



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 221**

51 Int. Cl.:
A61K 31/07 (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04791899 .0**
96 Fecha de presentación : **14.10.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1677774**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.07.2006**

54 Título: **Composición basada en citicolina en combinación con vitaminas para la prevención y el tratamiento de patologías del ojo.**

30 Prioridad: **22.10.2003 IT RM03A0485**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.06.2011

73 Titular/es: **Bausch & Lomb IOM S.p.A.**
Via Pasubio 34
20050 Macherio, MI, IT

72 Inventor/es: **Barozzi, Chiara**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 360 221 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

Composición basada en citicolina en combinación con vitaminas para la prevención y el tratamiento de patologías del ojo.

- 5 La presente invención se refiere a una composición basada en citicolina en combinación con vitaminas para la prevención y el tratamiento de patologías del ojo. Más específicamente, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas y/o nutricionales basadas en un compuesto donador de colina, que consiste preferiblemente en citicolina, en combinación con vitamina A y vitamina B₆, que son eficaces, también después de la administración oral, en la preservación y restauración de las características funcionales y estructurales apropiadas de los tejidos del ojo en patologías oftálmicas degenerativas y no degenerativas, tales como el glaucoma y la ambliopía, respectivamente.
- 10 Como se sabe, el ojo es un órgano hueco, lleno de fluido, dividido en dos cámaras por la lente del cristalino. La cámara anterior está limitada en la parte delantera por la córnea y en la parte trasera por el complejo iris-cuerpo ciliar-cristalino. La cavidad resultante está llena de un líquido transparente, el humor acuoso, producido por los procesos ciliares. La cámara posterior, que representa cuatro quintas partes del volumen de todo el globo ocular, está limitada en la parte delantera por el cristalino y en la parte trasera por el complejo esclerótica-coroides-retina.
- 15 La cavidad resultante está a su vez llena de un gel transparente, el humor vítreo.
- La retina es el tejido nervioso que convierte los estímulos luminosos en señales eléctricas. Tiene una estructura compleja constituida por fotorreceptores, células bipolares, células de soporte y células ganglionares. Los axones de estas últimas células recubren la superficie interior de la retina y están agrupados entre sí formando una vaina, el nervio óptico, que sirve para transportar las señales eléctricas a las áreas visuales del cerebro (cuerpos geniculados y córtex visual). El nervio óptico está compuesto de aproximadamente un millón de axones, y parte del globo ocular al nivel de la papila óptica. Por sus rasgos estructurales anatómicos y su complejo sistema vascular, esta es una región particularmente vulnerable, que puede ser dañada por patologías, tales como una presión ocular por encima de los límites fisiológicos o una presión hemodinámica sistémica o localizada por encima de los límites fisiológicos, o alteraciones hemodinámicas sistémicas o localizadas.
- 20 Una de las patologías oftálmicas clínicamente más importantes que afecta al nervio óptico es, como se sabe, el glaucoma, que por sí mismo representa aproximadamente el 15% de todos los casos de ceguera en los ancianos. Es una enfermedad insidiosa que en la mayoría de los casos se desarrolla lentamente y sin que el paciente sea consciente del empeoramiento gradual de su visión.
- 25 En la mayoría de los casos, el glaucoma está acompañado de un aumento continuo en la presión intraocular, que se desarrolla después de un obstáculo para el flujo del humor acuoso y la resultante acumulación de líquido. Después de un breve periodo de tiempo, hay una compresión o constreñimiento del nervio óptico, con el resultante daño o muerte de las fibras nerviosas. El daño en el nervio óptico conduce a una alteración gradual del campo visual, que tiende a estrecharse gradualmente hasta que finalmente desaparece. Si las fibras del nervio óptico se dañan, entonces el campo visual empezará a tener áreas donde la visión ya no es posible, denominadas escotomas, que son inicialmente muy pequeñas y sólo afectan a los bordes exteriores del campo visual. En esta situación, el paciente continúa viendo claramente en el centro del campo, y por tanto este daño a menudo sólo es advertido cuando el daño en el nervio óptico llega a ser considerable. Cuando las células nerviosas son destruidas completamente, la pérdida de la visión del paciente es final e irreversible.
- 30 Hay algunos factores de riesgo que pueden aumentar la probabilidad de desarrollar la enfermedad, tales como la edad avanzada, traumas en el ojo, factores hereditarios, hipotensión arterial sistémica, patologías vasculares, discrasia hemática, cardiopatologías isquémicas, terapia prolongada con fármacos esteroideos locales o sistémicos, y miopía severa.
- 35 El glaucoma se da en dos formas diferentes en lo que se refiere a su comienzo y extensión: el llamado glaucoma de ángulo abierto y el llamado glaucoma de ángulo estrecho. El primer tipo, el glaucoma de ángulo abierto primario, es - por sus rasgos epidemiológicos y curso asintomático - la forma más frecuente e insidiosa. Es una lenta pero progresiva neuropatía degenerativa caracterizada por una presión intraocular que aumenta gradualmente, sin que haya ningún síntoma particular. El persistente aumento en la presión daña progresivamente el nervio óptico, conduciendo a un estrechamiento del campo visual y, finalmente, a la ceguera, siendo ambos estados irreversibles.
- 40 El tratamiento con fármacos es usualmente por administración tópica, excepto para los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los cuales también se pueden administrar por vía oral. El fármaco se administra localmente como gotas para los ojos. Los fármacos sólo pueden prevenir el glaucoma y ralentizar su desarrollo; por tanto, el tratamiento debe empezar tan pronto como sea posible, y no debe ser interrumpido nunca. Los ingredientes activos usados pertenecen a las clases de beta-bloqueantes, prostaglandinas, agonistas adrenérgicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica y agonistas colinérgicos.
- 45 Como ya se apuntó, el glaucoma es una enfermedad neurodegenerativa crónica en la que hay una muerte selectiva de las células ganglionares retinales (RGC, por sus siglas en inglés), junto con cambios estructurales de la cabeza del nervio óptico. Una serie de evidencias experimentales sugiere que en un ojo glaucomatoso, la muerte de las células ganglionares es por apoptosis (muerte celular programada), causada por la falta de factores tróficos para la
- 50
- 55

célula o por estados isquémicos retinales. Otros factores implicados en la muerte selectiva de las RGC podrían ser sustancias citotóxicas producidas por el propio cuerpo.

