0.93 <sup>a</sup>	5.08±1.91 <sup>ad</sup>
YDE-06	3.56±0.65 <sup>a</sup>	3.44±1.69 <sup>a</sup>	5.35±1.68 <sup>ad</sup>
YDE-07	3.53±0.68 <sup>a</sup>	3.91±1.28 <sup>a</sup>	5.45±1.26 <sup>ad</sup>
YDE-08	3.54±0.82 <sup>a</sup>	4.57±1.25 <sup>ac</sup>	6.10±2.36 <sup>ac</sup>
YDE-09	3.56±0.78 <sup>a</sup>	3.76±1.21 <sup>a</sup>	4.54±1.11 <sup>a</sup>
YDE-10	3.52±0.61 <sup>a</sup>	3.42±1.31 <sup>a</sup>	4.35±1.36 <sup>a</sup>
YDE-11	3.56±0.88 <sup>a</sup>	4.22±1.45 <sup>ad</sup>	6.16±2.16 <sup>ac</sup>
YDE-12	3.55±0.71 <sup>a</sup>	3.68±0.99 <sup>a</sup>	5.67±1.86 <sup>ac</sup>
YDE-13	3.55±0.49 <sup>a</sup>	5.27±1.50 <sup>ac</sup>	5.49±1.92 <sup>ac</sup>
YDE-14	3.55±0.66 <sup>a</sup>	3.81±1.21 <sup>a</sup>	5.62±1.85 <sup>ac</sup>
YDE-15	3.54±0.73 <sup>a</sup>	4.03±2.19 <sup>ad</sup>	6.65±2.13 <sup>bc</sup>
YDE-16	3.56±0.93 <sup>a</sup>	4.59±1.13 <sup>ac</sup>	5.98±2.27 <sup>ac</sup>
YDE-17	3.54±0.91 <sup>a</sup>	4.00±1.22 <sup>ad</sup>	4.89±1.50 <sup>a</sup>
YDE-18	3.58±0.68 <sup>a</sup>	3.75±1.54 <sup>a</sup>	4.99±1.60 <sup>ad</sup>
YDE-19	3.58±0.63 <sup>a</sup>	4.84±1.39 <sup>ac</sup>	4.52±1.07 <sup>a</sup>
YDE-20	3.56±0.86 <sup>a</sup>	3.41±1.47 <sup>a</sup>	4.20±1.35 <sup>a</sup>
YDE-21	3.55±0.72 <sup>a</sup>	4.08±1.33 <sup>ad</sup>	4.90±1.13 <sup>a</sup>
YDE-22	3.50±0.75 <sup>a</sup>	3.19±0.67 <sup>a</sup>	4.10±0.95 <sup>a</sup>
YDE-23	3.51±0.72 <sup>a</sup>	5.32±2.30 <sup>ac</sup>	5.76±2.23 <sup>ac</sup>
YDE-24	3.53±0.63 <sup>a</sup>	3.85±1.30 <sup>a</sup>	5.72±1.36 <sup>ac</sup>
YDE-25	3.56±0.75 <sup>a</sup>	3.21±0.72 <sup>a</sup>	4.72±2.19 <sup>a</sup>
YDE-26	3.57±0.57 <sup>a</sup>	4.32±1.47 <sup>ad</sup>	6.01±1.83 <sup>ac</sup>
YDE-27	3.57±0.64 <sup>a</sup>	2.82±0.86 <sup>a</sup>	3.95±1.52 <sup>a</sup>
YDE-28	3.56±0.91 <sup>a</sup>	4.04±0.99 <sup>ad</sup>	4.73±1.18 <sup>a</sup>

Fig. 141

**ANTES**



**7 DÍAS DESPUÉS DE COLIRIO**



**14 DÍAS DESPUÉS DE COLIRIO**

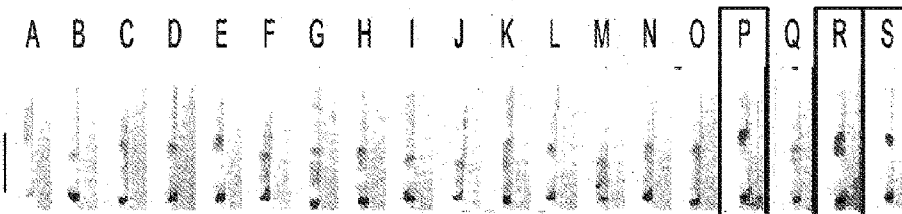
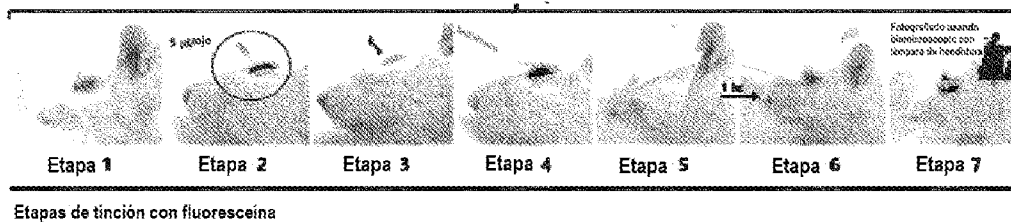


Fig. 142

Grupos	Ítems	Volúmenes de lágrimas (mm) después de colirio tópico de material de prueba		
		dia -1	7 días	14 días
Control				
Simulado		10.90±1.69	10.38±1.08	10.28±0.69
	ELGE	4.81±1.09 <sup>a</sup>	4.37±0.83 <sup>b</sup>	4.70±0.65 <sup>b</sup>
Referencia				
	DS	4.74±1.30 <sup>a</sup>	5.72±1.28 <sup>be</sup>	6.56±1.15 <sup>bd</sup>
	YY-101	4.86±1.08 <sup>a</sup>	5.36±0.68 <sup>be</sup>	6.25±0.68 <sup>bd</sup>
	YY-102	4.94±0.71 <sup>a</sup>	5.77±1.01 <sup>be</sup>	6.60±0.64 <sup>bd</sup>
Materiales de prueba (0.3% en soluciones)				
	YDE-029	4.72±1.05 <sup>a</sup>	5.33±1.43 <sup>b</sup>	6.03±1.71 <sup>b</sup>
	YDE-030	4.93±1.15 <sup>a</sup>	5.69±1.79 <sup>b</sup>	6.65±2.17 <sup>b</sup>
	YDE-031	4.70±0.69 <sup>a</sup>	5.63±1.97 <sup>b</sup>	5.91±0.85 <sup>be</sup>
	YDE-032	4.94±1.04 <sup>a</sup>	5.58±0.80 <sup>be</sup>	5.03±0.93 <sup>b</sup>
	YDE-033	4.77±1.32 <sup>a</sup>	4.99±1.20 <sup>b</sup>	4.54±1.16 <sup>b</sup>
	YDE-034	4.88±1.07 <sup>a</sup>	6.16±1.01 <sup>bd</sup>	6.43±1.86 <sup>b</sup>
	YDE-035	4.92±1.18 <sup>a</sup>	4.96±0.96 <sup>b</sup>	6.25±0.79 <sup>bd</sup>
	YDE-036	4.83±1.07 <sup>a</sup>	4.95±1.05 <sup>b</sup>	5.13±1.03 <sup>b</sup>
	YDE-037	4.68±0.83 <sup>a</sup>	4.98±0.66 <sup>b</sup>	5.80±0.96 <sup>be</sup>
	YDE-039	4.81±1.27 <sup>a</sup>	6.04±1.01 <sup>bd</sup>	6.44±1.96 <sup>be</sup>
	YDE-040	4.77±0.91 <sup>a</sup>	5.77±1.05 <sup>be</sup>	8.63±1.53 <sup>cd</sup>
	YDE-041	4.87±1.19 <sup>a</sup>	5.01±1.26 <sup>b</sup>	6.25±2.15 <sup>b</sup>
	YDE-042	4.83±0.84 <sup>a</sup>	6.30±1.08 <sup>bd</sup>	7.97±1.48 <sup>bd</sup>
	YDE-043	4.86±0.81 <sup>a</sup>	5.90±1.06 <sup>bd</sup>	8.16±1.42 <sup>bd</sup>

