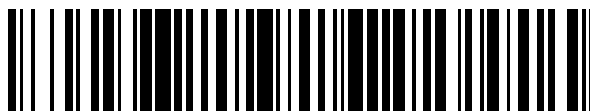


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 295**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2011** **PCT/IB2011/000965**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2011** **WO11151685**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2011** **E 11726946 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018** **EP 2575793**

54 Título: **N-Acetil-DL-leucina, medicamento neuroprotector y retinoprotector**

30 Prioridad:

03.06.2010 TN 10251

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

17.10.2018

73 Titular/es:

REKIK, RAOUF (100.0%)
Avenue du Japon Tanit Medical
1073 Montplaisir Tunis, TN

72 Inventor/es:

REKIK, RAOUF

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 686 295 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

N-Acetil-DL-leucina, medicamento neuroprotector y retinoprotector

5 Campo y antecedentes

La divulgación se refiere a la producción de medicamentos, y especialmente de medicamentos (o fármacos) neuroprotectores y retinoprotectores para la prevención y/o el tratamiento de afecciones oftalmológicas que dan lugar a daños en la retina y en el nervio óptico, que dan como resultado una pérdida de visión (especialmente la agudeza visual lejana y cercana, la visión de contraste, la visión en color y/o el campo visual). Estos medicamentos comprenden al menos un principio activo que es una leucina, por ejemplo, la N-acetil-DL-leucina. Esta leucina puede estar asociada con otros principios activos y, en particular, con ramiprilo o ramiprilato.

La divulgación analiza especialmente la provisión de medicamentos destinados a la prevención y/o el tratamiento de enfermedades o trastornos oftalmológicos, que pueden mejorar la función visual, en particular, la agudeza visual lejana y cercana, la visión de contraste, la visión en color y/o el campo visual, en pacientes que padecen enfermedades coriorretinianas y/o del nervio óptico. Algunos ejemplos de dichas enfermedades o trastornos que pueden mencionarse son:

- distrofias hereditarias de la retina, por ejemplo, retinopatía pigmentosa o enfermedad de Stargardt;
- neuropatía glaucomatosa y más generalmente, glaucoma;
- degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) y degeneración macular miópica.

La divulgación también analiza la provisión de medicamentos destinados a la prevención y/o el tratamiento de trastornos refractivos visuales, especialmente miopía, hipermetropía, presbicia, astigmatismo, y para estabilizar y mejorar la visión en pacientes que tienen dichos trastornos refractivos visuales.

Los medicamentos según la presente divulgación también pueden usarse eficazmente para prevenir a ralentizar, o incluso detener, las disminuciones relacionadas con la edad "naturales" en la agudeza visual o el campo visual, o en ambos al mismo tiempo.

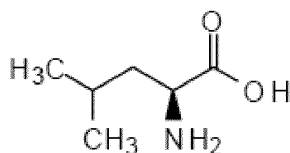
De hecho, la sensibilidad media de la retina se reduce linealmente con la edad. Este deterioro comienza muy tempranamente, desde los 20 años de edad, y se acelera después de la edad de 60,

En particular, la sensibilidad media (SM) expresada en decibelios (dB) obedece a la siguiente ecuación, según Jaffe: $SM (dB) = 28,8 - 0,074 \times \text{edad}$.

Como se muestra en los ejemplos, la administración de N-acetil-DL-leucina a pacientes a través de la vía sistémica (especialmente en una forma oral o inyectable) o de la vía tópica (especialmente en forma de gotas oculares, un ungüento o una crema) mejoraba la agudeza visual, la visión de contraste, la visión en color, pero también el campo visual.

La N-acetil-DL-leucina ($C_8H_{15}NO_3$) es una molécula pequeña, con una estructura química relativamente simple. Este producto ópticamente inactivo es el resultado de la N-acetilación del ácido α -amino-isocaproico ($C_6H_{13}NO_2$), cuyo isómero L, la leucina, es un α -aminoácido natural muy generalizado.

Leucina:



Se conocen, en particular a partir del documento EP 1 629 840 A1, composiciones de aminoácidos que comprenden leucina, entre otros aminoácidos, que pueden mejorar la acción de favorecer la conversión de la grasa corporal en energía durante un ejercicio físico intenso.

El documento JP 2007 039367 A desvela una composición que comprende leucina para favorecer la diferenciación de las células grasas, en el contexto del tratamiento de la diabetes

El documento DE 38 11 177 A1 analiza el uso de leucina para el control de la enfermedad por el VIH.

El documento JP 60 255 722 A desvela una solución para transfusión de aminoácidos que comprende L-leucina utilizable en pacientes con diabetes.

El documento JP 3 068 514 A analiza una formulación de aminoácidos que comprende L-leucina, para su uso en la supresión de la propagación del cáncer y para mejorar una afección por mala nutrición.

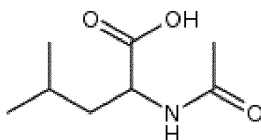
5 El documento US 4 837 219 A desvela una medicación que consiste en seis ingredientes, que incluyen L-leucina, mezclados en jugo de frutas, para la enfermedad de Alzheimer.

El documento EP 1 582 207 A1 desvela una composición que contiene isoleucina, leucina y valina para la inhibición de la aparición o del progreso del cáncer de hígado.

10 El documento WO 2004/028536 A1 desvela un método para el tratamiento de una enfermedad ocular mediante la aplicación tópica de una composición que comprende N-acetilcarnosina como principio activo, incluyendo adicionalmente la composición opcionalmente un inhibidor de la carnosinasa que puede ser leucina, entre otros compuestos.

15 El documento WO 2005/023368 A1 analiza un método para el tratamiento de infecciones bacterianas usando suplementos de ciertas sustancias naturales, particularmente aminoácidos tales como la L-leucina.

La N-acetil-DL-leucina tiene la siguiente fórmula:



20 El efecto de la N-acetil-DL-leucina sobre el vértigo experimental en ratones fue descubierto en 1957. Desde esta fecha, este compuesto se usa con éxito en la medicina clínica humana como un medicamento sintomático en estados de vértigo.

25 La N-acetil-DL-leucina es muy prescrita por los médicos, bien conocida por los farmacéuticos con el nombre de Tanganil® (medicamento de Pierre Fabre), y su eficacia es apreciada por muchos pacientes que padecen vértigo. Sin embargo, el mecanismo de acción de este medicamento todavía es objeto de controversia.

30 El documento US 2009/0318555 A1 desvela el tratamiento del vértigo con el compuesto en particular que es la acetil-L-leucina.

El documento FR 2 749 512 A1 también desvela el uso de acetil dl-leucina para el tratamiento de temblores idiopáticos en pacientes jóvenes.

35 La N-acetil-DL-leucina fue divulgada por primera vez por Emil Fischer, un Profesor de Química muy famoso de la Universidad de Berlín, cuyo trabajo en bioquímica y química orgánica biológica fue recompensado con el premio Nobel de Química en 1902. El año anterior, en 1901, había publicado la preparación del derivado racémico acetilado de la leucina, obtenido mediante la reacción de una solución de anhídrido acético en ácido acético con el éster del aminoácido.

