

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 744**

51 Int. Cl.:

A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/07 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)
A61K 33/34 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2016 PCT/FR2016/050697**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2016 WO16151269**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2016 E 16719447 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 3273947**

54 Título: **Composición para la salud ocular**

30 Prioridad:

25.03.2015 FR 1552483

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

25.11.2019

73 Titular/es:

**LABORATOIRES THÉA (100.0%)
12, Rue Louis Blériot, Zone Industrielle du Brezet
63100 Clermont-Ferrand, FR**

72 Inventor/es:

**OLMIERE, CÉLINE y
MERCIER, FABRICE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 732 744 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 para la salud ocular

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención propone una composición oftálmica nutracéutica, en particular, para mejorar la salud ocular y prevenir enfermedades oculares. Dicha composición comprende vitaminas, oligoelementos, carotenoides, ácidos grasos omega 3 y resveratrol en una cantidad superior a 20 mg.

10 De manera sorprendente, la presente solicitud demuestra una mejor eficacia y efecto sinérgico del resveratrol en dicha asociación, tanto en el tratamiento de células retinianas patológicas como en el mantenimiento y la mejora de la salud de las células sanas.

15 ESTADO DE LA TÉCNICA

La degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) es la principal causa de discapacidad visual en personas mayores de 50 años. En todas sus formas, esta enfermedad afecta a alrededor del 8 % de la población francesa, pero su frecuencia aumenta significativamente con la edad: afecta al 1 % de las personas de 50 a 55 años, alrededor del 10 % de 65 a 75 años y del 25 al 30 % de los mayores de 75 años. Si solo se consideran las formas tardías de la enfermedad, combinadas con la pérdida de la visión central, estas cifras deben dividirse entre aproximadamente dos. Pero en los próximos años, con el aumento de la esperanza de vida, la incidencia de la DMRE seguirá creciendo.

25 Esta patología afecta de manera selectiva la región macular, es decir, la zona central de la retina, lo que resulta en una pérdida progresiva de la visión central, es decir, el campo de visión útil para leer, reconocer rostros o conducir. Es la principal causa de mala visión en las personas mayores.

30 La enfermedad comienza con una fase temprana, sin degeneración, llamada maculopatía relacionada con la edad (MRE o «secas tempranas»). Esta fase se caracteriza por la acumulación de pequeños depósitos blanquecinos (o «drusas blandas») dentro y alrededor de la mácula. Estos depósitos son visibles durante un examen de fondo de ojo simple. Esta fase suele ser asintomática, pero el paciente puede percibir posibles deformaciones de las líneas rectas («metamorfopsia») y manchas borrosas.

35 De hecho, en el examen del fondo de ojo, el oftalmólogo observa manchas blancas (drusas) o irregularidades de la capa profunda de la retina, signos característicos de DMRE en una persona mayor de 50 años. Cuando el examen del fondo de ojo se realiza en una etapa posterior, revela lesiones más avanzadas, como alteraciones del epitelio pigmentario, hemorragias o depósitos de líquidos, también llamados exudados.

40 En las etapas más avanzadas, aparecen síntomas que varían según la gravedad de la enfermedad:

- Disminución de la agudeza visual, con la necesidad de tener una mejor iluminación para la lectura o para cualquier trabajo de precisión;
- Visión central cada vez más borrosa, alteración de la percepción del color, distorsión de las líneas rectas, que aparecen distorsionadas y curvadas;
- 45 • Aparición de una mancha oscura en el centro del campo visual llamada escotoma, dificultad para reconocer los rostros, alucinaciones visuales o disminución repentina de la agudeza visual;
- El daño severo en el segundo ojo es muy variable de un sujeto a otro: puede ocurrir rápidamente, en un año, en 10 años o nunca. Si la DMRE exudativa está presente en un ojo, existe el riesgo de desarrollarla en el otro.

50 Una MRE puede permanecer estable durante toda la vida. Sin embargo, en aproximadamente la mitad de los casos y bajo la influencia de varios factores, la MRE evoluciona hacia formas degenerativas tardías:

- Forma atrófica que es una forma seca, también llamada forma atrófica, en la cual la mácula se atrofia a medida que envejece y se reemplaza progresivamente por tejido cicatricial; o
- 55 - Forma húmeda que es una forma exudativa donde se desarrollan pequeños vasos congestionados con sangre debajo de la mácula. Como sangran con facilidad, estos neovasos son responsables de exudados y hemorragias del fondo de ojo.