Independientemente de la causa y el mecanismo de acción que conduce a la muerte de las RGC, la degeneración celular lleva años, y hay por tanto tiempo disponible para que la terapia neuroprotectora con fármacos prevenga la muerte de las RGC. Por lo tanto, el objetivo de un tratamiento neuroprotector, que debe ser complementario y no reemplazar a las gotas para los ojos que reducen la presión ocular, es el de actuar directamente sobre la degeneración progresiva de las células y de las fibras nerviosas que transportan los impulsos eléctricos desde la retina hasta el cerebro, haciéndolas más resistentes a diversos estímulos dañinos, recuperándolas de un estado alterado y estimulando su función.

Otra patología del ojo que requiere tratamiento tan pronto como sea posible para garantizar algún efecto es la ambliopía. Esta se puede definir como un déficit visual en uno o, más raramente, en ambos ojos que no se explica por patologías identificables por el oculista, y que no puede ser atribuido a lesiones orgánicas comprobables por un examen físico del ojo. Usualmente, a un ojo que padece ambliopía se le llama "ojo vago" por la mera razón de que no presenta una patología específica, sino que su función no se ha desarrollado completamente. Más recientemente, la expresión ha sido adoptada gradualmente para hacer referencia a déficit visuales unilaterales en pacientes con estrabismo y anisometropía.

La ambliopía puede aparecer solamente durante el periodo en el que se desarrolla el aparato visual: de hecho, si las causas propias que la determinan normalmente en los primeros 7-8 años de vida intervienen cuando el sistema visual se ha desarrollado totalmente, ya no pueden causarla. Además, cuanto más pronto actúe una de estas causas, más difícil es recuperar la visión apropiada.

Las posibles causas de ambliopía recaen en cualquier factor que reduzca el estímulo visual en sólo un ojo, tal como con la anisometropía (diferencia de un defecto refractivo entre los dos ojos), estrabismo, la privación sensorial causada por cualquier obstáculo anatómico o patología del ojo que no permita un estímulo visual normal en uno de los dos ojos.

El tratamiento de la ambliopía, que debe empezar tan pronto como sea posible para que tenga algún resultado terapéutico apreciable, se lleva a cabo principalmente mediante dos tipos de intervenciones, siendo ambas necesarias para obtener una recuperación visual suficiente:

- la identificación y eliminación de sus causas, tales como factores de privación visual (catarata congénita, ptosis palpebral, etc.), defectos de refracción y estrabismo;

- tratamiento rehabilitador con diversos métodos, tales como reducir el estímulo visual en el ojo que enfoca y la estimulación directa del ojo ambliópico con dispositivos especiales, o administrando sustancias que pueden activar la conducción nerviosa a lo largo del nervio óptico.

Los intentos de idear un tratamiento rehabilitador para la ambliopía con métodos farmacéuticos no han sido satisfactorios hasta ahora. En particular, se ha demostrado un efecto beneficioso temporal de la L-dopa sobre algunos parámetros funcionales visuales de ojos ambliópicos, pero con efectos secundarios no despreciables.

Una sustancia propuesta en la bibliografía científica como un candidato potencial para la terapia con fármacos útil para la prevención y el tratamiento de patologías del ojo caracterizadas por un daño de la actividad neuronal, tales como glaucoma y ambliopía, es la citidina-5'-difosfocolina, citidina éster difosfato de colina, también conocida como CDP-colina o citicolina, siendo este último el nombre internacional sin propietario (Secades, J. J., CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use, *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **24** (Suppl. B) (2002), 1-53). La CDP-colina es un mononucleótido de origen natural y compuesto de ribosa, citosina, pirofosfato y colina, formado a partir de fosfocolina y citidina-5-trifosfato en una reacción reversible catalizada por CTD-colina transferasa (CT). La fosfocolina se obtiene a su vez por fosforilación de la colina, y la citidina-5-trifosfato se obtiene por fosforilación de la citidina.

La importancia biológica de la CDP-colina reside en el hecho de que es utilizada por las células como un intermedio de la síntesis de fosfatidilcolinas, un grupo de compuestos que incluye muchas especies moleculares de fosfolípidos y, particularmente en el tejido cerebral, representa más del 50% de todos los fosfolípidos celulares. Estos últimos no sólo son componentes estructurales fundamentales de las membranas celulares, sino que también actúan como una importante fuente de ácidos grasos libres, tales como ácido araquidónico y diacilglicerol, que actúan como mensajeros intracelulares, particularmente como transductores de la señal luminosa en la retina. La síntesis de fosfatidilcolina es regulada por la CT y depende de la contribución de la colina y citidina fuera de la célula.

Se considera, sin embargo, que una degradación masiva de los fosfolípidos puede conducir a una acumulación de ácidos grasos y contribuir a la apoptosis. Este mecanismo podría también afectar a las RGC en pacientes glaucomatosos, particularmente en edad avanzada, dado que se ha encontrado que cuando las personas envejecen hay una acumulación de ácidos grasos poliinsaturados libres en la retina.

En lo que se refiere a la farmacocinética de la CDP-colina, una serie de ensayos llevados a cabo con un marcado

del compuesto con radioisótopos demostró que esta sustancia, después de la administración por vía intravenosa u oral, es inmediatamente hidrolizada y convertida en los dos metabolitos circulantes citidina y colina. Los ensayos farmacocinéticos también indican que la biodisponibilidad calculada para la administración oral es virtualmente la misma que la calculada para la administración intravenosa. La administración de CDP-colina conduce a un aumento significativo en los dos metabolitos, colina y citidina, en la sangre.

A partir de la bibliografía científica y mediante aplicaciones clínicas y comerciales, se sabe ya que la administración de citicolina, aumentando la formación de fosfatidilcolina en las células del tejido cerebral y al mismo tiempo previniendo la acumulación de ácidos grasos libres, conduce a un efecto antiapoptótico y neuroprotector. Se piensa que este efecto es llevado a cabo principalmente por la estabilización de la membrana, la reparación de la membrana dañada y por la contribución de sustratos que son importantes para la actividad funcional de las células nerviosas. Por esta razón, ya se emplean preparaciones basadas en citicolina - con posibilidad de estar en la forma de la sal de sodio correspondiente -, principalmente para administración parenteral (inyección transmuscular o intravenosa, o por infusión), para el tratamiento de trastornos cognitivos que siguen a traumas o daño cerebral, patologías vasculares cerebrales, enfermedad de Parkinson y, de manera general, para el tratamiento de trastornos neuronales de origen isquémico, traumático o degenerativo.