40 Aunque la N-acetil-DL-leucina tenía un efecto favorable sobre el vértigo, su potencial para aplicaciones oftalmológicas era desconocido antes de que se realizara la presente invención.

45 Según se divulga en el presente documento, en los ejemplos, se realizaron observaciones basadas en ensayos reales en pacientes que tienen una neuropatía glaucomatosa o un glaucoma, una distrofia hereditaria de la retina (por ejemplo, retinopatía pigmentosa o enfermedad de Stargardt), degeneración macular, miopía, hipermetropía, presbicia o astigmatismo, hemeralopía o una pérdida de visión fisiológica relacionada con la edad.

50 Por lo tanto, la presente divulgación se refiere al uso de la N-acetil-DL-leucina, para la elaboración de medicamentos destinados a mejorar la agudeza visual y/o el campo visual de los pacientes tratados.

Sumario

55 La divulgación se refiere a una leucina para su uso en un medicamento oftalmológico neuroprotector y/o retinoprotector. Dicha leucina es, en una realización en particular, la N-acetil-DL-leucina.

Esta leucina puede usarse en la prevención y/o el tratamiento de una pérdida de visión, que puede ser una pérdida de visión "natural" o un deterioro en la visión resultante de una afección oftalmológica.

60 La invención se refiere más particularmente a una N-acetil-DL-leucina para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una o más afección(es) oftalmológica(s) que comprende(n) un deterioro en la visión, perteneciendo

dichas afecciones a distrofias hereditarias de la retina, en particular, retinopatía pigmentosa y enfermedad de Stargardt, en un animal en necesidad de la misma, según se define en la reivindicación 1, con las realizaciones particulares definidas en las reivindicaciones 2 hasta 7.

La presente descripción también desvela una composición que comprende: una leucina, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente, un principio activo adicional, que se eligen entre ácido fólico, magnesio, potasio, L-arginina, H4b, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, ácidos grasos ω -3, glucosa, y mezclas de los mismos. Esta composición puede usarse como un medicamento oftalmológico neuroprotector y/o retinoprotector.

La presente descripción también desvela la administración a un animal de una leucina según se define en el presente documento, o de una composición, o de los principios activos de un kit, según se divulga en el presente documento. También se divulga un kit apropiado para llevar a cabo el tratamiento terapéutico, y especialmente un kit que comprende una leucina y opcionalmente, instrucciones para el uso de dicho kit.

En la presente descripción también se analizan una leucina o una composición o un kit según se divulga en el presente documento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y, en particular, de la enfermedad de Parkinson, de la enfermedad de Alzheimer, de la esclerosis múltiple o de la esclerosis lateral amiotrófica.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Salvo que se indique de otro modo, cada realización divulgada en el presente documento es aplicable independientemente de, y/o junto con, una cualquiera o varias de las otras realizaciones descritas.

El término "visión" o "función visual" según se usa en el presente documento engloba agudeza visual (más especialmente la agudeza visual cercana y/o lejana) así como la visión de contraste, la visión en color y el campo de visión (o campo visual).

El término "pérdida de visión" o "degradación de la función visual" según se usa en el presente documento incluye una pérdida parcial o total de la visión, y especialmente una pérdida parcial o total en la agudeza visual (agudeza visual cercana y/o lejana) y/o en la visión de contraste y/o en la visión en color y/o en el campo de visión. Puede ser el resultado de una disminución visual "natural" (es decir, aparece en ausencia de cualquiera enfermedad o trastorno ocular aparente), por ejemplo, en un animal anciano, y/o de una o varias afecciones oftálmicas (en particular, de un trastorno ocular y/o de una enfermedad ocular) según se divulga en el presente documento.

Los términos "tratar" y "tratamiento" significan que una afección oftalmológica (en particular, un trastorno ocular y/o una enfermedad ocular) mejora (al menos parcialmente) y, en particular, que la agudeza visual y/o la visión de contraste y/o la visión en color y/o el campo de visión del animal tratado mejora, o que el proceso de degradación de la función visual se detiene.

Según se usa en el presente documento, el término "afecciones oftalmológicas" (o afecciones oculares) engloba trastornos oftalmológicos y enfermedades oftalmológicas que implican la coriorretina y/o el nervio óptico, dando como resultado una pérdida de visión progresiva.

El término "trastorno oftalmológico" (o trastorno ocular) según se usa en el presente documento engloba un cambio en la visión, en el aspecto del ojo o la presencia de sensaciones anormales en el ojo. Incluye trastornos del nervio óptico y trastornos coriorretinianos, así como un traumatismo, tales como lesiones en el ojo, y especialmente los trastornos que dan como resultado una degradación visual o una pérdida de visión progresiva.

Según se usa en el presente documento, el término "enfermedad oftalmológica" (o enfermedad ocular) significa cualquier enfermedad del ojo, y, en particular, cualquier enfermedad del ojo que da como resultado una pérdida progresiva de la visión. Esta terminología engloba las enfermedades oftalmológicas que comprenden un daño en la retina y/o en el nervio óptico, y especialmente las siguientes enfermedades del ojo:

- retinopatía diabética
- distrofias hereditarias de la retina, en particular, retinopatía pigmentosa y enfermedad de Stargardt;
- neuropatía glaucomatosa y más generalmente glaucoma; degeneración macular, en particular, la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) y la degeneración macular miópica;
- miopía, hipermetropía, astigmatismo;
- presbicia;
- degradación de la visión relacionada con la edad;
- disminución en la visión nocturna, y especialmente hemeralopía; y
- una natural pérdida de visión y, en particular, una disminución visual fisiológica, por ejemplo, una disminución en la visión fisiológica relacionada con la edad.

El término "animal" según se usa en el presente documento incluye mamíferos, en particular, seres humanos y mamíferos no humanos, y aves.

El término "mamífero" según se usa en el presente documento engloba cualquiera de los diversos animales vertebrados de sangre caliente de la clase de los mamíferos, incluyendo los seres humanos y los mamíferos no humanos, caracterizados por un recubrimiento de vello sobre la piel, y en las hembras, glándulas mamarias productoras de leche para alimentar a las crías.

Por "administración tópica" se entiende en el presente documento una administración que tiene un efecto local. Este término incluye especialmente una administración subtenoniana, o una administración en el ojo (especialmente una administración intra- o extraocular).

La administración en el ojo puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante la aplicación del (los) principio(s) activo(s) según se divulga en el presente documento (que puede(n) estar, por ejemplo, en forma de una solución oftalmológica, un ungüento o unas gotas oculares) en la superficie externa del ojo, es decir, poniendo en contacto el ojo, y especialmente la córnea, con dicho(s) principio(s) activo(s).

Alternativamente o de forma acumulativa, la administración en el ojo puede llevarse a cabo mediante la inyección del (los) principio(s) activo(s) en el ojo y especialmente en el humor vítreo (es decir, a través de una inyección intravítrea), por ejemplo, en forma de una solución oftalmológica.