Fig. 143

Rata Sprague-Dawley - Ojo izquierdo



Etapas de tinción con fluoresceína

Fig. 144

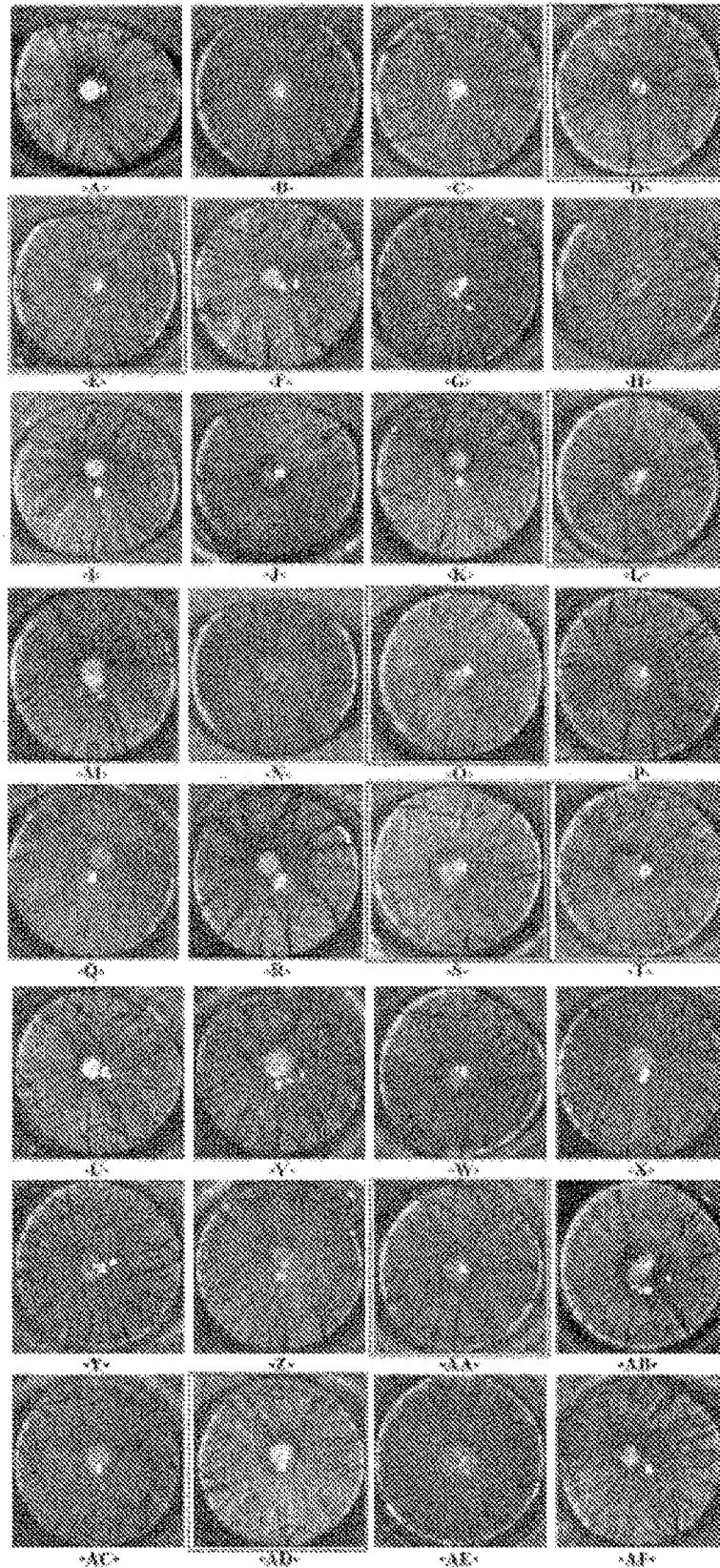


Fig. 145

Grupos	Ítems	Áreas de córnea teñidas con fluorescencia (%)
Control		
Simulado		2.62±1.71
ELGE		57.34±12.83 <sup>a</sup>
Referencia		
DS		35.40±13.32 <sup>a</sup>
Materiales de prueba (0.3% en soluciones)		
	YY-102	27.48±14.37 <sup>ac</sup>
	YDE-01	25.49±11.62 <sup>ac</sup>
	YDE-02	38.26±11.25 <sup>ac</sup>
	YDE-03	40.45±6.46 <sup>ac</sup>
	YDE-04	35.05±11.74 <sup>ac</sup>
	YDE-05	37.98±11.53 <sup>ac</sup>
	YDE-06	33.23±13.26 <sup>ac</sup>
	YDE-07	32.79±10.77 <sup>ac</sup>
	YDE-08	20.32±11.87 <sup>ac</sup>
	YDE-09	41.50±7.86 <sup>ac</sup>
	YDE-10	49.29±12.06 <sup>a</sup>
	YDE-11	18.11±11.61 <sup>ac</sup>
	YDE-12	31.01±11.38 <sup>ac</sup>
	YDE-13	32.24±7.84 <sup>ac</sup>
	YDE-14	31.15±10.87 <sup>ac</sup>
	YDE-15	15.95±6.48 <sup>bc</sup>
	YDE-16	24.57±10.34 <sup>ac</sup>
	YDE-17	39.76±7.42 <sup>ac</sup>
	YDE-18	38.19±10.96 <sup>ac</sup>
	YDE-19	40.39±12.57 <sup>ac</sup>
	YDE-20	47.84±13.47 <sup>a</sup>
	YDE-21	37.00±10.49 <sup>ac</sup>
	YDE-22	47.82±10.01 <sup>a</sup>
	YDE-23	26.51±8.18 <sup>ac</sup>
	YDE-24	30.63±10.41 <sup>ac</sup>
	YDE-25	47.10±11.45 <sup>a</sup>
	YDE-26	22.63±11.23 <sup>ac</sup>
	YDE-27	50.24±11.94 <sup>a</sup>
	YDE-28	41.17±10.25 <sup>ac</sup>

Fig. 146

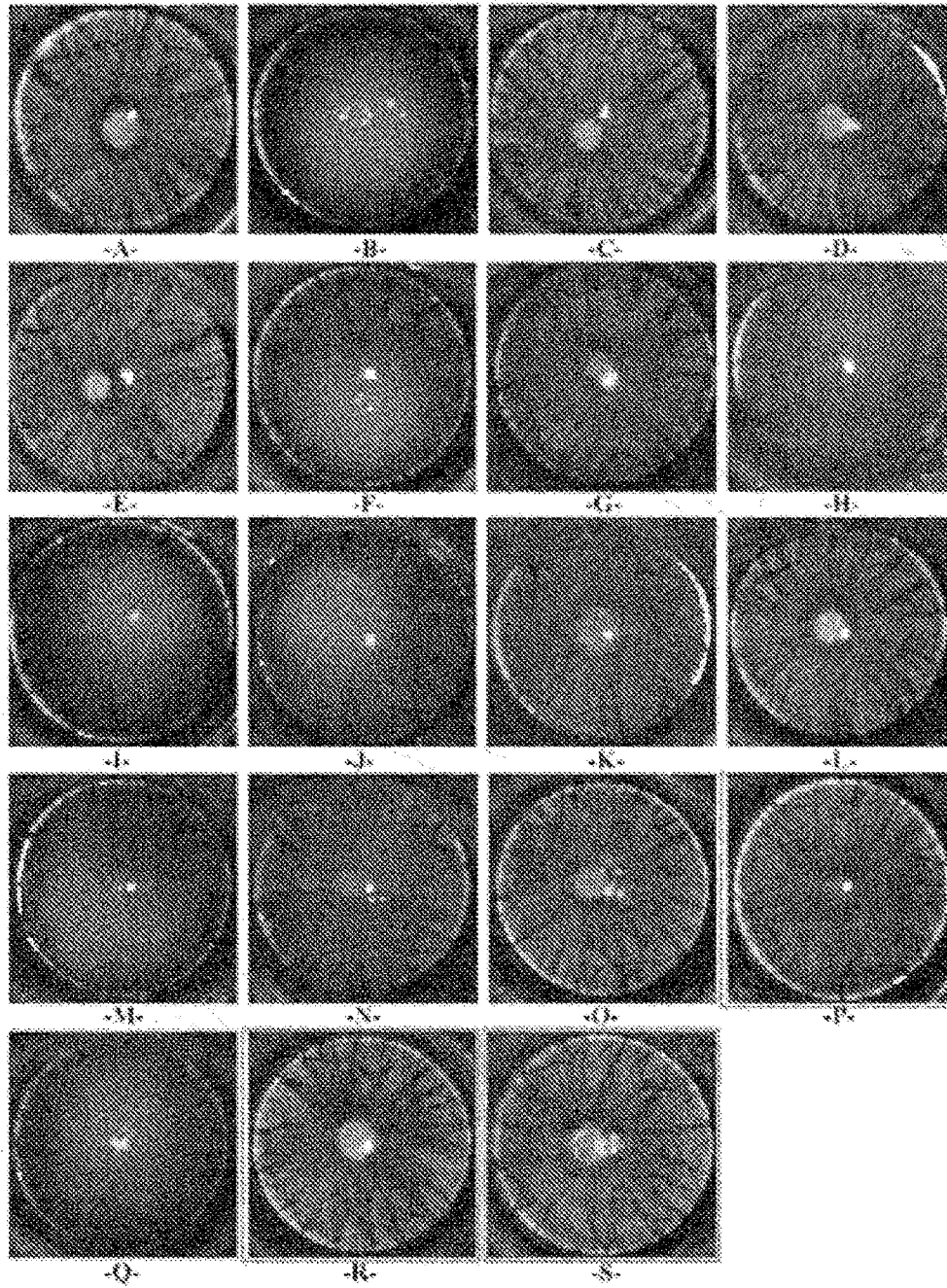


Fig. 147

Grupos	Items	Áreas de córnea teñidas con fluorescencia (%)
<b>Control</b>		
Simulado		1.53±0.65
ELGE		66.71±10.02 <sup>b</sup>
<b>Referencia</b>		
DS		30.03±10.97 <sup>bd</sup>
YY-101		33.80±11.11 <sup>bd</sup>
YY-102		27.89±7.10 <sup>bd</sup>
<b>Materiales de prueba (0.3% en soluciones)</b>		
YDE-029		63.45±11.57 <sup>b</sup>
YDE-030		30.60±13.61 <sup>bd</sup>
YDE-031		33.35±11.01 <sup>bd</sup>
YDE-032		58.90±19.81 <sup>b</sup>
YDE-033		60.55±21.22 <sup>b</sup>
YDE-034		32.17±12.94 <sup>bd</sup>
YDE-035		27.62±6.51 <sup>bd</sup>
YDE-036		57.87±22.91 <sup>b</sup>
YDE-037		36.30±9.75 <sup>bd</sup>
YDE-039		29.94±11.40 <sup>bd</sup>
YDE-040		18.33±9.41 <sup>bd</sup>
YDE-041		46.38±26.65 <sup>b</sup>
YDE-042		20.72±11.37 <sup>bd</sup>
YDE-043		19.04±7.36 <sup>bd</sup>

Fig. 148

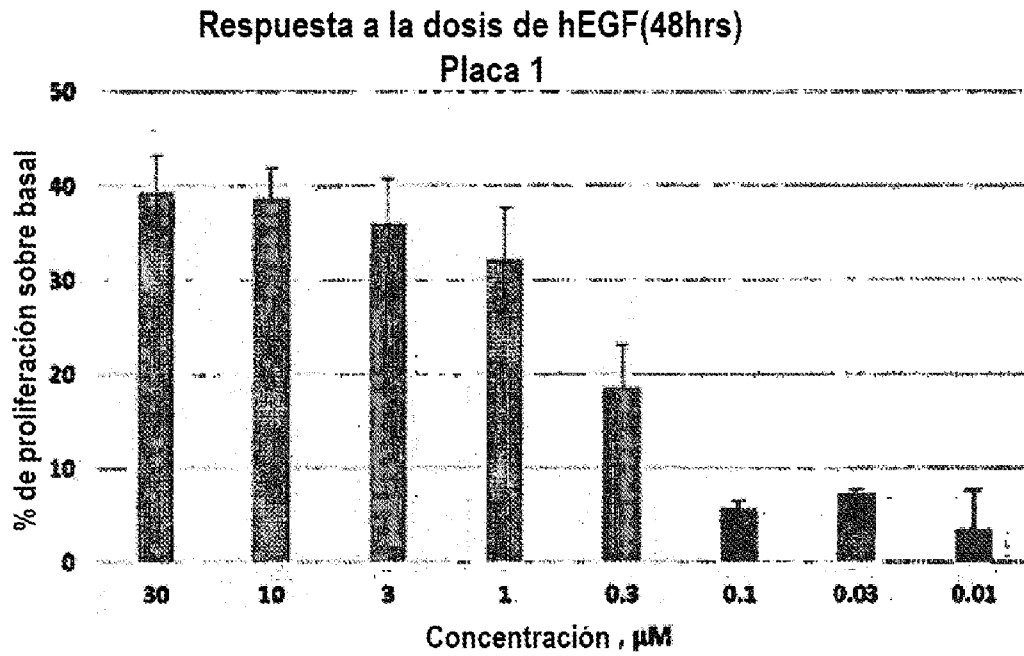


Fig. 149

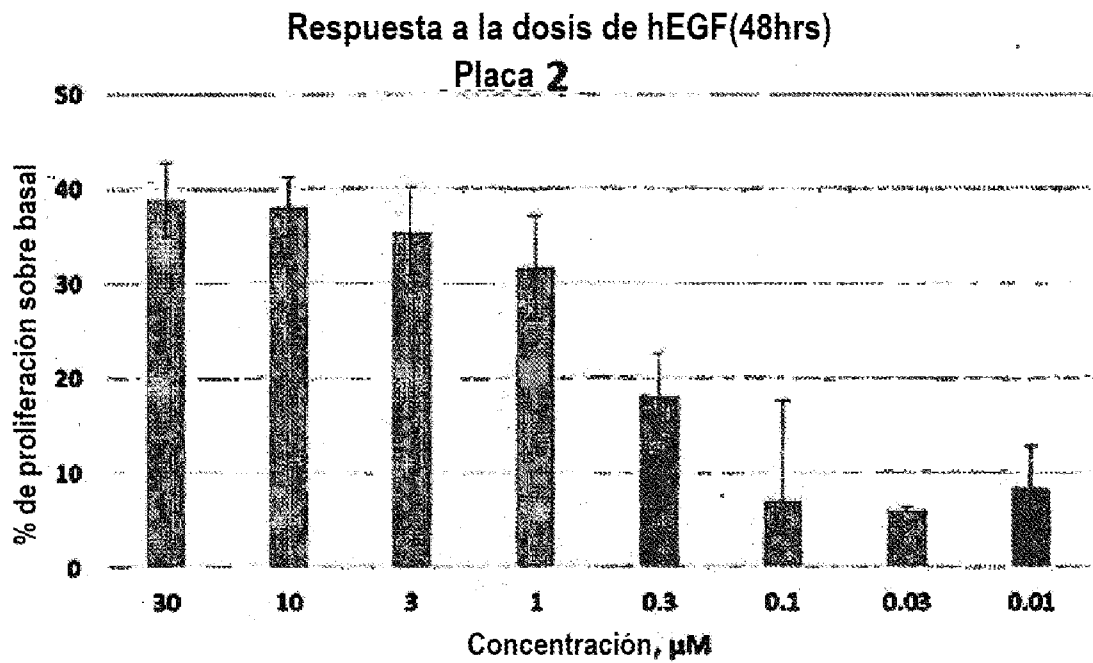


Fig. 150

Respuesta a la dosis de hEGF(48hrs)