Para estas indicaciones terapéuticas también se ha propuesto la posibilidad, principalmente en la bibliografía de patentes, de formular citicolina con sustancias adicionales que hacen a la preparación farmacéutica resultante adecuada para la administración oral. Un ejemplo de estas formulaciones se describe en la patente de EE.UU. N° 4386077, que se refiere a una composición farmacéutica para uso oral basada en citicolina, o una de sus sales, en asociación con una sustancia del grupo de los fosfolípidos, tal como lecitina. Otro ejemplo se describe en la solicitud de patente de EE.UU. N° 2003/0114415, donde, para las mismas indicaciones terapéuticas mencionadas anteriormente, se propone una composición basada en citicolina, preferiblemente en asociación con ácido linoleico o ácido linolénico, o sus metabolitos activos. Aquí, también, la forma preferida de administración propuesta es la forma oral. Alternativamente a la citicolina, el documento también propone el uso de metabolitos activos de la colina, citidina y/o uridina.

En lo que se refiere al glaucoma, en particular, estudios clínicos a largo plazo llevados a cabo mediante la administración intramuscular de CDP-colina han demostrado - mediante medidas perimétricas - que esta sustancia tiene un efecto positivo sobre el nervio óptico dañado. Además, un estudio clínico a corto plazo demostró que la administración intramuscular de CDP-colina conduce a una mejora funcional en pacientes glaucomatosos con respecto a la conducción retinal y suprarretinal de señales (Parisi, V., Manni, G., Colacino, G., Bucci, M., Cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma, *Ophthalmology*, **106** (1999), 1126-34; Virno, M., Pecori-Giraldi, J., Liguori, A., De Gregorio, F., The protective effect of citicoline on the progression of the perimetric defects in glaucomatous patients (perimetric study with a 10-year follow-up), *Acta Ophthalmol. Scand.* **78**, (2000), 56-7; Grieb, P. y Redjak, R., Pharmacodynamics of citicoline relevant to the treatment of glaucoma, *J. Neurosci. Res.*, **67** (2002), 143-148).

En el estudio de posibles tratamientos farmacológicos para la ambliopía, se ha demostrado que son posibles resultados con un mejor perfil de seguridad con respecto a la L-dopa mediante la administración intramuscular de grandes dosis de citicolina (Campos, E. C., Schiavi, C., Benedetti, P., Bolzani, R., Porciatti, V., Effect of citicoline on visual acuity in amblyopia: preliminary results. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, **223** (1995), 307-312; Campos, E. C., Bolzani, R., Schiavi, C., Baldi, A., Porciatti, V., Cytidine-5'-diphosphocholine enhances the effect of part-time occlusion in amblyopia, *Doc. Ophthalmol.*, **93** (1997), 247-263; Porciatti, V., Schiavi, C., Benedetti, P., Baldi, A., Campos, E. C., Cytidine-5'-diphosphocholine improves visual acuity, contrast sensitivity and visually-evoked potentials of amblyopic subjects, *Curr. Eye Res.*, **17** (1998), 141-8).

En base a este estado de la técnica, un objeto de la presente invención es proporcionar una preparación, preferiblemente para administración oral, que pueda preservar y restaurar las características estructurales y biológicas apropiadas de las células nerviosas del ojo estimulando actividades funcionales específicas, con el fin de ser eficaces en la prevención y el tratamiento de patologías del ojo caracterizadas por un daño en la actividad neuronal, tales como glaucoma y ambliopía. A la vista del hecho de que la preparación en cuestión se refiere a un tratamiento a largo plazo, hay una ventaja evidente en el uso de una administración oral que permite al paciente evitar la intervención de personal especializado para administrar el producto.

Para este fin, de acuerdo con la presente invención, se propone una formulación farmacéutica/nutricional, basada fundamentalmente en el grupo funcional de agentes compuesto por un compuesto donador de colina, vitamina A y vitamina B₆. Esta asociación ha demostrado ser muy eficaz en la prevención y el tratamiento de las patologías oftálmicas consideradas, y está claramente apoyada por una interacción sinérgica entre los tres componentes fundamentales: esta interacción será ilustrada en más detalle más adelante.

Según la bibliografía previa, el compuesto donador de colina preferido y más estudiado es la CDP-colina o citicolina, pero la posibilidad de incluir otros productos alternativos en la formulación no está descartada: los productos que proporcionan al cuerpo de manera eficaz la colina necesaria para la síntesis de fosfatidilcolina y usados también por las células nerviosas para la síntesis del neurotransmisor acetilcolina. Otros precursores utilizables son, por ejemplo, además de la propia colina, las lecitinas.