Los principios activos pueden ser administrados en el ojo (por ejemplo, mediante la aplicación en la superficie externa del ojo y/o mediante una inyección intraocular) usando un dispositivo de administración que proporciona una liberación controlada del (los) principio(s) activo(s) en la superficie del ojo o en el ojo. Dicho dispositivo puede estar colocado, por ejemplo, en el saco inferior o saco conjuntival, por debajo de la córnea, o ser inyectado en el ojo, especialmente en el humor vítreo.

Por "forma tópica" se entiende en el presente documento una forma apropiada para la administración tópica, y especialmente una solución (en particular, una solución oftalmológica), una loción, gotas (en particular, gotas oculares), una crema o un ungüento.

Según se usa en el presente documento, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" engloba un vehículo (o portador) oftalmológicamente aceptable.

El término "vehículo oftalmológicamente aceptable" según se usa en el presente documento significa cualquier vehículo que no tiene sustancialmente un efecto perjudicial a largo plazo o permanente sobre el ojo en el cual es administrado, en particular, cualquier vehículo que pueda ser colocado en el ojo y que no cause una irritación ocular. Algunos vehículos oftalmológicamente aceptables incluyen agua (agua destilada o desionizada), soluciones salinas, soluciones salinas tamponadas con fosfato, suero fisiológico y otros medios acuosos.

Por "consistente esencialmente en" se entiende en el presente documento que pueden añadirse ingredientes menores sin que tengan un efecto importante sobre los principios activos usados en una composición, un medicamento, un kit o un tratamiento terapéutico según se divulga en el presente documento.

Por "varios", se entiende en el presente documento al menos dos (es decir, dos o más de dos) y, por ejemplo, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de diez.

Los términos "magnesio" y "potasio" engloban respectivamente cualquier forma del magnesio y del potasio, y especialmente una sal farmacéuticamente aceptable de magnesio y de potasio, por ejemplo, cloruro de magnesio y cloruro de potasio.

En un primer aspecto, la divulgación se refiere a una leucina, para su uso en un medicamento, y especialmente para su uso en un medicamento neuroprotector y/o retinoprotector, en un animal (especialmente en un ser humano o en mamíferos no humanos) en necesidad de la misma.

La leucina puede ser una acetil-leucina, por ejemplo, una N-acetil-leucina.

La N-acetil-leucina puede referirse a la N-acetil-DL-leucina, a la N-acetil-L-leucina o a la N-acetil-D-leucina. Más especialmente, la N-acetil-leucina engloba la N-acetil-DL-leucina. Por ejemplo, puede ser Tanganil®. En una realización en particular, la leucina es la N-acetil-DL-leucina.

Un medicamento neuroprotector y/o retinoprotector puede ser para su uso en la prevención o la ralentización, o incluso la detención, de la pérdida de visión, y especialmente para su uso en el mantenimiento o la mejora de la agudeza visual y/o de la visión de contraste y/o de la visión en color y/o del campo visual. Esta pérdida de visión puede ser una pérdida de visión natural, en particular, en un animal anciano (especialmente en un ser humano o en

mamíferos no humanos ancianos). Alternativamente o de forma acumulada, esta pérdida de visión puede ser un deterioro de la visión resultante de una afección oftalmológica.

Por lo tanto, en una realización en particular, se usa una leucina en un medicamento, una composición, un kit o un tratamiento terapéutico según se divulga en el presente documento, para la prevención y/o el tratamiento de una o más afección(es) oftalmológica(s) que comprende(n) el deterioro (o la pérdida) de la visión, y, en particular, de una o más afección(es) oftalmológica(s) según se divulga en el presente documento y en la reivindicación 1, en un animal (especialmente en un ser humano o en mamíferos no humanos) en necesidad del mismo.

La(s) afección(es) oftalmológica(s) divulgada(s) en el presente documento que puede(n) prevenirse o tratarse, se elige(n) entre:

- retinopatía diabética
- distrofías hereditarias de la retina, por ejemplo, retinopatía pigmentosa o enfermedad de Stargardt;
- neuropatía glaucomatosa;
- glaucoma;
- degeneraciones maculares, por ejemplo, DMRE o degeneración macular miópica.

Otra(s) afección(es) oftalmológica(s) analizada(s) se elige(n) entre trastornos refractivos visuales, y especialmente la miopía, la hipermetropía, la presbicia y el astigmatismo.

Otra(s) afección(es) oftalmológica(s) analizada(s) es (son) una pérdida de visión natural y, en particular, una disminución en la visión fisiológica relacionada con la edad y/o una disminución en la visión nocturna, especialmente una hemeralopía.

En una realización, el medicamento comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable que permite la administración de dicho medicamento en una forma oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, transdérmica o tópica (especialmente en forma de gotas oculares) en un animal en necesidad del mismo. A modo de ilustración, el medicamento puede estar en forma de un comprimido, una solución (especialmente una solución oftalmológica), una loción, gotas (especialmente gotas oculares), una crema o un ungüento.

En otra realización, el medicamento está en una forma apropiada para su administración tópica, en particular, una administración tópica en el ojo, incluyendo una forma tópica apropiada para su aplicación en la superficie externa del ojo, para una inyección intraocular o intravítrea y/o para una administración subtenoniana, en un animal en necesidad del mismo. Por ejemplo, el medicamento puede estar en forma de gotas oculares. El medicamento puede ser administrado tópicamente según se divulga en el presente documento.

En otro aspecto, la divulgación se refiere al uso de una leucina según se define en el presente documento, y especialmente de la N-acetil-DL-leucina para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa y, en particular, de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple o la esclerosis lateral amiotrófica.

En otro aspecto, se divulgan composiciones farmacéuticas en las que el principio activo mencionado anteriormente está asociado con uno o varios vehículos farmacéuticamente aceptables, que permiten su administración en diferentes formas, y, en particular: en forma oral, parenteral, intravenosa, intramuscular y local o tópica, y especialmente en una forma tópica apropiada para su administración en el ojo. Las formas más apropiadas para una administración tópica en el ojo incluyen aquellas que son apropiadas para su aplicación en la superficie externa del ojo (especialmente gotas oculares o soluciones oftalmológicas), para su administración (o inyección) intraocular y, en particular, para una inyección intravítrea (especialmente soluciones oftalmológicas), y/o para su administración subtenoniana.

Por lo tanto, la divulgación también se refiere a una composición, en particular, a una composición farmacéutica (o a un fármaco o a un medicamento), caracterizada por que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en:

- a) una o varias leucinas según se define en el presente documento, especialmente la N-acetil-DL-leucina; y
- b) uno o varios vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, un vehículo oftalmológicamente aceptable según se define en el presente documento; y
- c) opcionalmente, uno o varios principios activos adicionales elegidos entre: un inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina (también denominado IECA en el presente documento), ácido fólico, magnesio, potasio, L-arginina, H4b (o tetrahidrobiopterina), vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, ácidos grasos ω -3 y glucosa.