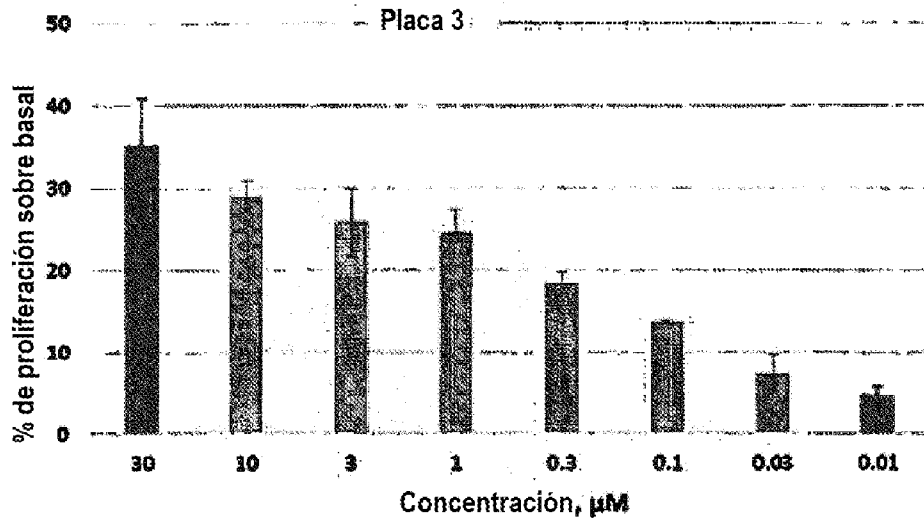


Fig. 151

Respuesta a la dosis de hEGF(48hrs)