- 5 El segundo componente de la asociación propuesta, la vitamina A, lleva a cabo un papel esencial en la función visual, y particularmente en la función de la retina, dado que es un componente del sistema que se encarga de la recepción de la luz y la transformación del impulso luminoso en una señal eléctrica mediante los fotorreceptores (conos y bastones). La vitamina A también es esencial para la integridad funcional y estructural de las células epiteliales. Un déficit de vitamina A conduce a una disminución en la agudeza visual, especialmente en condiciones de baja intensidad de luz.
- La vitamina B₆, también conocida como piridoxina, puede mejorar a su vez la biodisponibilidad de colina para la síntesis de fosfatidilcolina.
- 10 Además de lo que es predecible en base a las propiedades conocidas de cada una de las tres sustancias anteriores, las tres sustancias básicas de la preparación acorde con la presente invención dan como resultado una eficacia particularmente considerable del correspondiente producto farmacéutico/nutricional, dado que pueden actuar de manera sinérgica sobre: (1) el mecanismo metabólico, tanto exógeno como endógeno, para la biosíntesis de fosfatidilcolina; (2) la eficacia del ciclo visual en lo que se refiere a las células especializadas de la retina; (3) el mecanismo metabólico que conduce a la síntesis de acetilcolina.
- 15 Por lo tanto, la presente invención proporciona, de manera específica, una composición para la prevención y el tratamiento de patologías del ojo que incluye, como ingredientes fundamentales, un compuesto donador de colina seleccionado del grupo que consiste en citicolina, colina y lecitinas, vitamina A y vitamina B₆. Como ya se apuntó, el compuesto donador de colina es, preferiblemente, pero no necesariamente, citicolina.
- 20 Un estudio del posible mecanismo de acción de la combinación propuesta evidencia, en primer lugar, una acción funcional sobre el mecanismo metabólico, tanto exógeno como endógeno, para la biosíntesis de fosfatidilcolina. De hecho, como ya se apuntó, la citicolina es un donador particularmente eficaz de colina exógena. Cualquiera que sea el método de administración, la citicolina causa un aumento en la colina disponible para la ruta biosintética que, a través de la formación de fosforilcolina, regenera la citidina difosfato-colina. Esta última, a su vez, reaccionando con 1,2-diacilglicerol, conduce a la formación de fosfatidilcolina.
- 25 Además, la administración de la composición que contiene citicolina potencia la ruta biosintética endógena de fosfatidilcolina. También, además de colina, la composición proporciona vitamina B₆, que interviene como un co-factor esencial en la descarboxilación de la fosfatidilserina para la síntesis de fosfodiletanolamina. Esta última sustancia es un intermedio esencial de la síntesis endógena de fosfatidilcolina.
- 30 Además, aún considerando el posible mecanismo de acción de la composición propuesta, se encuentra que la vitamina A (un término usado en la identificación química del retinol y sus ésteres) juega un papel fundamental en la función de la retina. En la visión, la forma de la vitamina funcional en la fotorrecepción es el retinal. La etapa inicial en la fotorrecepción, que, como se sabe, es llevada a cabo por dos tipos de células de la retina - conos y bastones -, es la absorción de la luz por un cromóforo, 11-cis-retinal, enlazado a un receptor de naturaleza proteica. En los bastones, el 11-cis-retinal aparece combinado con opsina para formar rodopsina. El proceso visual empieza con la absorción de un fotón de luz, seguido de la fotodescomposición de la rodopsina mediante una cascada de reacciones químicas que finalmente conducen a la isomerización del 11-cis-retinal y a la disociación de la porción opsinica. La rodopsina activada interactúa rápidamente con una proteína llamada transducina, que estimula una serie adicional de reacciones químicas correlacionadas con el sistema del GMP cíclico que finalmente conducen a la generación de potenciales de acción que alcanzan el cerebro mediante el nervio óptico.
- 35 Por lo tanto, la administración de la composición acorde con la presente invención, que contiene vitamina A además de citicolina, hace disponibles a los precursores necesarios para las reacciones químicas correlacionadas con el proceso visual. Además, dado que la vitamina B₆, contenida también en la composición, parece aumentar la afinidad de la transducina por el sistema de la rodopsina, es posible suponer un efecto sinérgico de los componentes de la composición en la mejora de la funcionalidad visual. Este positivo efecto sinérgico puede ser llevado a cabo porque la citicolina protege y restaura la integridad de la membrana celular en las células dañadas y, por tanto, al restaurar el funcionamiento apropiado de la célula, lleva a cabo una acción sinérgica con los otros componentes en la mejora de la conducción del impulso nervioso entre la retina y el cerebro. Una reciente serie de resultados experimentales sugiere que, además de este efecto reparador, la citicolina tiene un efecto neuroprotector gracias a su capacidad de inhibir la activación de la fosfolipasa A2 (PLA2) y por tanto de inhibir los procesos destructivos causados por ella.
- 40 Esta acción inhibitoria sobre la PLA2 es extremadamente importante, dado que es la base para una serie de acciones que protegen la estructura de la célula nerviosa, tales como:
- 45
- 1) Proteger el contenido de ácido araquidónico (que es liberado gracias a la acción de la fosfolipasa), fosfatidilcolina y fosfodiletanolamina: el metabolismo oxidativo del ácido araquidónico liberado contribuye a generar especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), una de las causas más importantes de degeneración neuronal;
 - 50
 - 2) Proteger la cardiolipina (un componente de la membrana interna de la mitocondria, esencial para transportar electrones, cuya pérdida causa una interrupción de la cadena respiratoria y un aumento en las ROS a nivel de la mitocondria);
- 55

- 3) Aumentar los niveles de fosfatidilcolina;
- 4) Atenuar la peroxidación lipídica.

5 Además, la reducción de la síntesis de PLA2 también causa una reducción en la liberación de glutamato por parte de las células dañadas, y por tanto una reducción de su efecto citotóxico. Se considera que este efecto (excitotoxicidad del glutamato) es una de las causas más probables de muerte celular en la neurodegeneración glaucomatosa, y por tanto la capacidad de la citicolina de reducir la liberación de glutamato inhibiendo la activación de la PLA2 es un mecanismo adicional importante en la función neuroprotectora de la citicolina. Algunos resultados experimentales sugieren que la vitamina A, contenida en la composición, puede tener una acción sinérgica con la colina en la inhibición de la PLA2.

10 Como elemento adicional en el estudio de un posible mecanismo de acción de la composición propuesta, se debe considerar el efecto de la propia composición sobre el mecanismo metabólico que conduce a la síntesis de acetilcolina. Este neurotransmisor es biosintetizado en la porción presináptica de las sinapsis colinérgicas, partiendo de diferentes precursores. La serie de reacciones químicas que, mediante la síntesis de colina que parte de serina y metionina, conducen a la formación de acetilcolina, puede usar vitamina B₆ como co-factor en la descarboxilación. Por lo tanto, la presencia de colina y vitamina B₆ en la composición puede tener un efecto sinérgico en la estimulación de la formación de acetilcolina, aumentando de este modo la eficacia del sistema de conducción de estímulos nerviosos a nivel de las sinapsis colinérgicas.

20 Aunque la composición acorde con la presente invención puede, en teoría, ser administrada por cualquier método de administración, incluyendo formas parenterales que usan preparaciones para inyección, es evidente que la mayor ventaja de la composición propuesta es la forma para administración oral. En este caso, la forma farmacéutica puede ser cualquiera de las usadas normalmente para administración oral, tales como cápsulas, comprimidos, jarabes, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones acuosas y no acuosas, siendo la forma preferida los gránulos en bolsitas monodosis.

25 Según algunas realizaciones específicas de la invención, la composición propuesta contiene, por 100 g del producto seco, de 1 g a 50 g de citicolina, de 0,0001 g a 0,1 g de vitamina A y de 0,001 g a 0,1 g de vitamina B₆.

Además de los tres ingredientes fundamentales mencionados anteriormente, la formulación puede contener preferiblemente vitamina E, específicamente en una cantidad de 0,001 g a 0,1 g por 100 g de producto seco. De manera similar, la composición puede incluir vitamina C, preferiblemente en una cantidad de 0,01 g a 2 g por 100 g de producto seco.

30 Como se sabe, la vitamina E es la defensa más importante contra los procesos de peroxidación que se producen en la capa lipídica de la membrana celular. Estos procesos son la causa principal de la pérdida de integridad de la propia membrana, y por tanto de la pérdida de funcionalidad celular, particularmente en las células nerviosas, que se observa con el envejecimiento o en ciertas patologías.