En una realización, la composición comprende, consiste esencialmente en, o consiste en:

- a) una o varias leucinas según se define en el presente documento, especialmente la N-acetil-DL-leucina;
- b) un IECA; y

c) un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un vehículo oftalmológicamente aceptable según se define en el presente documento; y

d) opcionalmente, un principio activo adicional que se elige entre: ácido fólico, magnesio, potasio, L-arginina, H4b, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, ácidos grasos ω -3, glucosa, y mezclas de los mismos.

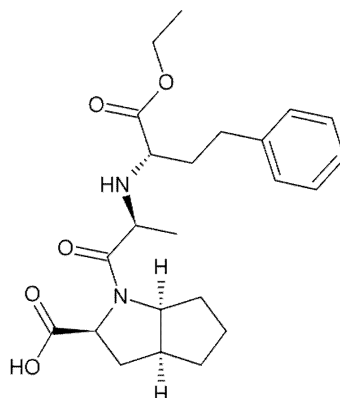
La composición de la presente divulgación puede ser una composición protectora celular, neuroprotectora y/o retinoprotectora.

Por lo tanto, en un aspecto, la divulgación se refiere a una composición o a un medicamento oftalmológico neuroprotector y/o retinoprotector, que es adecuado para la prevención, la ralentización o la interrupción (o la detención) del proceso de pérdida de la visión, o incluso la reversión de su progreso, en un animal (especialmente en un ser humano o en mamíferos no humanos) y, en particular, en un animal anciano y/o en un animal con una o varias afecciones oftalmológicas oculares. Esta composición o medicamento se caracteriza porque su principio activo o uno de sus principios activos es una leucina definida en el presente documento, especialmente la N-acetil-DL-leucina.

Dicha composición o medicamento puede ser adecuado y/o usado para mantener o mejorar la visión en un animal, y, en particular, en un animal anciano y/o en un animal con una enfermedad o un trastorno ocular.

Alternativamente o de forma acumulada, dicha composición o medicamento también puede ser adecuado y/o aplicado en un sujeto normal, es decir, en un animal que no tiene ninguna enfermedad o trastorno ocular aparente, para el mantenimiento de la visión ocular (es decir, para la prevención de la pérdida de visión) o incluso para mejorar la visión.

En una realización en particular, el IECA es de una naturaleza más lipófila que el enalaprilat. En particular, el IECA puede comprender, consistir esencialmente en, o consistir en, ramiprilo, ramiprilat (que es el resultado de la desesterificación del ramiprilo), o una mezcla de los mismos. Por ejemplo, el IECA puede comprender, consistir esencialmente en, o consistir en, ramiprilo, que se comercializa, en particular, como Tritace®, Altace®, Triatec® o Delix®, tiene la siguiente fórmula:



En una realización, el principio activo adicional es ácido fólico, magnesio, potasio, L-arginina, H4b, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, ácidos grasos ω -3 o glucosa.

También se divulga una composición, un medicamento o un kit, que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en, una leucina (según se divulga en el presente documento) y el (los) principio(s) activo(s) según se establece en la Tabla 1.

Puede usarse cualquiera de los ácidos grasos ω -3 según la presente divulgación, y, en particular, el ácido α -linolénico (ALA), el ácido eicosapentaenoico (EPA) o el ácido docosahexaenoico (DHA).

Tabla 1

	Algunos ejemplos de principio(s) activo(s) que pueden combinarse con leucina																							
	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IECA y/o ácido fólico	X																							
Mg y/o K		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Glucosa		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L-arginina																								
B6 y/o B12 y/o C																								
H4b y/o ácido(s) graso(s) ω -3																								

Algunos ejemplos de principios activos que pueden ser asociados con una leucina en la composición, el medicamento, los tratamientos terapéuticos y el kit divulgados en el presente documento. La presencia de un principio activo está indicada por una "x".

Por "IECA y/o ácido fólico", se entiende un IECA (por ejemplo, ramiprilo) o ácido fólico o un IECA (por ejemplo, ramiprilo) y ácido fólico.

Por "Mg y/o K", se entiende magnesio o potasio, o ambos, magnesio y potasio.

Por "B6 y/o B12 y/o C", se entiende vitamina B6 o vitamina B12 o vitamina C o vitamina B6 y vitamina B12 o vitamina C o vitamina B6 y vitamina B12 y vitamina C.

Por "H4b y/o ácido(s) graso(s) ω -3", se entiende H4b o ácido(s) graso(s) ω -3 o H4b y ácido(s) graso(s) ω -3.

El IECA, el magnesio y el potasio son según se divulga en el presente documento.

En una realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable es apropiado para una administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea), transdérmica o tópica (por ejemplo, una administración tópica en el ojo, y especialmente para su aplicación en la superficie externa del ojo, una inyección intraocular o intravítrea y/o una administración subtenoniana) en un animal en necesidad del mismo.

En una realización, la composición o el medicamento está en forma de un comprimido, una solución, una loción, gotas, una crema o un ungüento.

En otra realización, la composición o el medicamento está en forma de una solución oftálmica o de gotas oculares, siendo obtenible dicha composición, por ejemplo, mediante la dilución de los principios activos en un vehículo oftalmológicamente aceptable, por ejemplo, en un suero fisiológico.

En otro aspecto, se analiza una composición según se divulga en el presente documento, para su uso como medicamento. En particular, esta composición puede usarse como protector celular, como un medicamento neuroprotector y/o retinoprotector, y especialmente como un medicamento neuroprotector y/o retinoprotector.

La composición, el medicamento, el kit o un tratamiento terapéutico divulgado en el presente documento pueden ser apropiados y/o usados para la prevención o el tratamiento de una cualquiera o de varias enfermedades o trastornos elegidos entre: afecciones oftalmológicas (según se divulga en el presente documento), afecciones neurodegenerativas (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica y/o la esclerosis múltiple), cánceres (por ejemplo, carcinoma, y más especialmente adenocarcinoma), hipertensión arterial, hiperlipemia, enfermedad coronaria cardíaca, aterosclerosis, diabetes, reumatismo, afecciones inflamatorias e inmunitarias en general, e infecciones (por ejemplo, una infección vírica, y especialmente por el VIH, una infección bacteriana y/o una infección parasitaria).

En una realización de la presente divulgación, la composición, el medicamento, un kit o un tratamiento terapéutico divulgado en el presente documento es para su uso en la prevención o el tratamiento de afecciones oftalmológicas (especialmente las enfermedades o trastornos oftalmológicos según se divulga en el presente documento).

Una composición, un medicamento, un kit o un tratamiento terapéutico según la presente divulgación puede usarse para prevenir, ralentizar, detener o incluso revertir (al menos parcialmente) una pérdida de visión, siendo dicha pérdida de visión resultante, por ejemplo, de una disminución visual natural y/o de uno o varios trastornos o enfermedades oftalmológicas según se divulga en el presente documento.

Por lo tanto, una composición, un medicamento, un kit o un tratamiento terapéutico divulgado en el presente documento puede estar destinado para su uso y/o usarse para el mantenimiento o la mejora (es decir, el aumento) de la visión ocular, por ejemplo, en un animal normal y/o en un animal anciano (especialmente en un ser humano o en mamíferos no humanos ancianos) y/o en un animal que tiene una o varias afecciones oftalmológicas según se divulga en el presente documento.