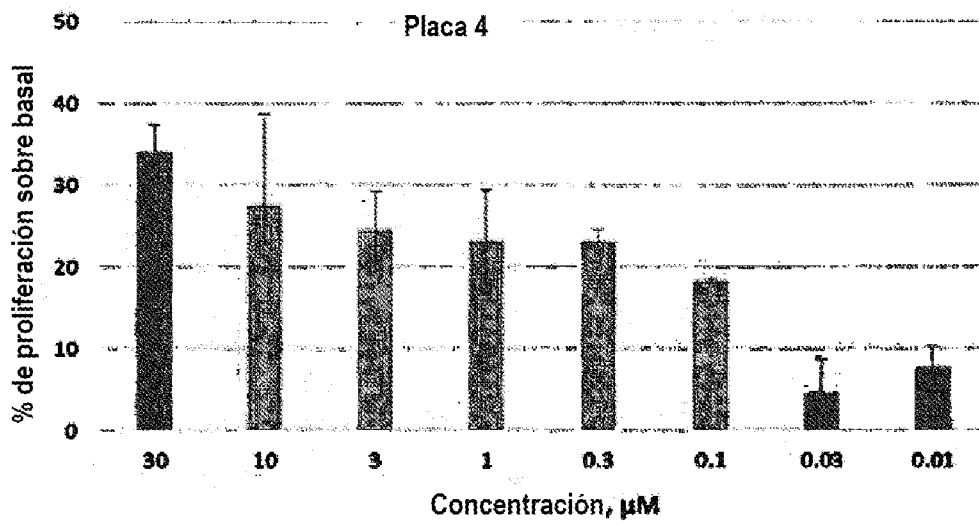


Fig. 152

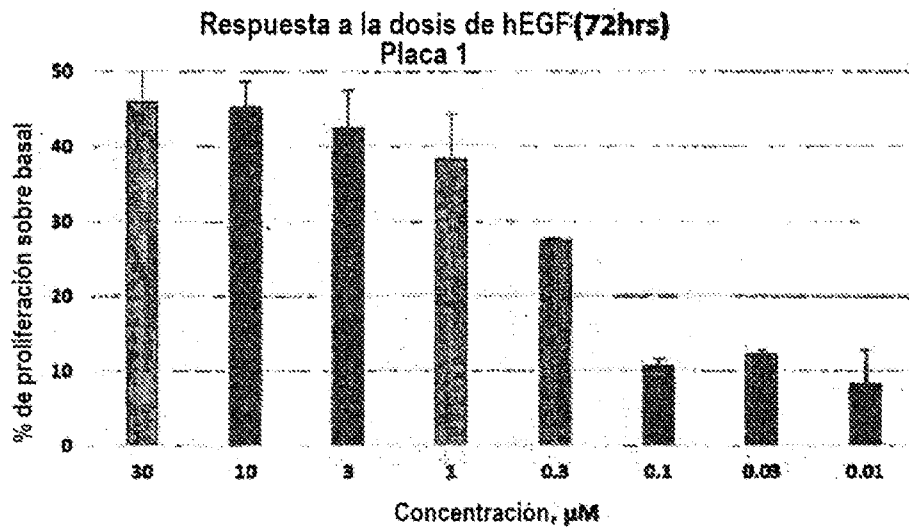


Fig. 153

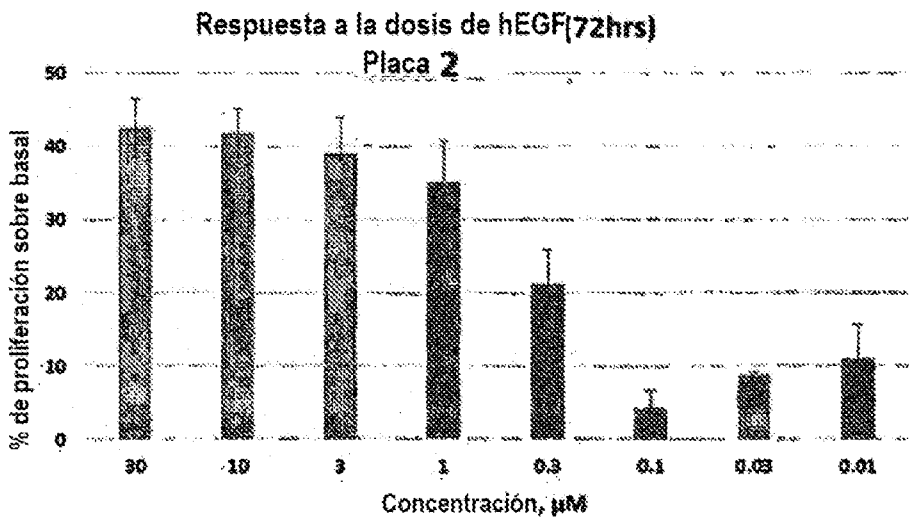


Fig. 154

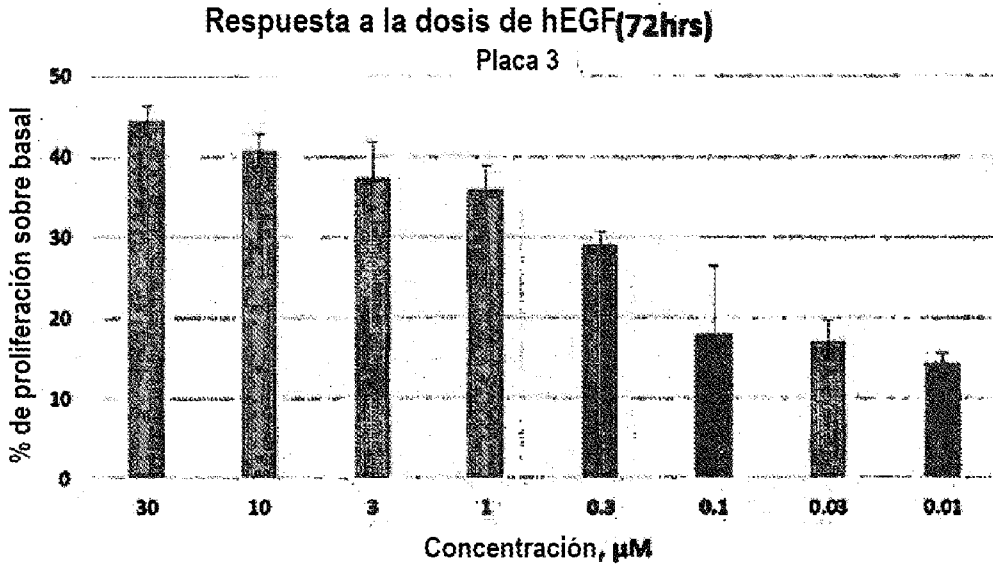


Fig. 155

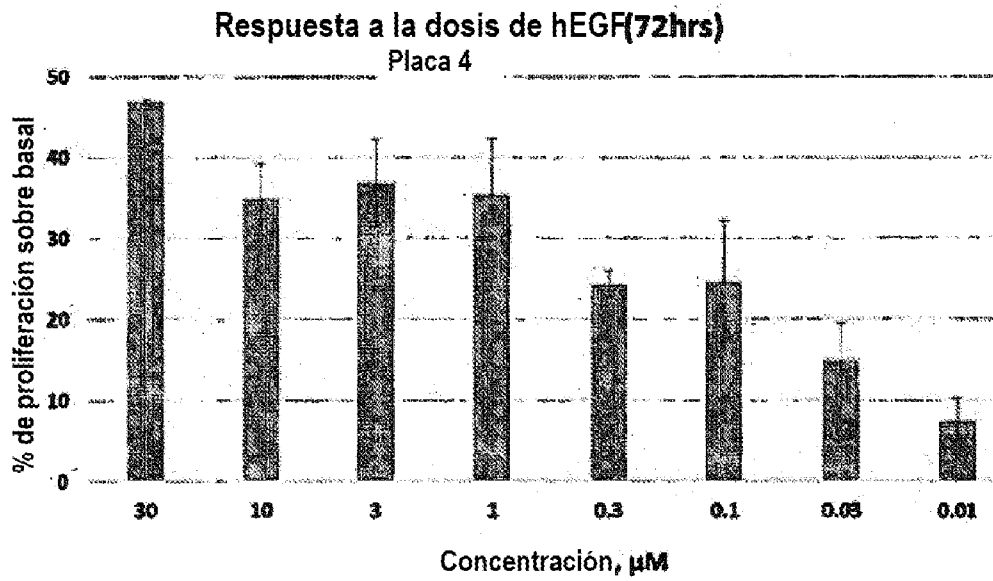


Fig. 156

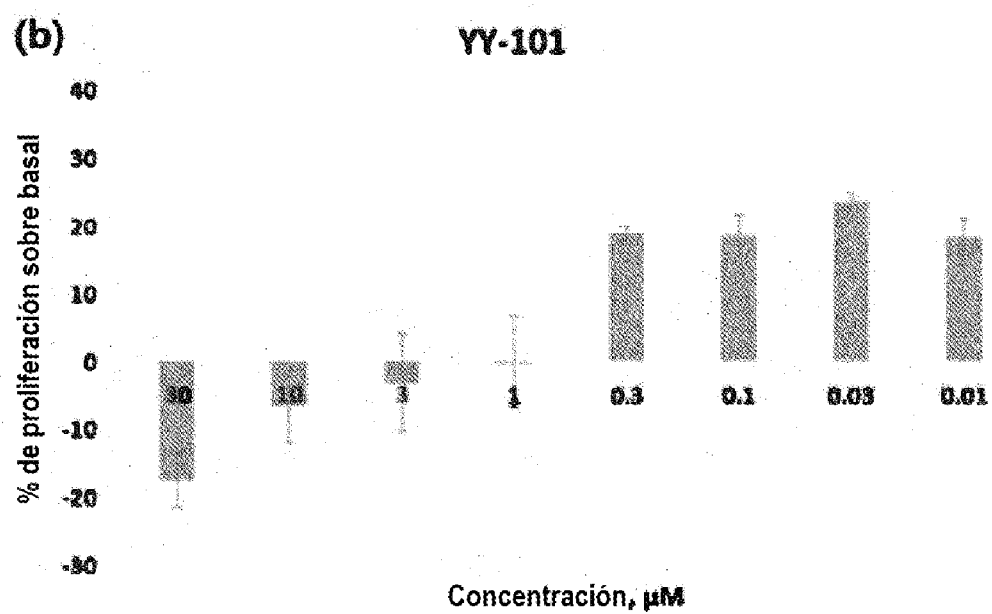
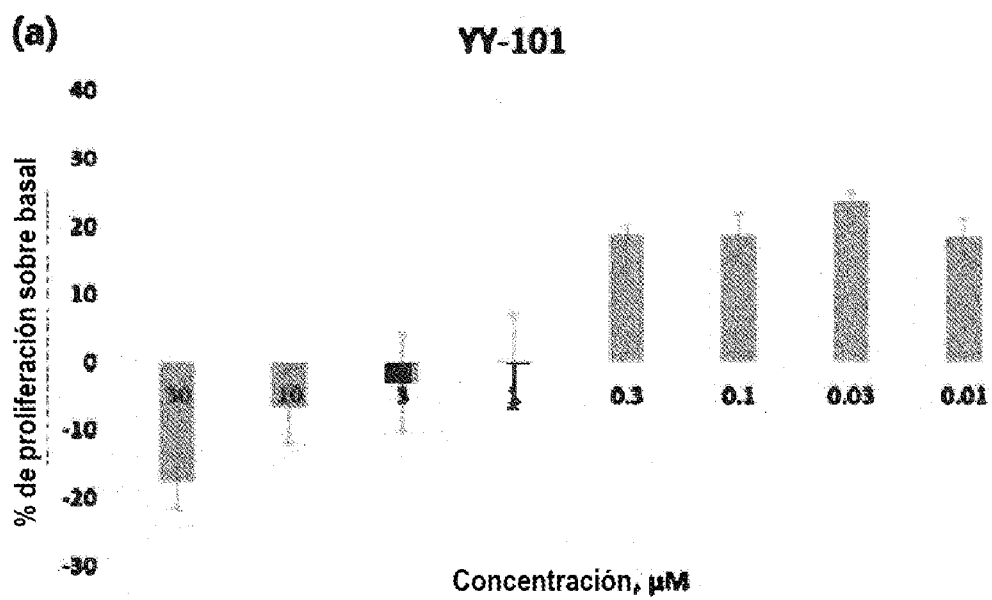


Fig. 157

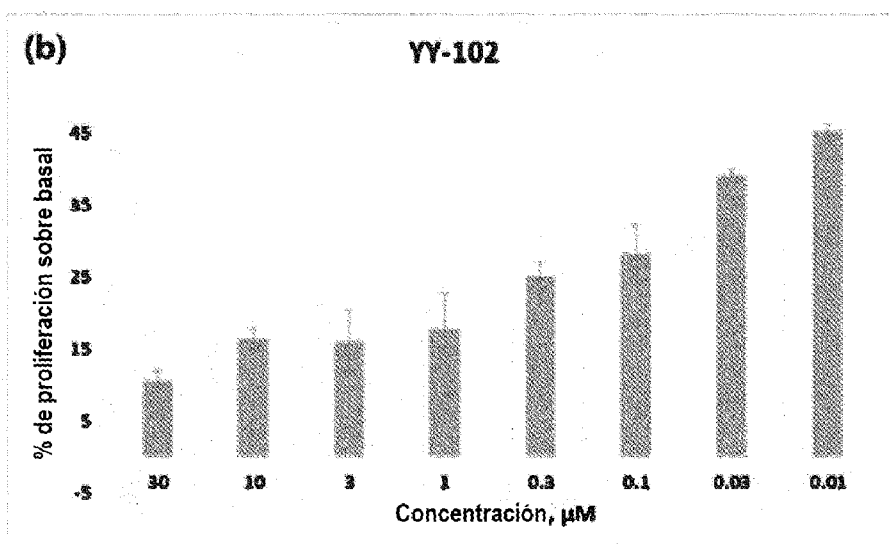
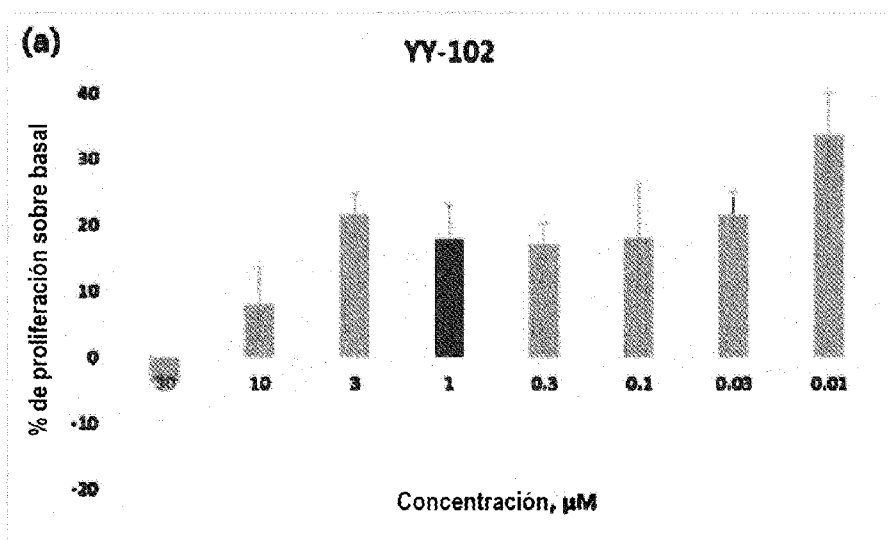


Fig. 158

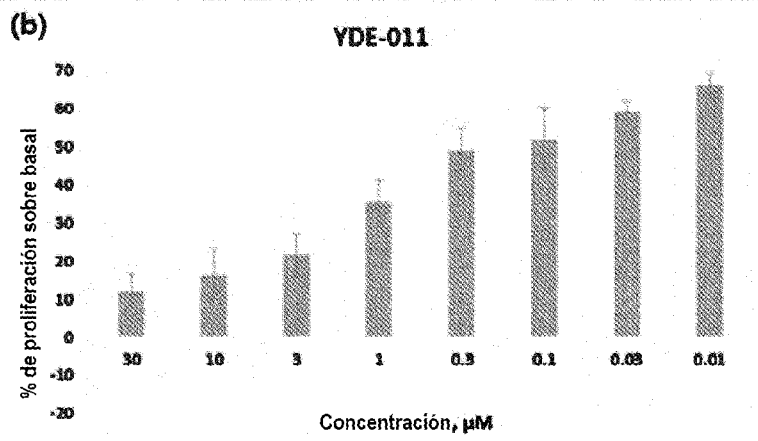
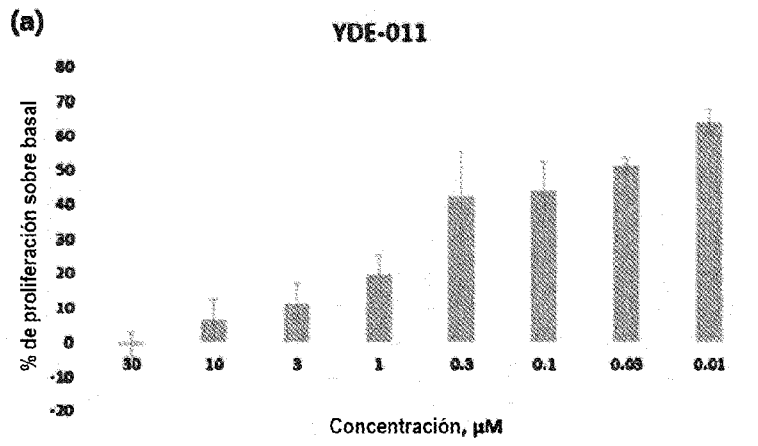


Fig. 159

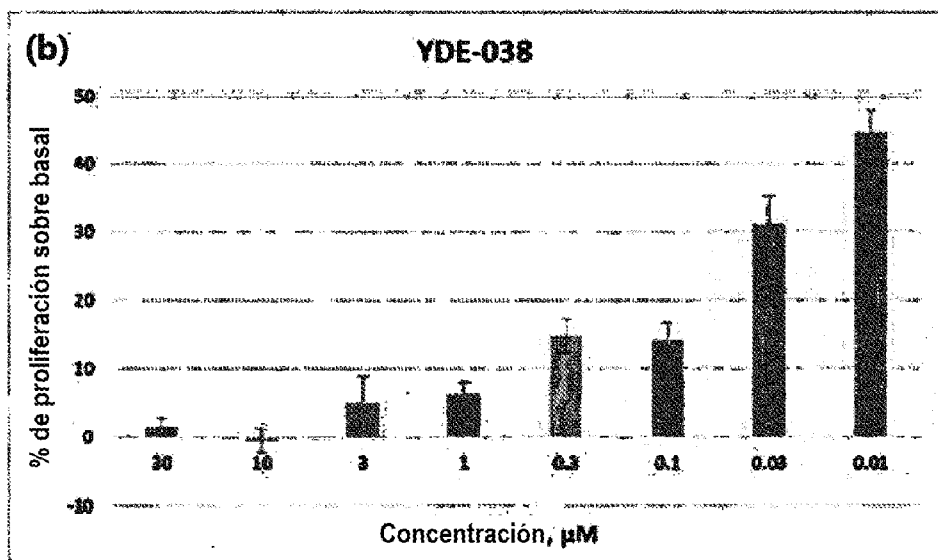
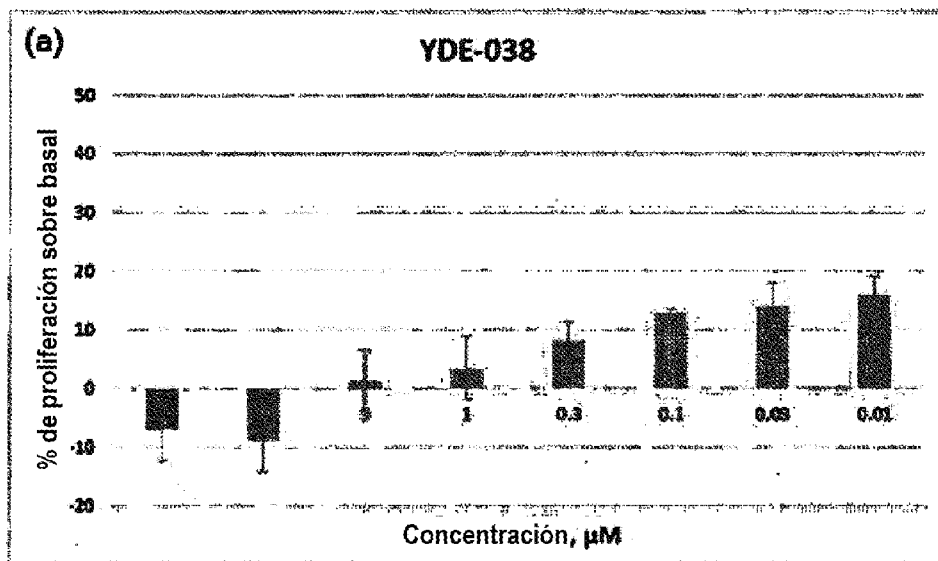