60 Estas dos formas tardías tienen un impacto casi equivalente. Provocan daños irreversibles en la mácula y pérdida de la visión central que afecta solo a un ojo o a ambos. Se pueden observar formas mixtas.

65 La forma húmeda de la DMRE, llamada neovascular o exudativa, así como la retinopatía diabética, el edema macular, la oclusión venosa retiniana o incluso la miopía fuerte, produce una proliferación de nuevos vasos anormales debajo de la retina. Estos vasos frágiles dejan escapar el suero, responsable del levantamiento de la retina y/o la sangre que conduce a la aparición de hemorragias retinianas. Esta forma evoluciona rápidamente si no se trata hacia una pérdida de visión en unas pocas semanas o incluso días. Este procedimiento puede ser retardado por medicamentos de tipo

anti-VEGF.

5 Por lo tanto, desde 2006, la forma húmeda de la DMRE se trata con inhibidores del VEGF. De manera gradual, otras patologías neovasculares (edema macular, oclusión venosa retiniana o miopía fuerte) también se tratan con estos tratamientos. El VEGF es un factor de crecimiento que permite la formación de neovasos. Su bloqueo mediante inyecciones repetidas de anti-VEGF, directamente en el ojo por vía intravítrea en el orden de siete inyecciones por año como promedio, permite detener la progresión de la enfermedad. Actualmente hay tres inhibidores de VEGF:

- 10 - el pegaptanib desde 2006, considerado como poco eficaz;
- el ranibizumab desde 2007, con aproximadamente el 30 % de pacientes que no responden o eluden el tratamiento;
- y
- el aflibercept desde 2012.

15 Estos anti-VEGF han suplantado en gran medida las antiguas técnicas destinadas a destruir los neovasos, incluida la fotocoagulación (destrucción térmica de los vasos anormales) y la fotodinámica. Esta última técnica, que se remonta a la década de 2000, consiste en inyectar por vía intravenosa un producto fotosensible (verteporfina), que se vuelve tóxico bajo el efecto de la luz roja aplicada localmente mediante un láser.

20 En una fase previa de estos tratamientos farmacéuticos pesados, implementados en etapas avanzadas de la patología, se han realizado estudios para tratar de encontrar una atención más temprana y más «ligera», dirigida a prevenir el avance de la enfermedad.

25 Por lo tanto, se realizaron estudios llamados AREDS 1 y 2 (acrónimo inglés de «Age-Related Eye Disease Study») con el objetivo de demostrar el efecto beneficioso de complementos dietéticos sobre las enfermedades oculares.

Estos estudios han demostrado que los suplementos dietéticos a base de antioxidantes eran potencialmente capaces de prevenir el desarrollo de enfermedades oculares, en particular las relacionadas con la edad, especialmente la DMRE.

30 En la práctica, el estudio AREDS 1 recomienda la ingesta diaria de antioxidantes, como oligoelementos y vitaminas, de la siguiente manera:

Zinc	80 mg
Vitamina C	500 mg
Vitamina E	267 mg
Cobre	2 mg
Beta-caroteno (= Vitamina A)	15 mg

35 El estudio AREDS 2 también recomendó la eliminación de la vitamina A e indicó el beneficio de la ingesta diaria adicional de carotenoides (pigmentos maculares) y ácidos grasos omega 3, de la siguiente manera:

Luteína	10 mg
Zeaxantina	2 mg
Ácido docosahexaenoico (DHA)	350 mg
Ácido eicosapentaenoico (EPA)	650 mg

40 Basándose en los resultados de los estudios AREDS, se recomienda, por lo tanto, la ingesta diaria de suplementos dietéticos en personas con alto riesgo de desarrollar una DMRE, en particular en pacientes con MRA en uno o ambos ojos, así como en pacientes con DMRE avanzada cuya afección se presenta solamente en un ojo.

45 El artículo «*Effect of long-chain ω-3 fatty acids and lutein + zeaxanthin supplements on cardiovascular outcomes*» del grupo de investigación AREDS2 (JAMA Intern Med. 2014; 174(5): 763-771) describe la ausencia de efectos de este tipo de complementos dietéticos en patologías cardiovasculares, cuando estos se administran a sujetos que padecen de DMRE. En cualquier caso, este estudio no describe en absoluto los efectos de los suplementos dietéticos sobre la DMRE o la salud ocular en general.