35 Por otra parte, por sus conocidas propiedades de actuar como co-factor en muchas reacciones químicas que transfieren electrones a enzimas reductoras, la vitamina C también realiza una actividad antioxidante, contribuyendo así a mantener la integridad de la membrana celular.

Por lo tanto, según algunas realizaciones preferidas de la invención, la composición propuesta incluye los siguientes componentes en los siguientes porcentajes en peso, con referencia al producto seco:

citicolina	1,0 - 50,0 %
vitamina A	0,0001 - 0,1 %
vitamina B ₆	0,001 - 0,1 %
vitamina E	0,001 - 0,1 %
vitamina C	0,01 - 2,0 %

40 Una forma aplicativa específica de la invención prevé una preparación granular que contiene los siguientes componentes en las siguientes cantidades, por 100 g de polvo:

citocolina	9,0 - 14 g
vitamina A	3,0 - 4,5 mg
vitamina B ₆	4,5 - 7,0 mg
vitamina E	37,00 - 57,0 mg
vitamina C	225,0 - 340,0 mg

Una formulación preferida para la preparación mencionada anteriormente es la siguiente (de nuevo con referencia a 100 g de producto seco):

citocolina	11,40 g
vitamina A	3,77 mg
vitamina B ₆	5,70 mg
vitamina E	47,00 mg
vitamina C	285,00 mg

5 La preparación mencionada anteriormente incluye dichos ingredientes fundamentales junto con una mezcla de excipientes adecuados para la administración del producto en forma granular para uso oral. Tal preparación se puede hacer según los criterios y con los ingredientes que son bien conocidos en la técnica farmacéutica. Un ejemplo preferido para la elección de los excipientes es una mezcla de inulina, maltodextrina, ácido cítrico, aromas, edulcorantes y colorantes.

10 En lugar de la inulina, se pueden usar obviamente otros productos para el soporte principal del granulado, para diluir y mezclar los componentes, tales como otros polisacáridos, que incluyen almidón, celulosa, etc. En lugar de, o junto con, maltodextrina, se puede incluir también, p.ej., lactosa, aunque se puede usar como edulcorante aspartamo, sacarosa, acesulfamo, fructosa y similares. Un ejemplo de colorante puede ser una disolución de β -caroteno al 1%.

15 La preparación acorde con la invención también puede contener grupos específicos adicionales de biofactores o biomoléculas con efectos fisiológicos útiles bien conocidos. Por ejemplo, es posible incluir otros antioxidantes además de vitamina E y vitamina C, tales como la coenzima Q-10, flavonoides, aminoácidos con actividad antioxidante (tales como arginina, taurina, cisteína), resveratrol, ginkgo biloba, ácido alfa-lipoico y quercetina. La preparación también puede incluir vitaminas solubles en agua, tales como ácido nicotínico y nicotinamida, como coenzimas esenciales para los procesos respiratorios de los tejidos.

20 También se pueden incluir elementos traza esenciales para la dieta, tales como cinc, selenio, cromo, vanadio, calcio, magnesio y cobre, y/o aminoácidos que funcionan como precursores de moléculas importantes, tales como L-arginina, el precursor del óxido nítrico (NO), y/o agentes correlacionados con la neurotransmisión, tales como: precursores de la síntesis de neurotransmisores (además de la CDP-colina), por ejemplo, colina y fosfatidilcolina DMAE (dimetilaminoetanol); agentes que estimulan la secreción de neurotransmisores, tales como fosfatidilserina; agentes con la capacidad de inhibir la degradación de neurotransmisores, tales como inhibidores de la acetilcolinesterasa; fitoestrógenos capaces de estimular la producción de enzimas implicadas en la síntesis de neurotransmisores.

25 Otros ingredientes que se pueden añadir a la composición reivindicada son agentes necesarios para mantener la estructura y funciones de la membrana celular, que incluyen sustancias tales como el ácido alfa-linolénico, ácido docosahexaenoico (DHA), fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, S-adenosilmetionina; agentes capaces de estimular la producción de NO y guanosin-3',5'-monofosfato cíclico (o cGMP), tales como L-arginina, N-acetilcisteína, extractos de ginkgo biloba, riboflavina, ácido fólico; agentes implicados en el mantenimiento de los niveles de la glucosa en sangre, entre los cuales, algunos particularmente importantes son, por ejemplo, la melatonina, la nicotinamida y el ácido alfa-lipoico.

30 Según un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de una combinación de un compuesto donador de colina seleccionado del grupo que consiste en citocolina, colina y lecitinas, vitamina A y vitamina B₆ para la preparación de un producto farmacéutico/nutricional para la prevención y el tratamiento de patologías del ojo, particularmente cuando dicho compuesto donador de colina es citocolina. Preferiblemente, dicho producto también incluye vitamina E y vitamina C.

35 En la realización de un producto ejemplificativo acorde con la presente invención, para ser administrado por vía oral, se prepara la composición con los ingredientes en las proporciones preestablecidas como un granulado seco mediante un procedimiento de conversión en polvo, mezcla y granulación final. La composición así obtenida se

envasa en bolsitas hechas de un material compuesto que consiste en aluminio, polietileno y papel.

Preferiblemente, cada bolsita contiene un total de 3,5 g de producto granular y, en el caso de una composición acorde con las proporciones cuantitativas preferidas mencionadas anteriormente, la dosificación puede variar entre 1 y 8 bolsitas por día, aunque la dosificación preferida es 2-4 bolsitas por día.

- 5 Como ya se apuntó, el producto está indicado como una preparación farmacéutica/nutricional útil para la prevención y el tratamiento de patologías del ojo caracterizadas por un daño de la actividad neuronal, y particularmente para el tratamiento del glaucoma y la ambliopía.

- 10 Algunos resultados experimentales obtenidos dentro del marco de la presente invención, que muestran los efectos de la administración oral de una composición acorde con la invención a pacientes que padecen glaucoma de ángulo abierto, se presentan a continuación a modo de ejemplo. Algunos de dichos resultados experimentales se muestran también en los gráficos de los dibujos acompañantes, en los que:

La Figura 1 muestra los efectos de la administración oral de la composición acorde con la invención sobre la sensibilidad al contraste en pacientes de glaucoma, en comparación con los valores basales de sensibilidad al contraste en pacientes de control, que no recibieron tratamiento (valores medios);

- 15 La Figura 2 muestra los efectos de la administración oral de la composición acorde con la invención sobre la sensibilidad al contraste en pacientes de glaucoma, en términos de porcentaje de aumento de la sensibilidad al contraste frente a los valores basales (valores medios); y

La Figura 3 muestra los cambios en la sensibilidad al contraste (con una frecuencia espacial de 12 ciclos por grado) en el tiempo, después de periodos repetidos de tratamiento con la composición de la invención (valores medios).