La composición, el medicamento, el kit o un tratamiento terapéutico divulgado en el presente documento puede usarse en particular para mantener o mejorar la visión de uno o de ambos ojos, especialmente en un animal normal y/o en un animal anciano (especialmente en un ser humano o en mamíferos no humanos ancianos) y/o en un animal que tiene una afección oftalmológica según se divulga en el presente documento.

La composición, el medicamento y el kit según la presente divulgación son apropiados para llevar a cabo un tratamiento terapéutico según se divulga en el presente documento.

También se analiza un kit que comprende o que consiste en:

- una leucina según se define en el presente documento, o una composición según se define en el presente documento; y
- opcionalmente, instrucciones para el uso de dicho kit (por ejemplo, en un tratamiento terapéutico según se divulga en el presente documento).

En una realización, el kit comprende o consiste en:

- (i) una leucina según se divulga en el presente documento, especialmente la N-acetil-DL-leucina; y
- (ii) un IECA según se divulga en el presente documento y/o (iii) un principio activo adicional elegido entre: ácido fólico, magnesio, potasio, L-arginina, H4b, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, ácidos grasos ω -3, glucosa, y mezclas de los mismos; y
- opcionalmente, (iv) instrucciones para el uso de dicho kit (por ejemplo, en un tratamiento terapéutico según se divulga en el presente documento).

Algunos ejemplos de principios activos que pueden estar asociados con una leucina en un kit se divulgan en la tabla 1.

Los principios activos (i) y (ii) y/o (iii) pueden estar presentes en la misma composición. Alternativamente, al menos dos de estos principios activos pueden estar presentes en composiciones individuales.

El término "presentes en la misma composición" (o "asociados en la misma composición") significa que a) la leucina y b) el IECA y/o el principio activo adicional están en forma de una única composición, es decir, que el kit comprende una composición según se divulga en el presente documento.

Alternativamente, cuando "al menos dos de estos principios activos están en composiciones individuales", esto significa que el kit comprende al menos dos o tres composiciones individuales, cada una de estas composiciones comprende, consiste esencialmente en, o consiste en, al menos uno o dos de estos principios activos (y un vehículo farmacéuticamente aceptable, especialmente un vehículo oftalmológicamente aceptable):

- dicho kit puede comprender únicamente dos composiciones individuales

- cuando uno del principio activo (ii) o (iii) no está presente en el kit (en este caso, una composición comprende la leucina y la otra composición comprende el principio activo (ii) o (iii) que está presente); o
- cuando ambos principios activos (ii) y (iii) están presentes en el kit, pero alguno de (i), (ii) o (iii) se separa de los otros dos principios activos en una composición individual, estando los otros dos principios activos presentes en la misma composición; y

- dicho kit puede comprender al menos tres composiciones individuales cuando están presentes ambos (ii) y (iii) en el kit y cuando cada uno de los tres principios activos (i), (ii) y (iii) está presente en una composición individual (es decir, cada una de estas tres composiciones comprende, consiste esencialmente en, o consiste en, uno de los tres principios activos (i), (ii) o (iii), y un vehículo farmacéuticamente aceptable, especialmente un vehículo oftalmológicamente aceptable).

Por supuesto, cuando el principio activo (i) o el principio activo (ii) que se usa en el kit o en los tratamientos terapéuticos según se divulga en el presente documento comprende una mezcla de varios principios activos, estos principios activos pueden estar presentes en la misma composición, o como alternativa, al menos dos de estos principios activos pueden estar en composiciones individuales.

Las al menos dos o tres composiciones individuales que pueden estar presentes en el kit de la presente divulgación pueden ser administradas simultáneamente o no (en cualquier orden) a un animal (especialmente a un ser humano o a mamíferos no humanos), por ejemplo, para llevar a cabo un tratamiento terapéutico según se divulga en el presente documento.

La(s) composición(es) que comprende(n) el principio activo (i) y/o el principio activo (ii) y/o el principio activo (iii) puede(n) ser composición(es) neuroprotectora(s) y/o retinoprotectora(s).

En una realización, los principios activos (i), (ii) y (iii) (si están presentes en el kit) están asociados con vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s) que permite(n) su administración en las formas de administración divulgadas en el presente documento.

En una realización, al menos dos de los principios activos (i), (ii) y (iii) del kit están en composiciones individuales, y al menos una de estas composiciones individuales está formulada en una forma tópica (especialmente una forma tópica apropiada para su administración en el ojo y, en particular, una forma apropiada para su aplicación en la superficie externa del ojo, para una inyección intraocular o intravítrea y/o una administración subtenoniana), por ejemplo, en forma de una solución oftálmica o de gotas oculares. En este caso, la(s) otra(s) composición(es) individual(es) puede(n) estar formulada(s) tanto en una forma tópica (especialmente una forma tópica apropiada para su administración en el ojo y/o para una administración subtenoniana) como en otra forma de administración, por ejemplo, en una forma oral.

En caso de que la composición, un medicamento o un kit según estén destinados para el tratamiento de otro(s) tipos(s) de enfermedad(es), y especialmente de una enfermedad neurodegenerativa, puede usarse cualquier forma de administración, por ejemplo, cualquier forma apropiada para su administración oral o parenteral.

También se divulga leucina para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una o varias enfermedades o trastornos (en particular, una o varias afecciones oculares según se divulga en el presente documento) en un animal (especialmente en un ser humano o en mamíferos no humanos) en necesidad de la misma, dicho uso comprende (o consiste en) la administración a dicho animal de una leucina según se define en el presente documento o de una composición según se define en el presente documento, o de los principios activos de un kit según se define en el presente documento. Los principios activos pueden ser administrados por separado (es decir, en composiciones individuales) o no por separado (por ejemplo, en una composición según se divulga en el presente documento). La(s) enfermedad(s) o el (los) trastorno(s) puede(n) ser según se define en el presente documento.

También se divulga leucina para su uso en el mantenimiento o la mejora de la visión en un animal (especialmente en un ser humano o en mamíferos no humanos) en necesidad de la misma, dicho uso comprende (o consiste en) la administración a dicho animal de una leucina según se define en el presente documento, o de una composición según se define en el presente documento, o de los principios activos de un kit según se define en el presente documento, siendo dichos principios activos administrados por separado (es decir, en composiciones individuales) o no por separado.

Por "administrados por separado o no" se entiende en el presente documento que los principios activos son administrados o no en forma de composiciones individuales. Por lo tanto, cuando los principios activos son administrados "por separado", esto significa que se usan al menos dos o tres composiciones individuales: al menos dos composiciones individuales cuando no se usa el principio activo (ii) o (iii), y al menos tres composiciones individuales cuando se usan al menos los tres principios activos (i), (ii) y (iii). Por "no administrados por separado", se entiende en el presente documento que al menos dos de estos principios activos son administrados en composiciones individuales (según se divulga en el presente documento para el kit). Estas composiciones individuales pueden ser administradas simultáneamente o no (en cualquier orden) al animal.