50 Sin embargo, existe una necesidad evidente de desarrollar soluciones para una mejor gestión, en particular de la DMRE, tanto en términos de prevención como de tratamiento.

RESUMEN DE LA INVENCION

Según un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición oftálmica nutracéutica que comprende:

- 5 - vitaminas;
 - oligoelementos;
 - carotenoides;
 - ácidos grasos omega 3; y
 10 - resveratrol en una cantidad superior a 20 mg.

15 En el contexto de la invención, el término «composición nutracéutica» se refiere a una composición cuyo propósito es complementar la dieta normal y constituir una fuente concentrada de nutrientes u otras sustancias que tienen un efecto nutricional o fisiológico, solos o en combinación. Se trata de manera ventajosa de un complemento o suplemento dietético.

20 En el contexto de la invención, el término «composición oftálmica» se refiere a una composición que tiene propiedades beneficiosas para la salud ocular. Sin embargo, esto no excluye la posibilidad de que dicha composición tenga un efecto beneficioso en otros órganos humanos o de animales.

25 En la presente solicitud, se muestra que la combinación de los diversos compuestos enumerados tiene un efecto beneficioso en el contexto de la modulación, tanto en términos de expresión (modificación cuantitativa) como de fosforilación / actividad (modificación cualitativa), receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por «*Vascular endothelial growth factor*») denominado VEGFR más adelante en la descripción.

30 Según una primera variante, la composición según la invención consiste en los ingredientes enumerados anteriormente.

 De manera ventajosa, los ingredientes vitaminas, oligoelementos, ácidos grasos omega 3 y carotenoides, conocidos por sus propiedades antioxidantes, se selecciona según lo recomendado por los estudios AREDS.

35 Según una realización particular, la composición según la invención comprende al menos una vitamina, ventajosamente una combinación de vitaminas. Se trata ventajosamente de la vitamina C y/o la vitamina E.

 También pueden ser las siguientes vitaminas:

- 40 - nicotinamida o niacinamida o vitamina B3 o PP;
 - piridoxina, por ejemplo, en forma de piridoxina HCl o vitamina B6;
 - riboflavina o vitamina B2;
 - tiamina, por ejemplo, en forma de nitrato de tiamina o vitamina B1;
 - cianocobalamina o vitamina B12;
 - ácido fólico o vitamina B9;
 - vitamina B5;
 - vitamina B8;
 - vitamina D.

45 La vitamina C, disponible como ácido ascórbico o ascorbato de calcio, está presente ventajosamente en una cantidad (dosis diaria) comprendida entre 50 y 500 mg, por ejemplo, igual a 240 mg o 120 mg.

50 La vitamina E o alfa-tocoferol, por ejemplo, disponible en forma de un 67 % de aceite, está presente ventajosamente en una cantidad (dosis diaria) comprendida entre 10 y 500 mg, por ejemplo, igual a 30 mg.

 Según otra realización, las siguientes cantidades diarias, expresadas en mg, pueden contemplarse para las siguientes vitaminas:

- 55 - vitamina B3 o PP: 1 a 100, por ejemplo 18;
 - vitamina B6: 1 a 10, por ejemplo 2;
 - vitamina B2: 1 a 10, por ejemplo 1,6;
 - vitamina B1: 1 a 10, por ejemplo 1,4;
 - vitamina B12: 0,0005 a 0,01, por ejemplo 0,001;
 60 - vitamina B9: 0,1 a 1, por ejemplo 0,2.

 Según una realización particular, la composición según la invención no comprende vitamina A o betacaroteno.

65 Según una realización particular, la composición según la invención comprende al menos un oligoelemento, ventajosamente una combinación de oligoelementos. Se trata ventajosamente del zinc (Zn) y/o cobre (Cu). También pueden ser los siguientes oligoelementos:

- manganeso, por ejemplo, sulfato de manganeso anhidro;
- selenio, por ejemplo, selenito de sodio;
- magnesio, por ejemplo, óxido de magnesio.

5 El zinc (Zn) disponible como óxido de zinc o sulfato de zinc (monohidrato), está presente ventajosamente en una cantidad (dosis diaria) comprendida entre 5 y 100 mg, por ejemplo, igual a 12,5 mg.