- 20 **Efectos de la composición acorde con la invención sobre la sensibilidad al contraste en pacientes de glaucoma**

- 25 La sensibilidad al contraste se refiere a la capacidad del sistema visual de distinguir entre un objeto y su fondo. El ensayo de la sensibilidad al contraste describe varios niveles sutiles de visión, no representados por el ensayo de acuidad visual; este ensayo puede cuantificar con mucha precisión la pérdida de visión en diferentes patologías, que incluyen cataratas, enfermedades neuro-oftálmicas y enfermedades retinales.

La sensibilidad al contraste mide la luminancia entre áreas brillante y débilmente iluminadas. Tanto la distancia entre las áreas (frecuencia) como la intensidad de las áreas (luminancia) se ajustan sobre un intervalo. Mediante este ensayo se determina el nivel de contraste más bajo que puede ser detectado por un paciente para una diana de tamaño dado.

- 30 Como se usa normalmente un intervalo de tamaños de diana, este ensayo mide dos variables, esto es, el tamaño y el contraste, mientras que el ensayo de acuidad visual mide sólo el tamaño, y se determina justo en el contraste alto, esto es, en la frecuencia visible más alta, representando así un punto único de la curva de sensibilidad al contraste. La función de la sensibilidad al contraste aumenta a baja frecuencia, alcanza un máximo a una frecuencia intermedia y después disminuye.

- 35 La función de la sensibilidad al contraste es un método preciso mediante el cual se puede hacer un seguimiento de ciertos estados de enfermedad. Por ejemplo, hay una reducción de la sensibilidad al contraste en pacientes con lesiones de dispersión de la luz, como es por ejemplo el caso de pacientes con cataratas o edema corneal. Dado que la sensibilidad al contraste es dependiente de los procesos del sistema nervioso central, también las patologías que afectan a la función del nervio óptico, como el glaucoma, pueden inducir una disminución en la sensibilidad al contraste.

- 40 Con el fin de evaluar los efectos de la administración oral de la composición propuesta sobre la sensibilidad al contraste en pacientes de glaucoma, se empleó una preparación que tenía la siguiente composición en tanto por ciento en peso de los ingredientes activos:

citocolina	11,4 %
vitamina A	0,00377 %
vitamina B ₆	0,0057 %
vitamina E	0,047 %
vitamina C	0,285 %

- 45 Los pacientes fueron reclutados entre los que padecían glaucoma de ángulo abierto primario (POAG, por sus siglas en inglés), y fueron divididos en dos grupos (Control y Composición de Ensayo).

Criterios de inclusión:

1. Ambos géneros
2. Edad entre 40 y 90 años.
3. Diagnóstico: Glaucoma de Ángulo Abierto Primario (de grado III o IV según la Clasificación de Shaffer),
- 5 4. IOP (presión intraocular, por sus siglas en inglés) normalizada farmacológicamente (es decir, no mayor que 19 mm Hg como pico de la curva diaria)
5. Defectos del campo visual tempranos correspondientes a un índice MD (Defecto Medio, por sus siglas en inglés) no mayor que 3,5 dB
6. Pacientes bien entrenados y fiables para el ensayo de la sensibilidad al contraste

10 **Criterios de exclusión:**

1. Malformaciones oculares
2. Neuroóptica no glaucomatosas
3. Historia de cirugía ocular
4. Procedimientos de láser para tratar el glaucoma (p.ej. trabeculoplastia con láser de argón)
- 15 5. Opacidades de la córnea o el cristalino (en lo que a la transparencia del cristalino se refiere, se permitió hasta grado N1CtrPO según LOCS II)
6. Glaucoma juvenil y congénito
7. Uveítis y Síndrome de Posner Schlossman
8. Hipersensibilidad o alergia a los ingredientes del producto
- 20 9. Tratamiento concomitante con fármacos psicotrópicos
10. Tratamiento concomitante con citicolina intramuscular o cualquier otro fármaco o sustancia con actividad neurotrófica/neuroprotectora (p.ej., extractos de ginkgo biloba, nicergolina, gangliósidos, etc.) a lo largo de 6 meses antes del reclutamiento para el estudio
11. Terapias colinérgicas, tanto tópicas como sistémicas
- 25 12. Cualquier tratamiento tópico, excluyendo las gotas para los ojos tomado diariamente para reducir la presión intraocular (IOP)
13. Enfermedades retinales o cerebrales que afecten al campo visual
14. Cualquier dolencia neurológica que interfiera con la ejecución del ensayo de sensibilidad al contraste (p.ej., trastornos cognitivos y del comportamiento, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, etc.)
- 30 15. Cumplimiento deficiente por parte del paciente
16. Adicción a las drogas o al alcohol
17. Embarazo o lactancia

Programa de tratamiento:

35 Se usó el siguiente programa de tratamiento:

- I^{er} Ciclo: 3 bolsitas/día de la Composición de Ensayo durante 45 días consecutivos
- SUSP: Suspensión de cualquier tratamiento durante 45 días
- II^o Ciclo: 3 bolsitas/día de la Composición de Ensayo durante 45 días consecutivos

40 Como ensayo de sensibilidad al contraste, se evaluó la visión de contraste por medio de Vistech VCTS 6500 (Vistech Consultant Ltd.)

La significancia estadística se evaluó usando un modelo para datos no paramétricos de ANOVA para medidas

repetidas.

Resultados

5 Para evaluar los efectos de la administración repetida de la Composición de Ensayo sobre la sensibilidad al contraste en pacientes de glaucoma, se usó el siguiente programa experimental: se trataron 10 pacientes con 3 bolsitas/día de la Composición de Ensayo durante 45 días consecutivos (I^{er} ciclo). Al final de este periodo se suspendió el tratamiento durante 45 días. Después, se trataron los pacientes de nuevo durante 45 días consecutivos (II^o ciclo) usando el mismo programa de tratamiento usado para el I^{er} ciclo.

Para cada paciente se determinó la sensibilidad al contraste antes del tratamiento, al final del primer ciclo de tratamiento, al final del periodo de suspensión y al final del segundo ciclo de tratamiento.