Fig. 160

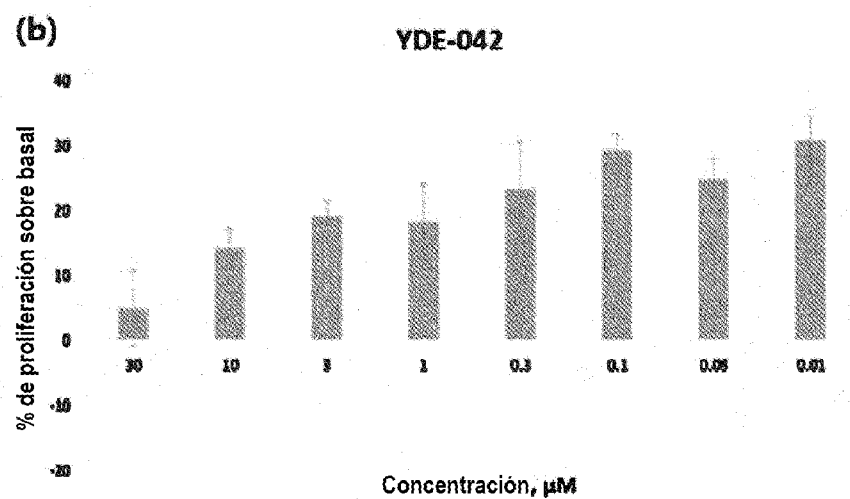
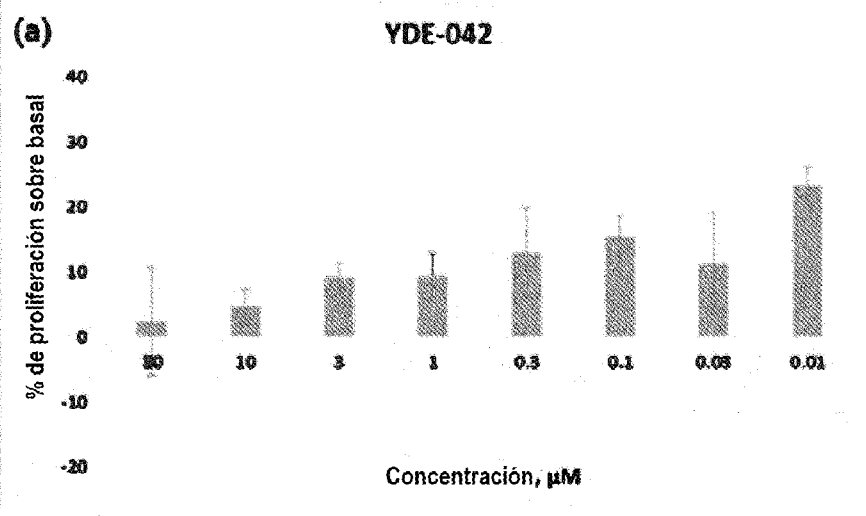


Fig. 161

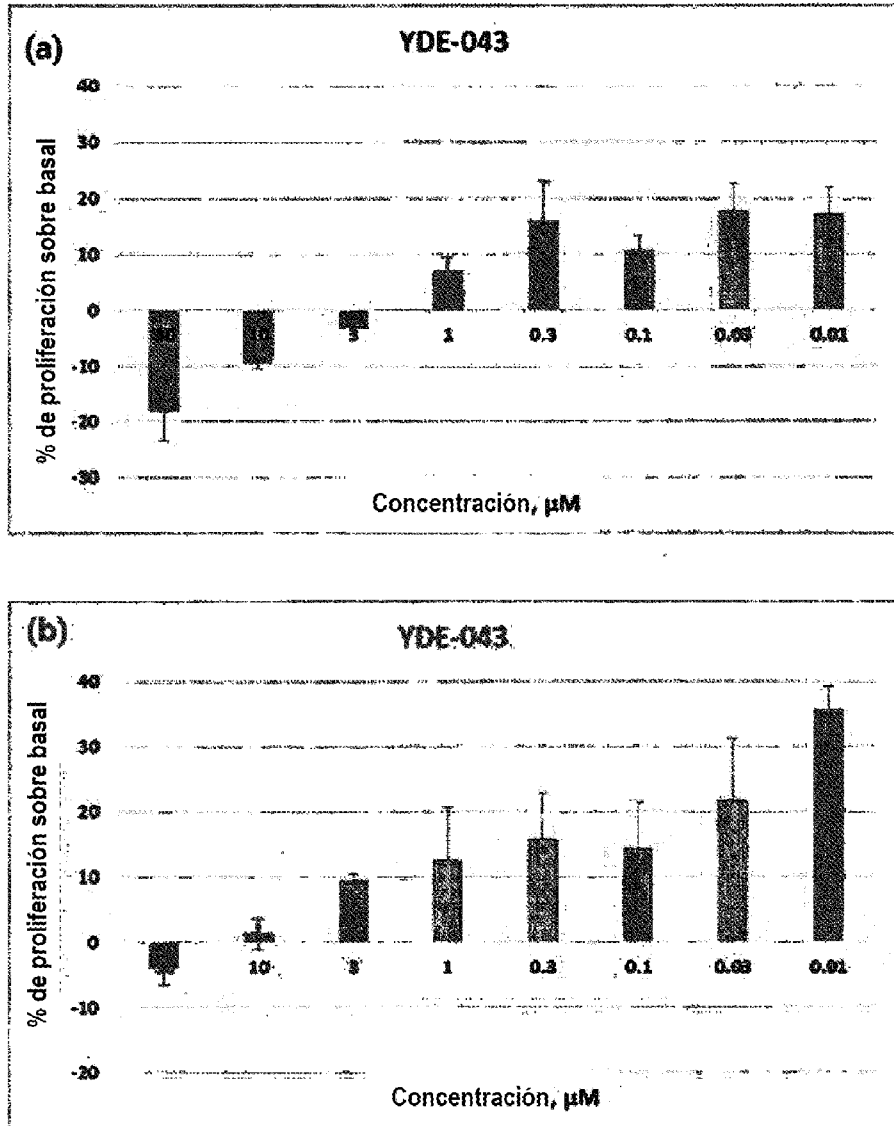


Fig. 162

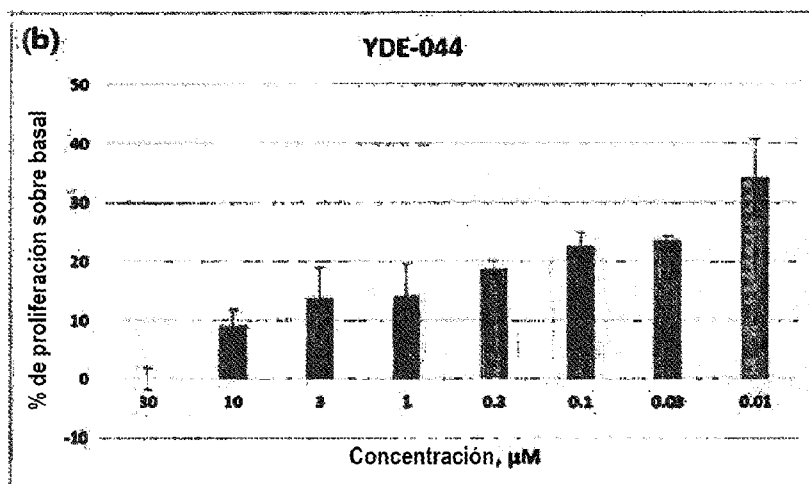
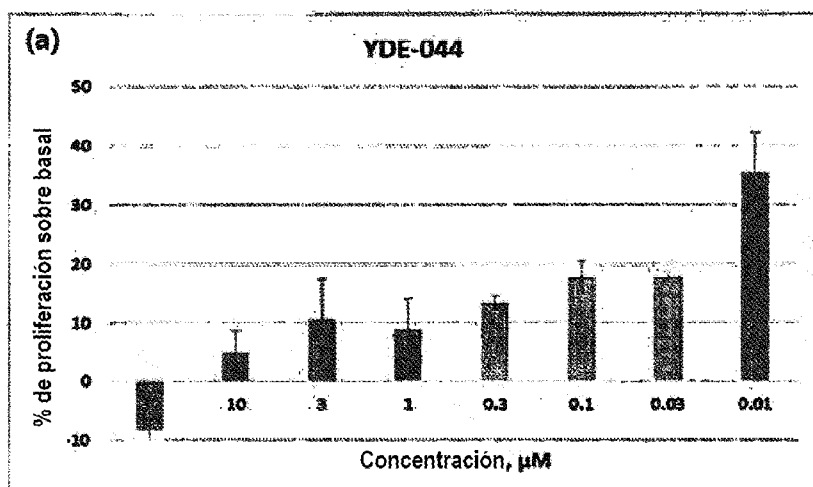