10 El cobre (Cu) disponible como sulfato de cobre, monohidrato o anhidro, está presente ventajosamente en una cantidad (dosis diaria) comprendida entre 0,2 y 10 mg, por ejemplo, igual a 1 mg.

Según otra realización, las siguientes cantidades diarias, expresadas en mg, pueden contemplarse para los siguientes oligoelementos:

- 15
- manganeso: entre 1 y 10 mg, por ejemplo, 1 mg;
 - selenio: entre 0,01 y 0,1 mg, por ejemplo, 0,025 mg;
 - magnesio: entre 1 y 50 mg, por ejemplo, 10 mg.

20 Según una realización particular, la composición según la invención comprende al menos un carotenoide, ventajosamente una combinación de carotenoides. Se trata ventajosamente de la luteína y/o la zeaxantina. También pueden ser los siguientes carotenoides:

- 25
- meso-zeaxantina;
 - licopeno;
 - astaxantina.

La luteína, disponible como luteína al 20 % en peso, está presente ventajosamente en una cantidad (dosis diaria) comprendida entre 2 y 50 mg, por ejemplo, igual a 10 mg.

30 La zeaxantina, disponible como zeaxantina al 5 o 14 % en peso, está presente ventajosamente en una cantidad (dosis diaria) comprendida entre 0,5 y 10 mg, por ejemplo, igual a 2 mg.

35 Según una realización particular, la composición según la invención comprende al menos un ácido graso poliinsaturado de tipo omega 3, ventajosamente una combinación de ácidos grasos omega 3. Se trata ventajosamente del ácido eicosapentaenoico (EPA) y/o el ácido docosahexaenoico (DHA). También pueden ser los siguientes ácidos grasos omega 3:

- 40
- ácido alfa-linolénico (ALA);
 - ácido docosapentaenoico (DPA).

45 Los ácidos grasos omega 3 utilizados en el contexto de la composición según la invención pueden derivarse del aceite de pescado, por ejemplo, aceite de pescado que contiene 70 % en masa de ácidos grasos omega 3 o aceite vegetal, por ejemplo, lino. Estos ácidos grasos están presentes ventajosamente en una cantidad (dosis diaria) comprendida entre 500 y 1000 mg, por ejemplo, igual a 665 mg, lo que representa una ingesta de aceite de pescado de 950 mg. Más generalmente, el aceite de pescado puede estar presente en una cantidad diaria comprendida entre 500 y 1000 mg.

50 En este contexto, el EPA está presente ventajosamente en una cantidad (dosis diaria) comprendida entre 100 y 1000 mg, por ejemplo, igual a 380 mg o 172 mg.

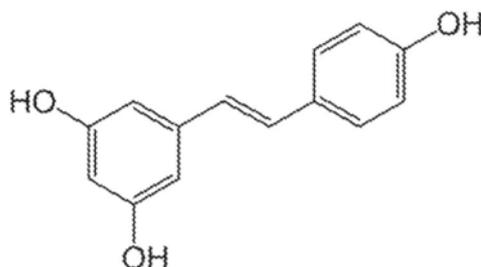
En este contexto, el DHA está presente ventajosamente en una cantidad (dosis diaria) comprendida entre 100 y 1000 mg, por ejemplo, igual a 190 mg o 366 mg.

55 En este contexto, el DPA está presente ventajosamente en una cantidad (dosis diaria) inferior a 100 mg o incluso 50 mg.

Típicamente, una composición según la invención comprende además resveratrol en una cantidad superior a 20 mg.

60 Desde luego, el resveratrol se describió en el artículo de Naginei y col. (Aging and Disease, 2014; 5(2): 88-100) como inhibición *in vitro* de la sobreexpresión de VEGF inducida por citoquinas en células humanas del epitelio pigmentario de la retina (células HRPE). Sin embargo, no se describe ningún efecto sobre los receptores del factor de crecimiento VEGF (VEGFR). Aunque el artículo menciona un posible interés nutracéutico de este compuesto en relación con la DMRE, no indica que se pueda obtener un efecto sinérgico en la expresión de VEGFR cuando el resveratrol se combina con otros compuestos.