10 Los resultados, presentados en la Figura 1, mostraron que ya en el primer ciclo la administración de la Composición de Ensayo indujo un aumento de la sensibilidad al contraste en todas las frecuencias espaciales. Posteriormente, al final del periodo de suspensión, los valores de sensibilidad al contraste disminuyeron, aunque permaneciendo más altos que los valores basales. El segundo ciclo de tratamiento indujo de nuevo un aumento de la sensibilidad al contraste en todas las frecuencias espaciales. De manera interesante, los efectos observados al final del segundo ciclo de tratamiento fueron más altos que los obtenidos al final del primer ciclo.

15 Los mismos resultados, presentados en la Figura 2 en términos de tanto por ciento de aumento en la sensibilidad al contraste frente a los valores basales, también mostraron que el efecto de la Composición de Ensayo es particularmente evidente cuando se consideran frecuencias espaciales más altas. De hecho, tanto en 12 como 18 ciclos por grado, y particularmente a 12 ciclos por grado, hay un significativo aumento del porcentaje de sensibilidad al contraste después del I^{er} y, principalmente, después del II^o ciclo de tratamiento.

Además, los resultados mostrados en el gráfico de la Figura 3 indican que el efecto de la administración de la Composición de Ensayo disminuye con el tiempo después de haber sido interrumpida, y que el II^o Ciclo de tratamiento induce un aumento más alto en la respuesta con respecto al aumento obtenido después del primer ciclo.

25 A la vista de los resultados precedentes, es evidente que la administración de la composición acorde con la invención a pacientes de glaucoma induce un aumento en la sensibilidad al contraste, particularmente notable a frecuencias espaciales medias/altas (es decir, 12 ciclos por grado). Estas frecuencias, según la bibliografía, describen el estatus funcional de las células ganglionares retinales (RGC, por sus siglas en inglés). Dado que las RGC representan el principal objetivo de la enfermedad y su muerte conduce al agrandamiento de la copa del nervio óptico y a la pérdida de campo visual, la estimulación y la protección de su función ayuda a prevenir la progresión de la enfermedad.

Aunque la sensibilidad al contraste no es un ensayo altamente específico (alta frecuencia de falsos positivos) en el diagnóstico del glaucoma, ya que muchos factores pueden modificar las respuestas al ensayo, es muy sensible (baja frecuencia de falsos negativos) en la evaluación de la manifestación temprana del daño en la función de las RGC.

35 Los presentes resultados indican que el efecto de la administración de la composición reivindicada sobre la sensibilidad al contraste tiende a disminuir con el tiempo después de haber sido interrumpida, pero un ciclo adicional de tratamiento induce un aumento más alto en la respuesta cuando se compara con el aumento obtenido después del primer ciclo. Tomados en conjunto, los resultados muestran que las administraciones repetidas pueden inducir un aumento persistente en la sensibilidad al contraste, sugiriendo por tanto la necesidad de ciclos periódicos de tratamiento. El presente estudio proporciona pruebas de un persistente efecto neuroprotector de la preparación acorde con la invención, y confirma su utilidad como complemento necesario para el tratamiento hipotensivo estándar del glaucoma.

40 La presente invención ha sido descrita con referencia particular a algunas realizaciones específicas de la misma, pero se debe entender que se pueden hacer modificaciones y cambios por las personas expertas en la técnica sin apartarse del alcance de la invención, definida en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para la prevención y el tratamiento de patologías del ojo, que incluye, como ingredientes fundamentales, un compuesto donador de colina seleccionado del grupo que consiste en citocolina, colina y lecitinas, vitamina A y vitamina B₆.
- 5 2. Una composición según la reivindicación 1, en la que dicho compuesto donador de colina es citocolina.
3. Una composición según la reivindicaciones 1 ó 2, presentada en forma adecuada para la administración oral.
4. Una composición según la reivindicación 3, presentada en forma sólida como un producto granular.
5. Una composición según la reivindicación 4, que contiene, por 100 g de producto seco, de 1 a 50 g de citocolina, de 0,0001 g a 0,1 g de vitamina A y de 0,001 g a 0,1 g de vitamina B₆.
- 10 6. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene también vitamina E.
7. Una composición según la reivindicación 6, que contiene, por 100 g de producto seco, de 0,001 g a 0,1 g de vitamina E.
8. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene también vitamina C.
- 15 9. Una composición según la reivindicación 8, que contiene, por 100 g de producto seco, de 0,01 g a 2 g de vitamina C.
10. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene los siguientes componentes en los siguientes porcentajes en peso, con referencia al producto seco:
- | | |
|-------------------------|----------------|
| citocolina | 1,0 - 50,0 % |
| vitamina A | 0,0001 - 0,1 % |
| vitamina B ₆ | 0,001 - 0,1 % |
| vitamina E | 0,001 - 0,1 % |
| vitamina C | 0,01 - 2,0 % |
11. Una composición según la reivindicación 10, en forma granular, que contiene, por 100 g de producto seco, los siguientes componentes en las siguientes cantidades:
- | | |
|-------------------------|------------------|
| citocolina | 9,0 - 14 g |
| vitamina A | 3,0 - 4,5 mg |
| vitamina B ₆ | 4,5 - 7,0 mg |
| vitamina E | 37,00 - 57,0 mg |
| vitamina C | 225,0 - 340,0 mg |
- 20 12. Una composición según la reivindicación 11, que tiene la siguiente formulación, por 100 g de producto seco:
- | | |
|-------------------------|-----------|
| citocolina | 11,40 g |
| vitamina A | 3,77 mg |
| vitamina B ₆ | 5,70 mg |
| vitamina E | 47,00 mg |
| vitamina C | 285,00 mg |
13. Una composición según las reivindicaciones 11 ó 12, que contiene también una mezcla de excipientes compuesta de inulina, maltodextrina, ácido cítrico, aromas, edulcorantes y colorantes.
14. Uso de una combinación de un compuesto donador de colina seleccionado del grupo que consiste en citocolina, colina y lecitinas, vitamina A y vitamina B₆ para la preparación de un producto farmacéutico/nutricional para la prevención y el tratamiento de patologías del ojo.
- 25 15. Uso según la reivindicación 14, en el que dicho compuesto donador de colina es citocolina.

16. Uso según la reivindicación 15, en el que dicho producto está indicado para la prevención y el tratamiento del glaucoma.
17. Uso según la reivindicación 14, en el que dicho producto está indicado para la prevención y el tratamiento de la ambliopía.
- 5 18. Uso según las reivindicaciones 14 ó 15, en el que dicho producto farmacéutico/nutricional también incluye vitamina E.
19. Uso según la reivindicación 18, en el que dicho producto farmacéutico/nutricional también incluye vitamina C.