Fig. 163

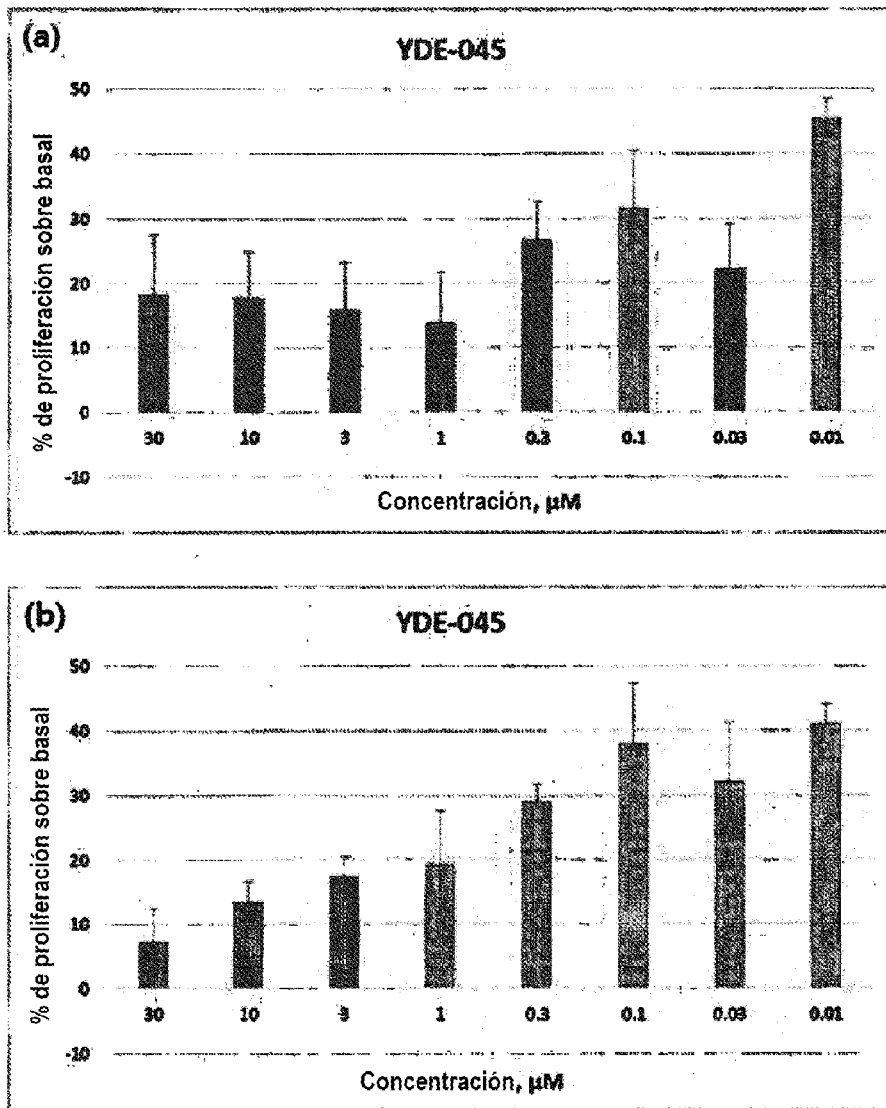


Fig. 164

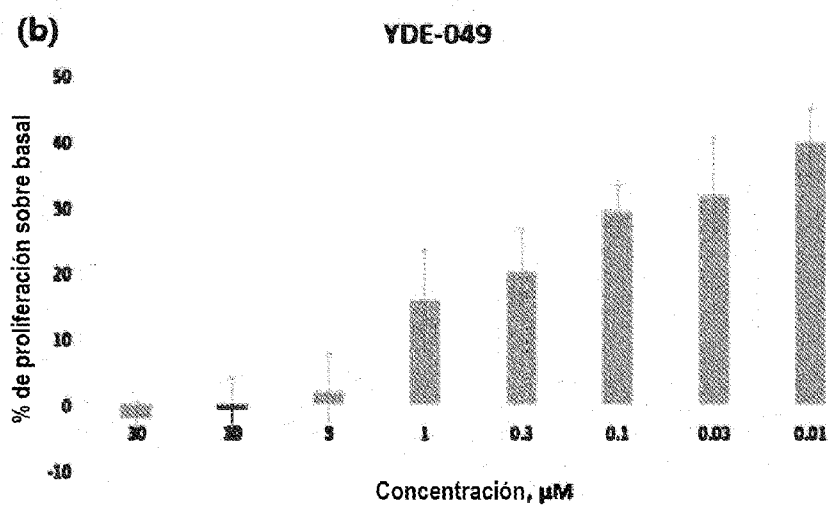
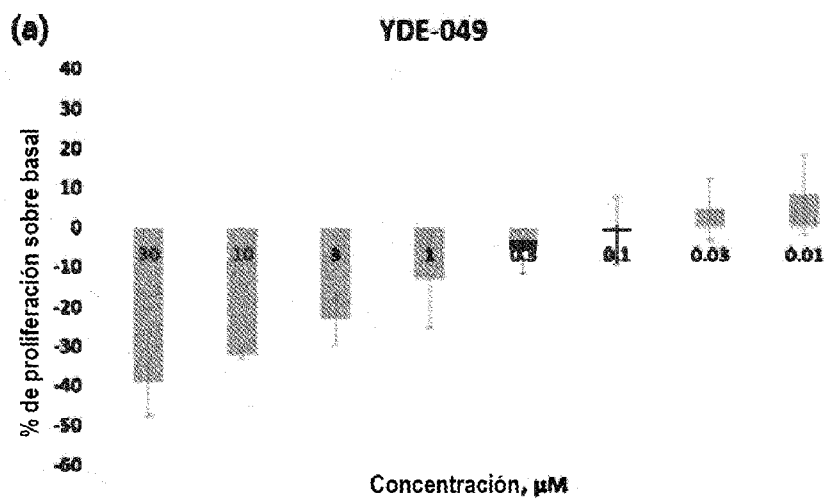


Fig. 165

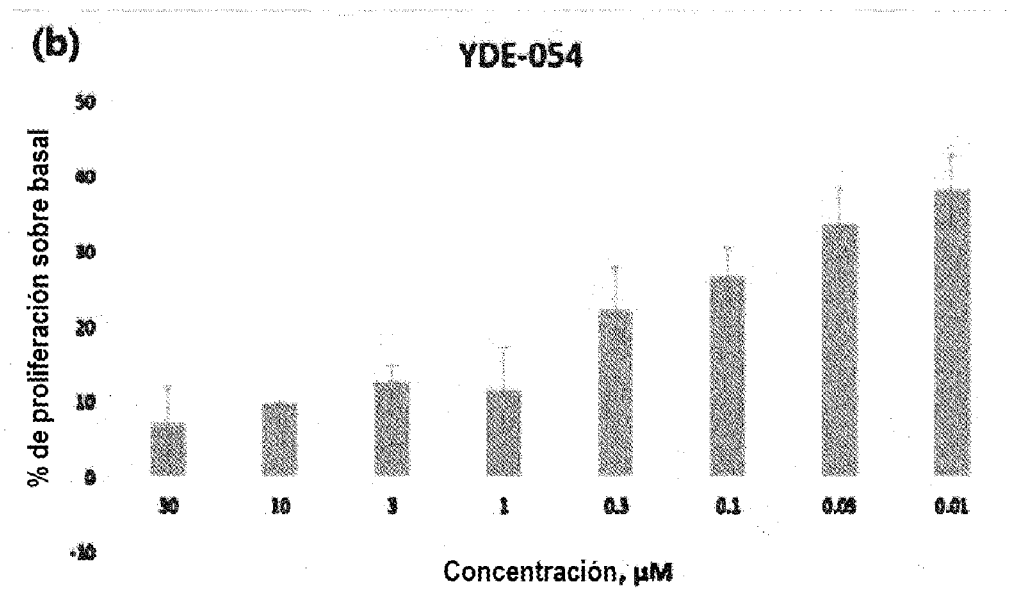
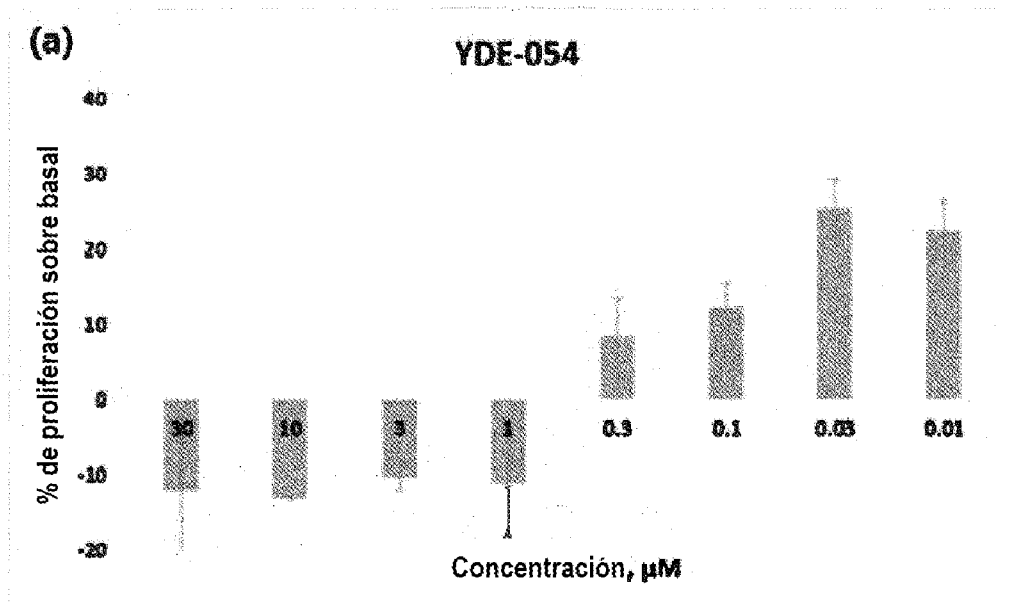


Fig. 166

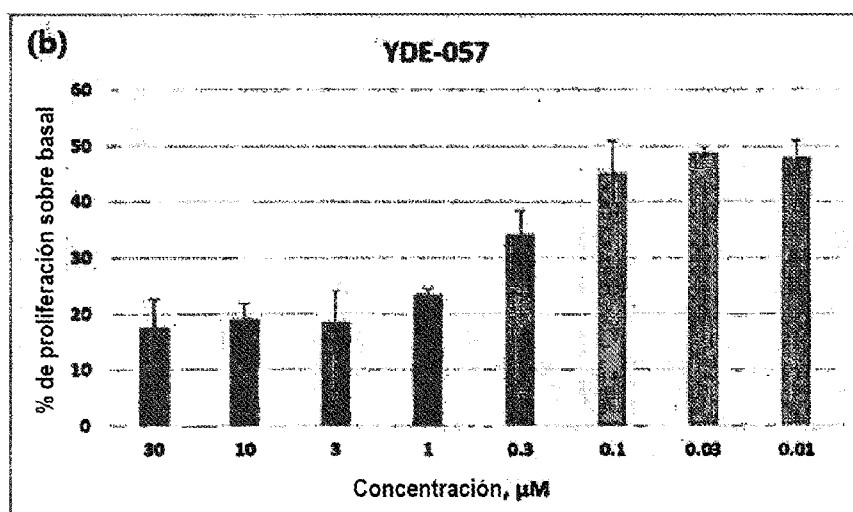
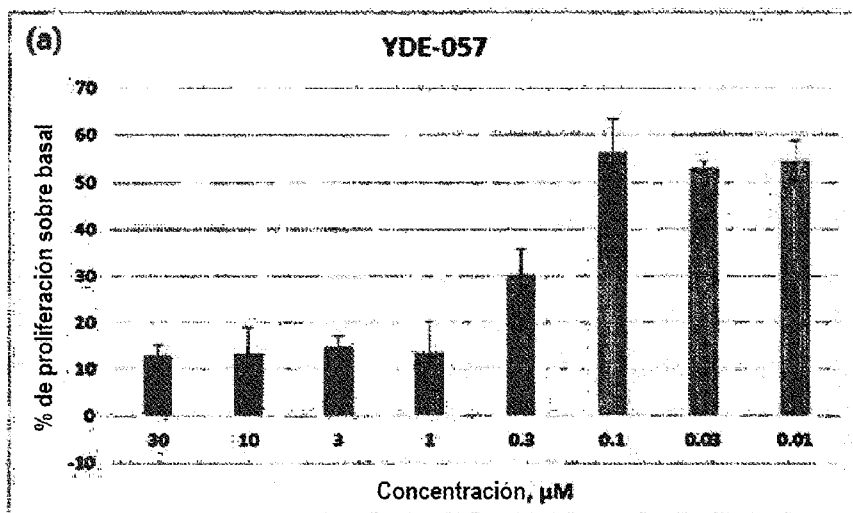