65 El resveratrol es un compuesto polifenólico, derivado del estilbeno, de fórmula:



5 Hay dos isómeros, pero la forma *trans* es predominantemente activa. En el resto de la descripción, el término «resveratrol» puede, por lo tanto, usarse en lugar de *trans*-resveratrol.

10 El resveratrol es un polifenol que se encuentra en cantidades abundantes en algunas frutas, especialmente en la uva y las oleaginosas, y en el vino. En la actualidad, existen varias fuentes comerciales de resveratrol que se pueden utilizar para la preparación de una composición según la invención:

- *Vitis vinifera*:
 - piel de uva
 - semilla de uva
- *Polygonum Cuspidatum*
- Producido por fermentación

Las fuentes preferidas son, en particular:

- Resveratrol 5 % fuente *Vitis vinifera*, piel de uva (PHARMANAGER INGREDIENT);
- 20 - Resveratrol 98 % fuente *Vitis vinifera*, piel de uva (CAMBRIDGE COMMODITIES; CAS Number: 501-36-0).

25 El resveratrol está presente en una cantidad (dosis diaria) superior a 20 mg o incluso superior a 30 mg, 50 mg, 60 mg o incluso 100 mg o 200 mg. Según una realización particular, su cantidad diaria es mayor o igual a 30 mg o incluso mayor que 30 mg o incluso mayor o igual a 50 mg o incluso mayor o igual a 60 mg o incluso mayor o igual a 100 mg. Ventajosamente, es menor o igual a 1 g, preferentemente menor o igual a 500 mg, de manera particularmente preferida menor o igual a 200 mg. Según una realización particular, una composición según la invención comprende una dosis diaria de resveratrol igual a 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 150 mg o 200 mg.

30 Para el conocimiento del solicitante, ya se ha recomendado el uso del resveratrol en composiciones, incluso con fines oftálmicos, debido a sus propiedades anteriormente descritas: antioxidante, antiapoptótico, antitumoral, antiinflamatorio, antiangiogénico y vasorrelajante.

35 Por lo tanto, la solicitud US 2005/0163873 propone tratar el componente neurodegenerativo del glaucoma, utilizando composiciones que tienen un efecto protector frente al daño de las células nerviosas. Este documento establece una lista de compuestos que se pueden utilizar en este contexto, incluido el resveratrol. Las composiciones neuroprotectoras pueden contener resveratrol en combinación con varios otros compuestos. No se establece explícitamente qué dosis diaria de resveratrol podría administrarse en caso necesario.

40 Sin embargo, la presente solicitud destaca los siguientes nuevos efectos:

- Un efecto beneficioso o al menos no perjudicial sobre las células sanas;
- Una actividad anti-VEGF, a nivel cuantitativo y cualitativo, en las células enfermas, avanzada en presencia de los otros ingredientes de una composición según la invención, en particular, en el contexto de una formulación AREDS.

45 Según otra realización, la composición según la invención puede contener otros activos tales como:

- uno u otro(s) polifenol(es), como el epigallocatequina-3-galato (EGCG);
- glutatión, por ejemplo, en el orden de 1 a 10 mg por día o incluso 2 mg por día;
- uno o más antocianósidos;
- 50 - hidroxitirosol.

El contenido de cada uno de estos ingredientes es fácilmente determinado y ajustado por los expertos en la materia.

55 De este modo y según una variante, la composición comprende o consiste en los siguientes ingredientes:

- vitamina C;
- vitamina E;
- zinc;

- cobre;
 - luteína;
 - zeaxantina;
 - ácidos grasos omega 3 provenientes del aceite de pescado, en particular, EPA y DHA;
- 5 - resveratrol en una cantidad superior a 20 mg.

Según una variante, la composición comprende o consiste en los siguientes ingredientes, en base a una dosis diaria:

- de 50 mg a 500 mg de vitamina C, ventajosamente 240 mg, de manera particularmente ventajosa 120 mg;
- de 10 mg a 500 mg de vitamina E, ventajosamente 30 mg;
- de 5 mg a 100 mg de zinc, ventajosamente 12,5 mg;
- de 0,2 mg a 10 mg de cobre, ventajosamente 1 mg;
- de 2 mg a 50 mg de luteína, ventajosamente 10 mg;
- de 0,5 mg a 10 mg de zeaxantina, ventajosamente 2 mg;
- de 100 mg a 1000 mg de EPA, ventajosamente 380 mg, de manera particularmente ventajosa 172 mg;
- de 100 mg a 1000 mg de DHA, ventajosamente 190 mg, de manera particularmente ventajosa 366 mg;
- resveratrol, en una cantidad superior a 20 mg, preferentemente superior a 30 mg, de manera particularmente preferida superior a 50 mg, muy ventajosamente en una cantidad mayor o igual a 60 mg.