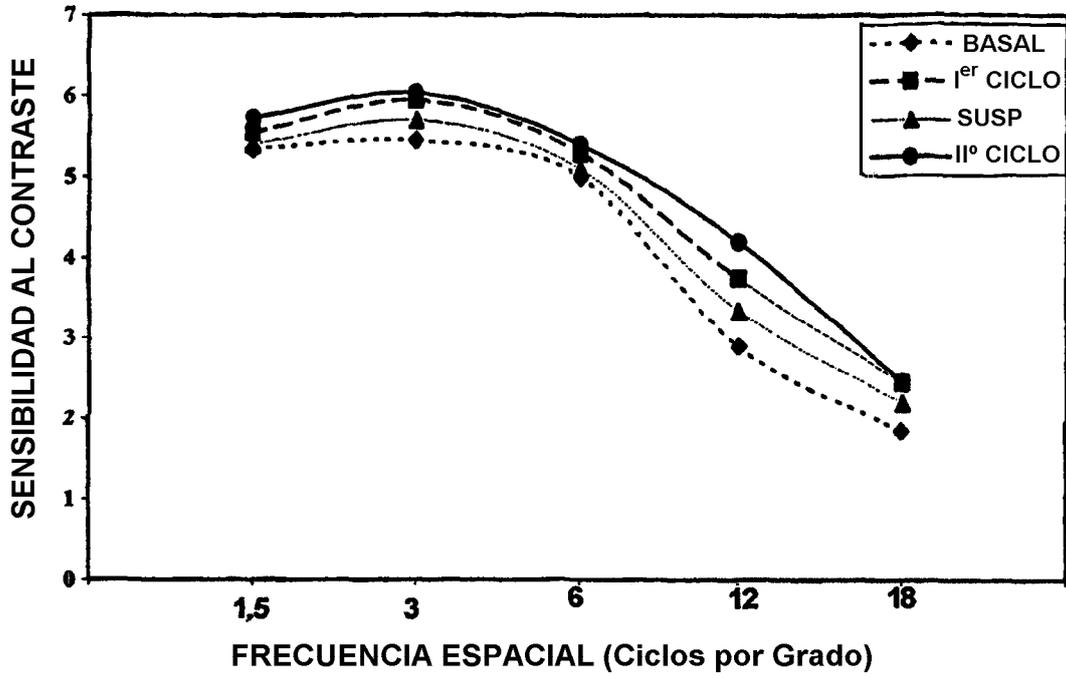


Fig. 1

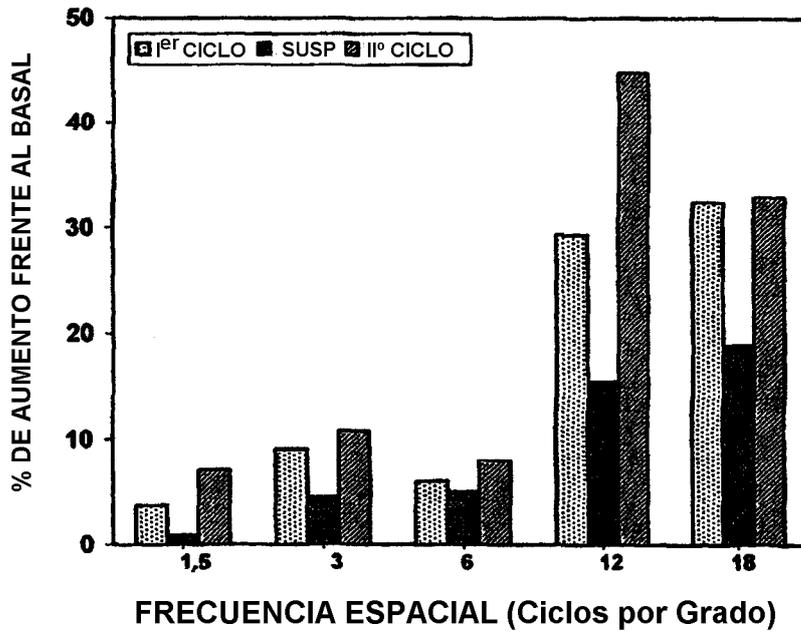


Fig. 2

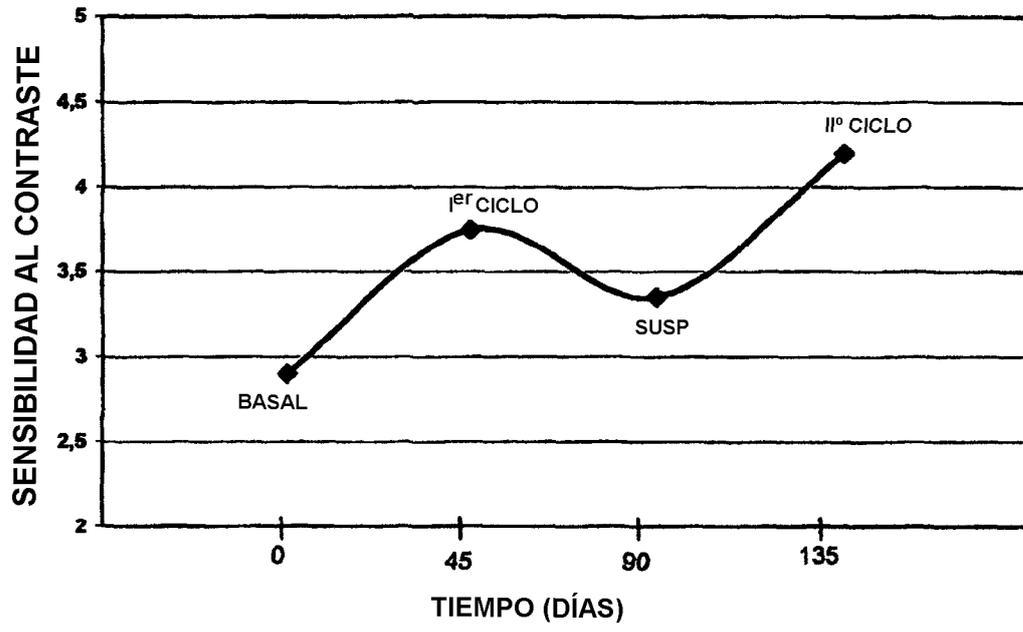


Fig. 3