Los tratamientos terapéuticos descritos en el presente documento pueden llevarse a cabo usando el kit descrito en el presente documento.

De forma acumulada o como alternativa, los tratamientos terapéuticos descritos en el presente documento pueden comprender o consistir en la administración a un animal en necesidad de la misma de una composición según se describe en el presente documento.

El (los) principio(s) activo(s) para su uso en tratamientos terapéuticos puede(n) ser administrado(s) según una cualquiera o varias de las vías de administración divulgadas en el presente documento, y especialmente mediante una administración tópica, por ejemplo, una administración tópica en el ojo, incluyendo la aplicación en la superficie externa del ojo, la administración (o inyección) intraocular y, en particular, la inyección intravítrea, y/o la administración subtenoniana.

En una realización, por "administración" se entiende en el presente documento la aplicación de los principios activos (por ejemplo, la leucina, y opcionalmente los principios activos (ii) y/o (iii) según se divulga en el presente documento) y, en particular, la composición descrita en el presente documento, en la superficie externa de un ojo o de ambos ojos de un animal (especialmente de un ser humano o de mamíferos no humanos), y, en particular, poner en contacto la superficie de un ojo o de ambos ojos de un animal con dichos principios activos o con una composición descrita en el presente documento. Los principios activos o la composición administrada pueden estar, por ejemplo, en forma de una solución oftalmológica, de gotas oculares o de un ungüento.

Alternativamente o de forma acumulada, en una realización, por "administración" se entiende en el presente documento la inyección en un ojo o en ambos ojos, especialmente la inyección en el humor vítreo de un ojo o de ambos ojos de un animal (especialmente de un ser humano o de mamíferos no humanos), del (los) principio(s) activo(s) (en particular, la leucina, y opcionalmente los principios activos (ii) y/o (iii) según se divulga en el presente documento), principio(s) activo(s) que puede(n) estar, por ejemplo, en forma de una solución oftalmológica.

La leucina y el (los) principio(s) activo(s) (ii) y/o (iii) (o la(s) composición(es) que lo(s) comprende(n)) puede(n) ser administrado(s) por la misma vía (por ejemplo, la vía tópica según se divulga en el presente documento) o por vías diferentes, vías que pueden elegirse independientemente, por ejemplo, entre las vías de administración divulgadas en el presente documento. En una realización, al menos uno de estos principios activos es administrado mediante una administración tópica, en particular, mediante una administración tópica en el ojo, incluyendo la aplicación en la superficie externa del ojo, la administración (o la inyección) intraocular y, en particular, la inyección intravítrea, y/o la administración subtenoniana, por ejemplo, en forma de una solución oftálmica o de gotas oculares.

El animal tratado según un tratamiento terapéutico descrito en el presente documento (especialmente según el tratamiento para mantener o mejorar la visión definido en el presente documento) tiene una o varias afecciones oftalmológicas según se define en el presente documento y/o es anciano.

En una realización, una leucina, la composición, el medicamento, el kit descrito en el presente documento, están destinados a su uso en el tratamiento de un ser humano (o paciente). En esta realización, por "anciano" se entiende, por ejemplo, por encima de la edad de 50, por encima de la edad de 60 o por encima de la edad de 70,

Cuando la afección oftalmológica o una de las afecciones oftalmológicas prevenidas o tratadas usando una leucina, un medicamento, una composición, un kit o un tratamiento terapéutico según esta divulgación, son distrofias hereditarias de la retina (por ejemplo, retinopatía pigmentosa o enfermedad de Stargardt), el animal tratado y especialmente el ser humano tratado puede estar, por ejemplo, por debajo de la edad de cuarenta, preferentemente por debajo de la edad de treinta, y más preferentemente por debajo de la edad de veinte, por ejemplo, entre 6 y 30, o entre 6 y 20 años de edad.

Según esta divulgación se usan unas cantidades eficaces y/o farmacéuticamente aceptables (especialmente unas cantidades fisiológica u oftalmológicamente aceptables) del (los) principio(s) activo(s).

Un principio activo puede ser habitualmente para su uso en la prevención o el tratamiento de una infección ocular cuando es administrado a un ser humano o a un animal en una concentración que varía entre el 0,001 y el 15 % (p/v), preferentemente entre el 0,05 y el 10 % (p/v), y más preferentemente entre el 0,1 y el 3 % (p/v). En particular, puede usarse un principio activo en forma de gotas oculares, por ejemplo, en una concentración que varía entre el 0,1 y el 5 % y más preferentemente entre el 0,5 y el 3 %, por ejemplo, a una concentración del 0,5 %, del 1 % o del 2 %.

Las siguientes cantidades de principio activo pueden ser administradas a un ser humano (en particular, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una pérdida de visión):

- leucina (especialmente la N-acetil-DL-leucina):

- administración tópica (por ejemplo, gotas oculares): entre el 0,5 y el 5 % o entre el 0,5 y el 3 %, por ejemplo, el 0,5, el 1 o el 2 %;
- administración oral: entre 0,5 y 5 g/día, preferentemente entre 1 y 3 g/día, por ejemplo, 2 g/día.

- ramiprilo o ramiprilato:

- administración tópica (por ejemplo, gotas oculares): entre el 0,5 y el 5 % o entre el 0,5 y el 3 %, por ejemplo, el 0,5, el 1 o el 2 %;
- administración oral: entre 0,5 y 5 mg/día, preferentemente entre 1 y 2 mg/día, por ejemplo, 1,25 mg/día.

- ácido fólico:

- administración tópica (por ejemplo, gotas oculares): entre el 0,5 y el 5 % o entre el 0,5 y el 3 %, por ejemplo, el 0,5, el 1 o el 2 %;
- administración oral: entre 2 y 8 mg/día, preferentemente entre 4 y 6 mg/día, por ejemplo, 5 mg/día.

Las composiciones o los medicamentos que contienen el (los) principio(s) activo(s) según se define en el presente documento pueden usarse mediante su administración en el ojo de un mamífero (especialmente en el ojo de un ser humano) tan a menudo como sea necesario para obtener una mejora en el (los) trastorno(s) y/o la(s) enfermedad(es) (y especialmente en la(s) afección(es) oftálmica(s)). Los expertos en la materia reconocerán que la frecuencia de administración y la duración del tratamiento depende de la naturaleza precisa de los principios activos y de su concentración en la composición, y de varios factores tales como el tipo y la gravedad del trastorno o la enfermedad, la edad y el peso del animal, el estado físico general del animal y la causa del trastorno o la enfermedad. Con estas directrices, se contempla que la composición oftálmica (preferentemente, soluciones oftálmicas o gotas oculares) de la presente divulgación sea administrada tópicamente en el ojo del mamífero aproximadamente una vez, dos veces o tres veces al día.