Fig. 167

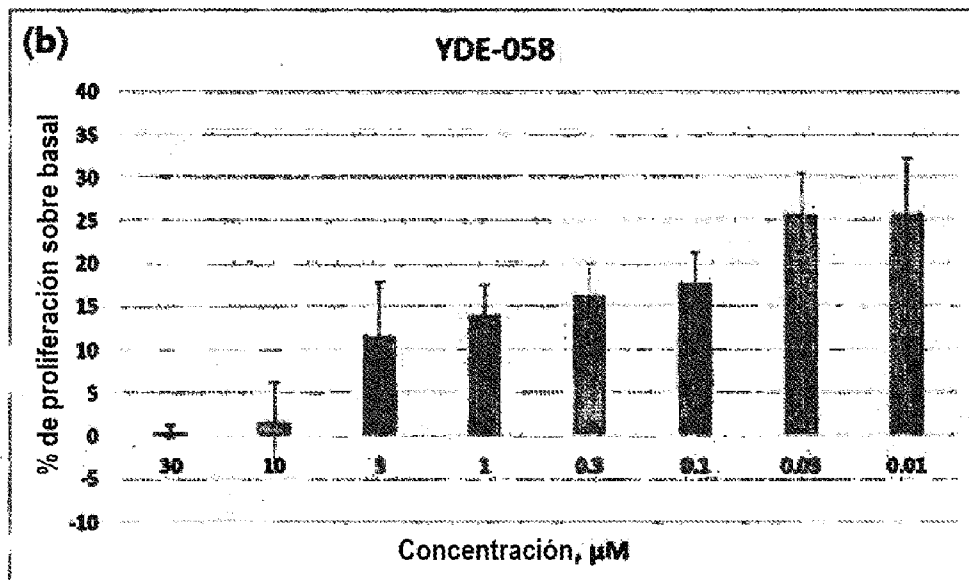
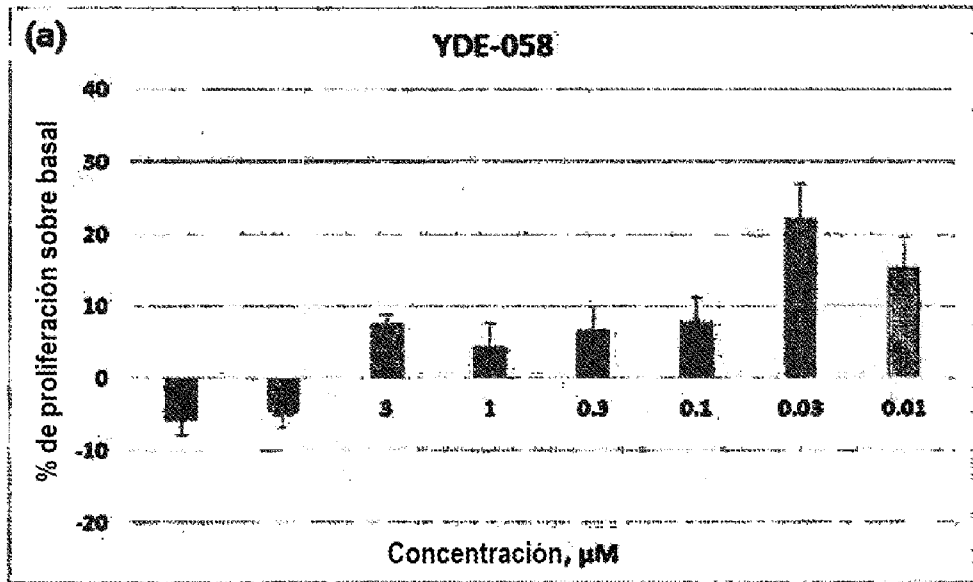


Fig. 168

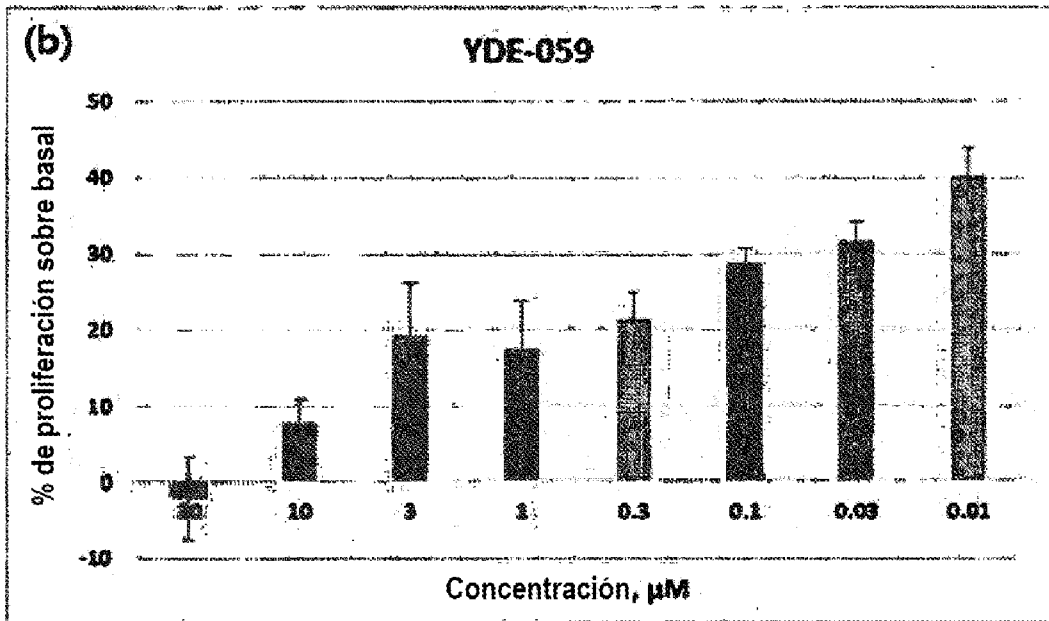
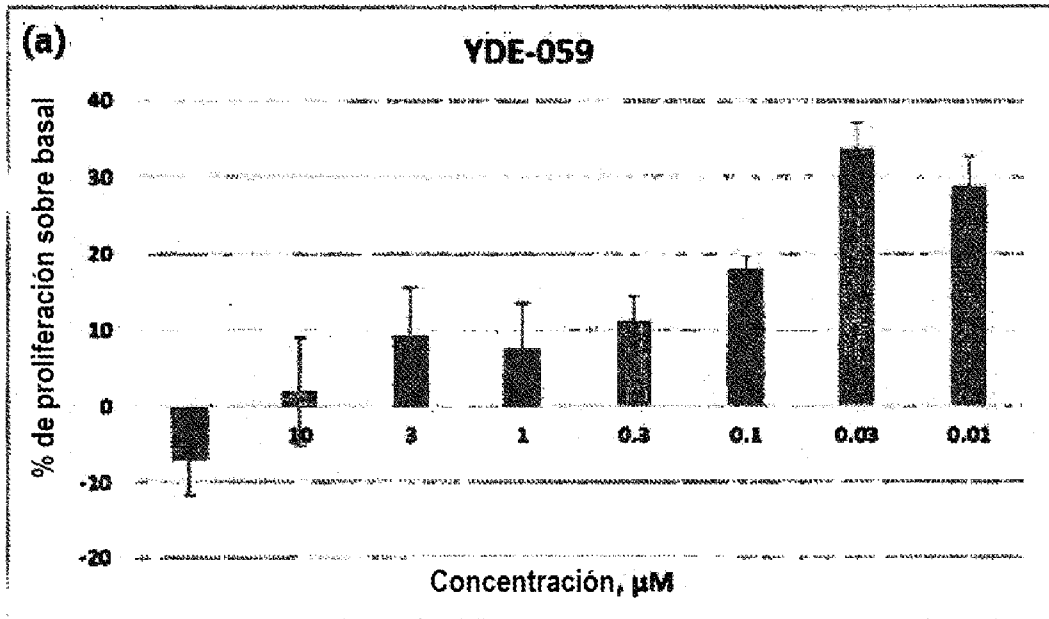


Fig. 169

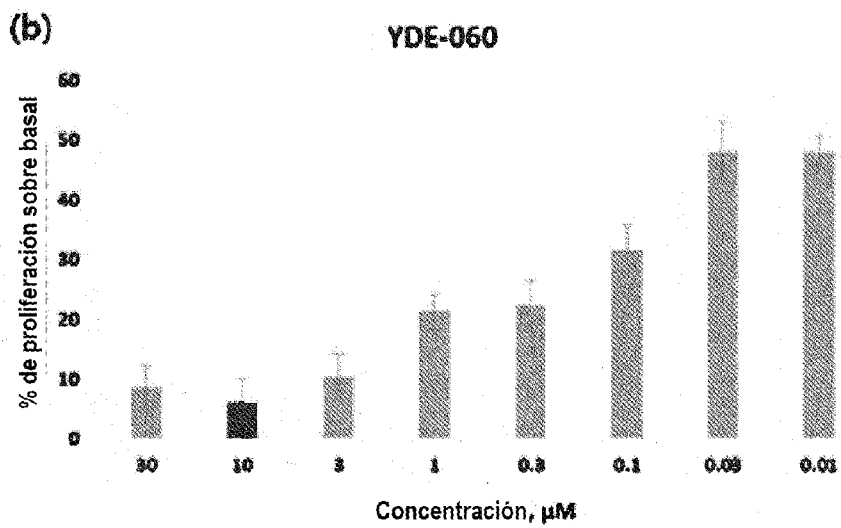
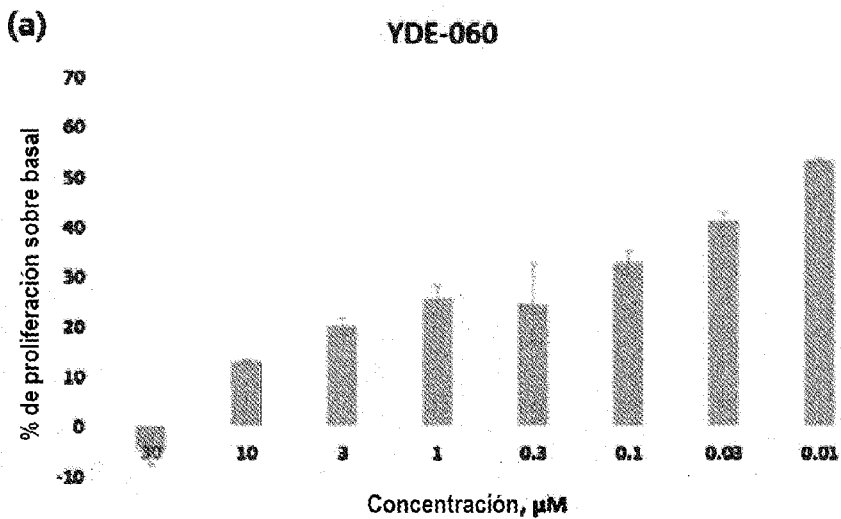