La duración del tratamiento administrado según la presente divulgación puede variar, por ejemplo, desde unas pocas semanas (al menos una semana) hasta unos pocos meses (al menos un mes), en particular, entre 1 semana y 6 meses, preferentemente al menos 2 semanas y menos de 4 meses, y más preferentemente al menos 3 semanas y menos de 3 meses. Sin embargo, puede ser necesario un tratamiento prolongado. En particular, el tratamiento puede durar uno o varios años, o incluso ser de por vida, por ejemplo, en el caso de la reaparición del (los) trastorno(s) o la(s) enfermedad(s) y especialmente de una afección oftálmica.

Por supuesto, puede usarse uno de los varios principios activos adicionales, y especialmente uno de los varios compuestos adicionales, para el tratamiento de trastornos y/o de enfermedades oculares en el tratamiento terapéutico de la presente divulgación, o pueden estar presentes en una composición, un medicamento o un kit según la presente divulgación, con la condición de que no interactúen con los principios activos divulgados en el presente documento para dar lugar a efectos secundarios adversos.

La presente divulgación será adicionalmente ilustrada por la descripción de los ejemplos clínicos.

Ejemplos

Las indicaciones numéricas proporcionadas a continuación pueden ser proporcionadas al profesional clínico o a su paciente. Sin embargo, las siguientes dosis diarias de principio activo (por ejemplo, de la N-acetil-DL-leucina) son eficaces en una cantidad de 2 g al día cuando se administran por vía oral, o en una concentración del 2 % cuando se administran en forma de gotas oculares. Es evidente que la dosis puede variar entre un paciente y otro, y que finalmente es un asunto del profesional clínico.

Existe una clara preferencia por las formas de administración tópicas, en particular, en forma de gotas oculares en el ojo. Han demostrado ser particularmente eficaces.

En otras palabras, el principio activo (por ejemplo, la N-acetil-DL-leucina) se combina con uno o varios vehículos farmacéuticos que permiten el uso clínico de la misma en forma de gotas oculares.

La presente divulgación será adicionalmente ilustrada por la descripción de los ejemplos clínicos que siguen. En estos ejemplos, el principio activo, la N-acetil-DL-leucina, se administra de forma continua (es decir, al menos una vez al día) en una forma oral o tópica, en una cantidad de 2 g al día en el caso de la forma oral, y del 2 % en el caso de las gotas oculares.

Es notable que se realizaron unas observaciones equivalentes en pacientes "normales", que no presentan ninguna patología ocular (en particular, en individuos ancianos), a quienes se les administró el medicamento; estos pacientes apreciaron una mejora en su visión, en particular, los individuos ancianos recuperaron la sensibilidad media que experimentaban cuando eran mucho más jóvenes.

Las observaciones clínicas proporcionadas a continuación con respecto a la degeneración macular relacionada con la edad o relacionada con la miopía, la neuropatía glaucomatosa o el glaucoma, la ametropía, la visión nocturna y la disminución en la visión fisiológica relacionada con la edad, se proporcionan únicamente como ejemplos comparativos.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

I) DISTROFIA HEREDITARIA DE LA RETINA Y EL EPITELIO PIGMENTARIO:

1- Retinitis pigmentosa:

Este trastorno se corresponde con una distrofia en los fotorreceptores (conos y bastones). Está caracterizado por la aparición de ceguera nocturna en la infancia o la adolescencia, contracciones progresivas del campo visual periférico anular ecuatorial afilado, y da como resultado una pérdida sustancial en la agudeza visual o incluso una ceguera en la edad adulta.

Evolución y pronóstico:

El pronóstico es grave. Está caracterizado por una progresión constante del trastorno hacia la ceguera.

Se usó la N-acetil-DL-leucina y se indujo una mejora en la función visual: se trataron siete pacientes: tres de ellos recibieron 1 g 2 veces al día a través de una administración oral; y cuatro de ellos fueron sometidos a una administración tópica (gotas oculares al 2 %), 3 veces al día. Todos ellos apreciaron una mejora en su agudeza visual y en su campo visual.

2- Enfermedad de Stargardt:

Dos pacientes gemelos tratados con N-acetil-DL-leucina en forma de gotas oculares apreciaron una mejora en su agudeza visual en un 1/10 para uno de ellos, y entre un 2/10 y un 3/10 para el hermano.

II) DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA CON LA EDAD O RELACIONADA CON LA MIOPÍA:

Once pacientes con una degeneración macular que se trataron con N-acetil-DL-leucina (gotas oculares o comprimidos) apreciaron una mejora en su agudeza visual.

III) NEUROPATÍA GLAUCOMATOSA O GLAUCOMA:

Los pacientes con un glaucoma conocido experimentaron una disminución en su tensión ocular y una mejora en su agudeza visual y en su campo visual en un periodo de tiempo muy corto tan pronto como se administra el tratamiento. Entre los efectos conseguidos están:

- agudeza visual: notable mejora con el tratamiento con N-acetil-DL-leucina, tanto por la vía oral como por la vía tópica (gotas oculares);
- campo visual: regresión de la deficiencia después de recibir N-acetil-DL-leucina (a través de la vía oral o en forma de gotas oculares).

IV) AMETROPÍA:

La presente divulgación se refiere a la elaboración de un medicamento retinoprotector, a saber, la N-acetil-DL-leucina, a través de la vía general (sistémica) o de la vía tópica (gotas oculares) para mejorar la visión.

Más particularmente, pero no exclusivamente, se refiere a gotas oculares formadas por N-acetil-DL-leucina, que están destinadas a mejorar (es decir, en el caso actual, a reducir) los efectos de la presbicia, de la miopía, de la hipermetropía y del astigmatismo, para estabilizarlos o incluso para revertir el curso evolutivo de los mismos.

5 Miopía: se evaluaron siete pacientes y recibieron la N-acetil-DL-leucina en forma de gotas oculares.

Resultado: además de la mejora en su agudeza visual, el campo visual, se redujo el valor refractivo. A partir de esto se puede deducir que la N-acetil-DL-leucina no solo mejora la visión, sino que también trata la miopía.

10 Presbicia: catorce pacientes recibieron la N-acetil-DL-leucina en forma de gotas oculares y experimentaron una mejora de su visión cercana y una reducción en la presbicia. Alguno de ellos ya no necesitó llevar más una corrección de la visión cercana. La N-acetil-DL-leucina ha demostrado ser un eficaz tratamiento de la presbicia.

15 Hipermetropía: para la hipermetropía se realizaron las mismas observaciones que para la presbicia.

Astigmatismo: los sujetos astigmáticos apreciaron una mejora en su agudeza visual con el tratamiento con N-acetil-DL-leucina en forma de gotas oculares.

20 V) VISIÓN NOCTURNA:

La visión nocturna de todos los pacientes con dificultades visuales por la noche (hemeralopía) mejoró en gran medida con el tratamiento con N-acetil-DL-leucina.

25 VI) DISMINUCIÓN DE LA VISIÓN FISIOLÓGICA RELACIONADA CON LA EDAD:

En muchos casos, la N-acetil-DL-leucina mejoró la función visual (la agudeza visual, la visión de contraste y el campo visual) en ausencia de cualquier patología ocular.