Fig. 170

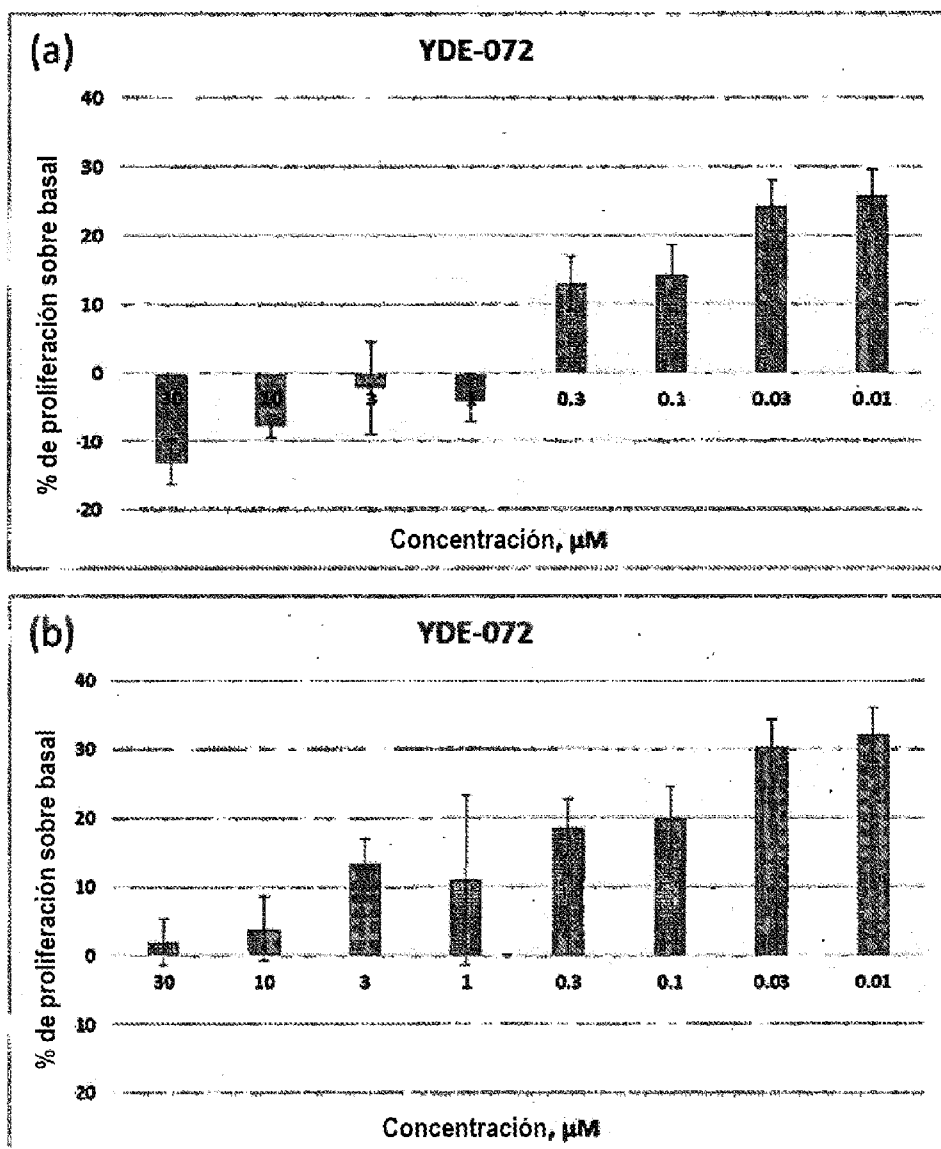


Fig. 171

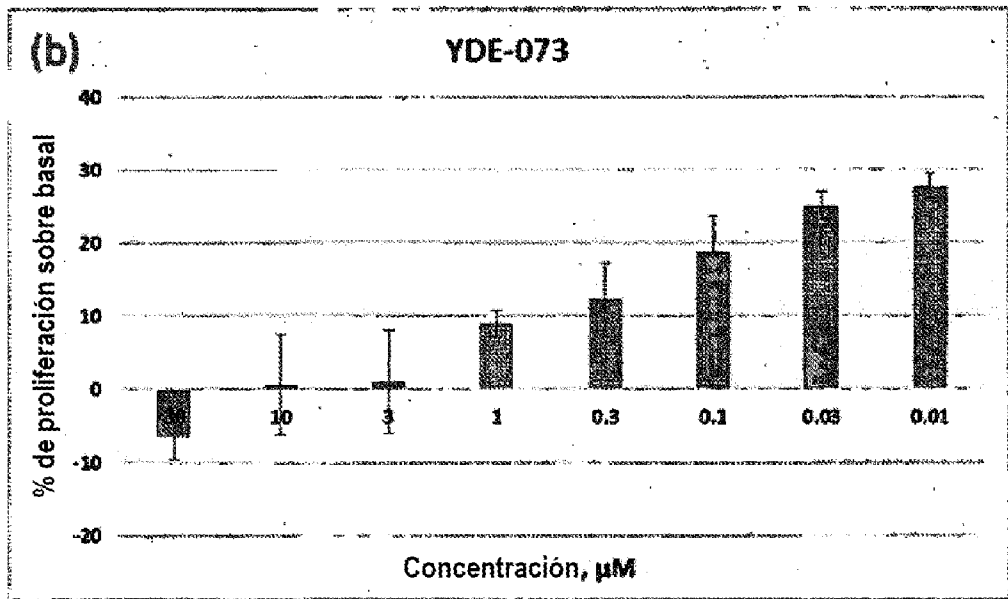
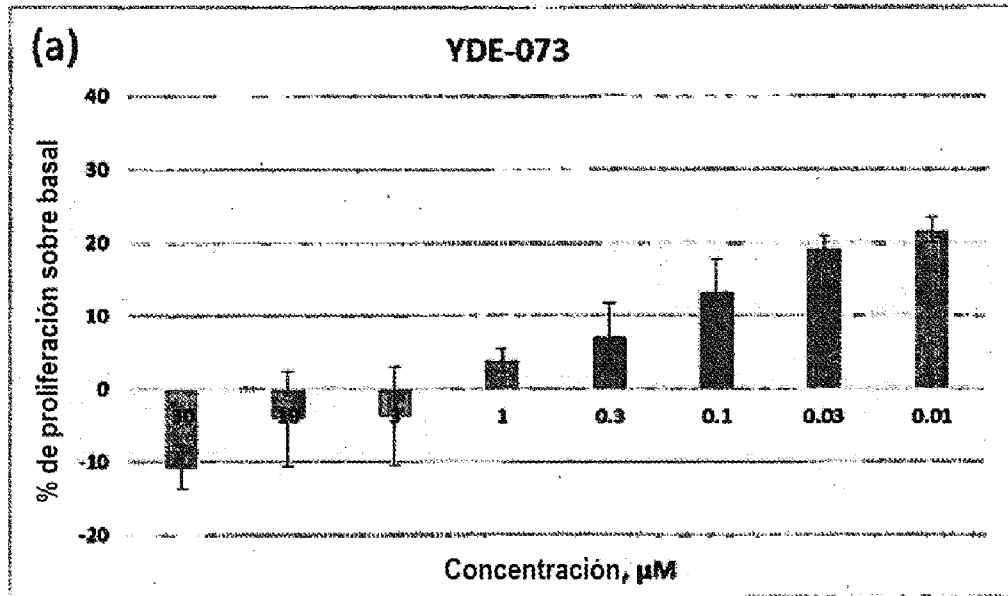


Fig. 172

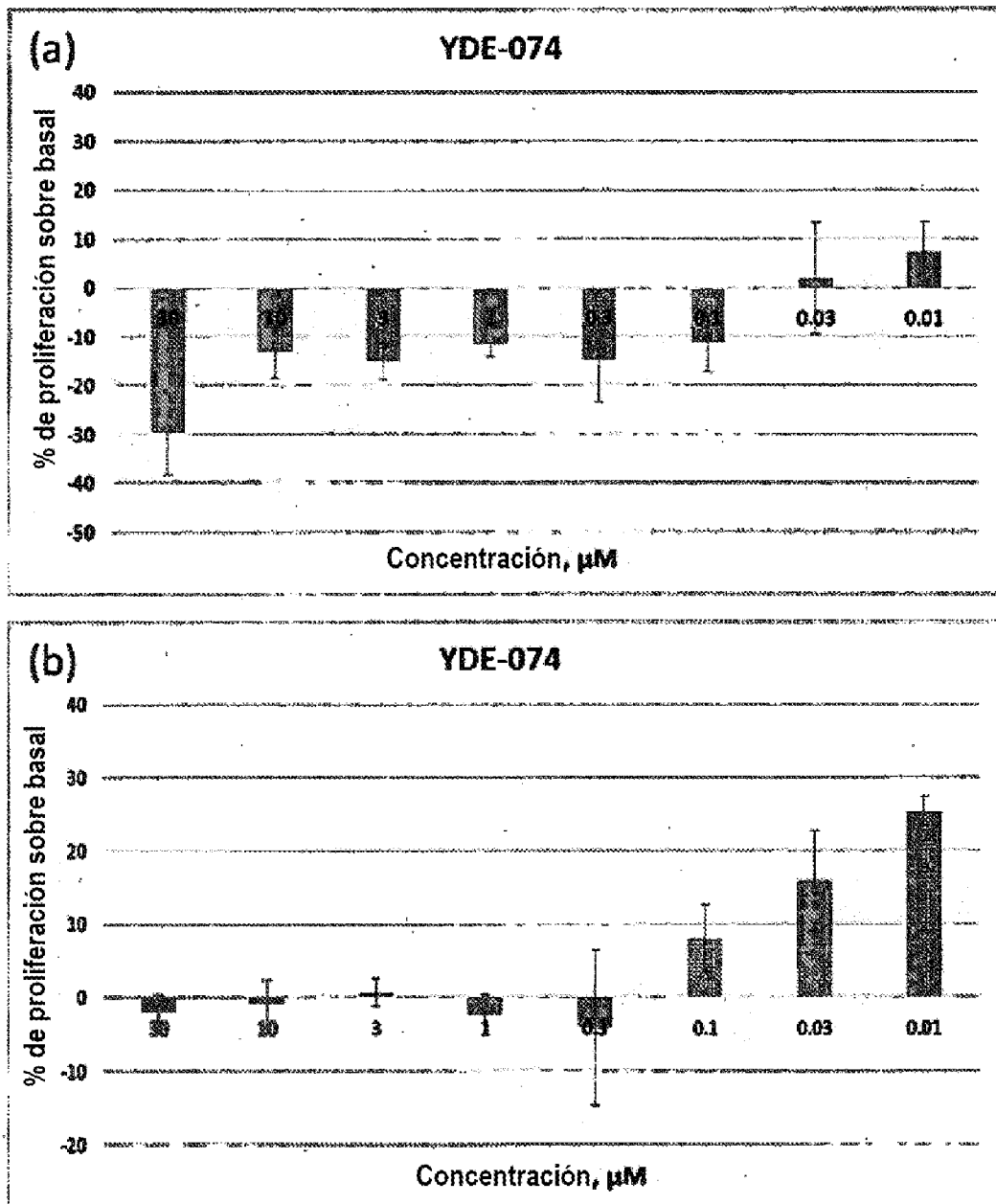


Fig. 173