30 Aunque esto es únicamente una hipótesis que debe ser explorada adicionalmente, parece que el (los) mecanismo(s) de acción de la N-acetil-DL-leucina puede(n) estar relacionado(s) con algunos de sus aspectos fisicoquímicos:

- la N-acetil-DL-leucina se une fácilmente a varios iones metálicos, especialmente al cobre.
- el carbono gamma de este agente molecular, que es el carbono terciario de la parte isobutílica de la cadena carbonada, es sensible a un ataque por rayos X rayos gamma o por la fracción de hidroxilo; la fracción acetilo permite que la leucina atraviese la barrera meníngea y la barrera neural.

40 Estas dos propiedades son significativas de una fuerte acción antioxidante de la N-acetil-DL-leucina. Se sabe que cualquier acción antioxidante está correlacionada con un aumento en la producción de monóxido de nitrógeno (NO). Por lo tanto, la N-acetil-DL-leucina puede no ser únicamente un producto antioxidante, sino también un producto que aumenta la producción de NO, lo que explicaría por tanto dos papeles fundamentales:

- UN PAPEL PREVENTIVO Y CURATIVO en algunas enfermedades crónicas (distrofias retinales heredadas; neuropatía por glaucoma; degeneración macular; ametropía; etc.).

45 - UN PAPEL EN FISIOLÓGÍA y, en particular:

1- ENERGÍA: el NO aumenta el calcio mitocondrial. El calcio mitocondrial está implicado en el control del metabolismo mitocondrial. De hecho, estos iones de calcio activan varias enzimas del ciclo del ácido cítrico y controlan la producción de ATP. El aumento en la concentración de iones de calcio está asociado con un aumento en la síntesis del ATP mitocondrial.

La N-acetil-DL-leucina puede aumentar la energía que está disponible en forma de ATP.

2- MECANISMO DE LA VISIÓN: ruta de transducción visual:

2/a En la oscuridad se hace pasar una corriente constante, que se denomina "corriente oscura", a través de las células fotorreceptoras, corriente que es el resultado del flujo de iones de sodio que entra en el citoplasma del segmento externo a través de los canales catiónicos transmembranarios que dependen del monofosfato de guanosina 5' cíclico (GMP cíclico, GMPc).

2/b: En la luz, la absorción de fotones por parte del fotopigmento da lugar a la isomerización del cromóforo que cambia desde la forma 11-cis hacia la forma total trans y proporciona a la opsina la capacidad de activar la transducina (T). Entonces, la T estimula un efector enzimático, que es la fosfodiesterasa (PDE). La PDE activada favorece la hidrólisis del GMPc citosólico en 5'GMP. La disminución en la concentración del GMPc provoca el cierre de los canales catiónicos que dependen de este nucleósido (CNCG). Este cierre interrumpe el flujo entrante de iones de sodio, cambia positivamente y como consecuencia causa una onda de hiperpolarización en

la membrana plasmática del segmento externo. Esta onda avanza progresivamente y alcanza la terminación sináptica, donde es transmitida hasta las células neuronales de las siguientes capas.

5 Todos estos acontecimientos duran 100 milisegundos y la activación de una molécula de rodopsina induce el cierre de 1000 canales catiónicos.

Desactivación de la ruta de transducción visual, o "retorno a la oscuridad":

10 La desactivación de la ruta de transducción visual es una condición necesaria para el apropiado funcionamiento de la retina. Cualquier impedimento en esta desactivación, en otras palabras, cualquier iluminación prolongada o constante de la retina, independientemente de si es debida a una exposición prolongada a la luz o a mutaciones en un gen implicado en el retorno al estado de oscuridad, dará lugar a fenómenos patológicos. El retorno a la oscuridad implica una entrada masiva de iones de sodio en el segmento externo de los fotorreceptores y la despolarización de la membrana plasmática. Únicamente una reapertura de los canales catiónicos, reapertura que depende de un
15 aumento significativo en el nivel citosólico de GMPc, permitirá alcanzar este objetivo.

La producción de GMPc requiere una buena biodisponibilidad del monóxido de nitrógeno (NO). La N-acetil-DL-leucina, al reducir los radicales libres, y por lo tanto aumentar la producción de NO, está implicada en la desactivación de la ruta de transducción visual o "retorno a la oscuridad", es una condición necesaria para una apropiada fisiología de la visión, y que por lo tanto garantiza una buena visión y la protección frente a los efectos perjudiciales de una exposición prolongada a la luz, un factor de patologías crónicas coriorretinianas y del nervio
20 óptico.

Desde un punto de vista molecular, mediante la apertura de los canales catiónicos por medio del NO y después del GMPc, la N-acetil-DL-leucina puede dar lugar a una entrada de sodio y de calcio y disminuir la hiperpolarización del fotorreceptor, y llevarlos de nuevo a su potencial normal en reposo ("estado de oscuridad").
25

Los primeros experimentos que aspiraban a comprender el efecto de esta molécula sobre el vértigo han demostrado que actúa directamente en las neuronas vestibulares centrales que están ubicadas en afecciones por una anormal despolarización o hiperpolarización.
30

La importante acción de la N-acetil-DL-leucina sobre las neuronas ubicadas en una condición de hiperpolarización extrema se confirmó mediante registros intracelulares.

35 La entrada de sodio y de calcio en la célula, que da lugar a una disminución en la hiperpolarización y al retorno del neurorreceptor a un potencial en reposo normal, permite una biodisponibilidad celular de calcio, ion que es importante en la producción de energía (ATP) y para un apropiado funcionamiento del neurorreceptor.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una N-acetil-DL-leucina para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una o varias afecciones oftalmológicas que comprenden un deterioro de la visión, perteneciendo dichas afecciones a distrofias hereditarias de la retina, en particular, la retinopatía pigmentosa y la enfermedad de Stargardt, en un animal en necesidad de la misma.
2. La N-acetil-DL-leucina para su uso según la reivindicación 1, en la que la afección oftalmológica es la retinopatía pigmentosa.
- 10 3. La N-acetil-DL-leucina para su uso según la reivindicación 1, en la que la afección oftalmológica es la enfermedad de Stargardt.
- 15 4. La N-acetil-DL-leucina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la N-acetil-DL-leucina es administrada junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado para la administración de dicha N-acetil-DL-leucina en una forma oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, transdérmica o tópica en un animal en necesidad de la misma.
- 20 5. La N-acetil-DL-leucina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha N-acetil-DL-leucina es administrada en una forma apropiada para su administración tópica, incluyendo una inyección intraocular o intravítrea.
- 25 6. La N-acetil-DL-leucina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha N-acetil-DL-leucina es administrada en forma de gotas oculares.
7. La N-acetil-DL-leucina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la N-acetil-DL-leucina es administrada a un ser humano en necesidad de la misma:
 - por vía tópica en el ojo, a una concentración de entre el 0,5 y el 5 %, en particular, del 2 %; y/o
 - por vía oral, en una cantidad de entre 0,5 y 5 g/día o de entre 1 y 3 g/día, en particular, de 2 g/día.