20 Según una realización preferida, la composición de la invención comprende o consiste en los siguientes ingredientes, en base a una dosis diaria:

- 120 mg de vitamina C;
- 30 mg de vitamina E;
- 12,5 mg de zinc;
- 1 mg de cobre;
- 10 mg de luteína;
- 2 mg de zeaxantina;
- 172 mg de EPA;
- 366 mg de DHA;
- resveratrol, ventajosamente en una cantidad de 50 mg, muy ventajosamente en una cantidad mayor o igual a 60 mg.

35 Según una realización ventajosa, esta composición se formula en 2 cápsulas, cada una de las cuales contiene los ingredientes enumerados anteriormente en una cantidad dos veces menor.

Según una primera alternativa, todos estos ingredientes se mezclan y se administran en una única composición. Alternativamente, estos ingredientes pueden combinarse de diferentes maneras para formularse y/o administrarse de manera simultánea o escalonada en el tiempo.

40 Según una realización particular, la composición según la invención carece de al menos uno de los ingredientes de la siguiente lista:

- el azafrán;
- un agente quelante de metal, tal como EDTA o ácido fítico;
- un nucleótido;
- el pycnogenol;
- un extracto de *ginkgo biloba*.

50 Según esta realización, la composición utilizada no combina resveratrol con azafrán o resveratrol con un agente quelante de metal y uno o más nucleótidos o resveratrol y pycnogenol y/o un extracto de *ginkgo biloba*.

55 El documento GB 2483121 describe composiciones que comprenden sistemáticamente una combinación de resveratrol y azafrán, e indica que estos dos compuestos tienen un efecto sinérgico beneficioso sobre la progresión de las patologías relacionadas con la edad, incluida la DMRE. En este documento, se indica que el azafrán tiene, por sí solo, un efecto sobre la DMRE. El resveratrol se presenta, por su parte, generalmente con propiedades antienvjecimiento, que se derivan de sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.

60 Según un aspecto particular, la invención se refiere a una composición oftálmica nutracéutica que comprende:

- vitaminas;
- oligoelementos;
- carotenoides;
- ácidos grasos omega 3; y
- resveratrol en una cantidad superior a 20 mg;

donde dicha composición no comprende azafrán y el uso de dicha composición como complemento dietético en oftalmología.

Una composición según la invención está destinada ventajosamente a una administración por vía oral.

Puede presentarse en forma líquida, solución, suspensión, pasta o gel.

Ventajosamente, se presenta en forma sólida, como polvo, tabletas que incluyen las tabletas efervescentes, cápsulas, grageas, comprimidos o pastillas, preparados convencionalmente usando aditivos aceptables tales como agentes aglutinantes, agentes de relleno, lubricantes, agentes desintegrantes o agentes humectantes. Las tabletas pueden estar opcionalmente «recubiertas» de una manera conocida por los expertos en la materia utilizando azúcares, películas o recubrimientos entéricos.

De manera alternativa, se pueden implementar otros sistemas de administración, tales como preparaciones en gelatina blanda o cápsulas a base de gelatina o formulaciones preparadas por nanotecnología, tales como nanodispersiones, nanoemulsiones o nanoencapsulaciones.

La composición según la invención puede contener además uno o más aditivos tales como colorantes, pigmentos, sabores, aromas, etc.

Según una realización particular, la composición se presenta en forma de cápsulas, que definen un volumen dado donde está contenida la composición. La cápsula se descompone en el aparato digestivo para liberar los ingredientes activos y permitir su asimilación por parte del organismo.

De una manera conocida por los expertos en la materia, la distribución en este tipo de envase es un acuerdo entre:

- un número limitado de dosis, para garantizar un buen cumplimiento del tratamiento;
- un volumen de dosis adecuado, permitiendo la formulación de todos los ingredientes y una fácil ingestión.

En el presente caso, una composición según la invención se presenta preferentemente en forma de una o más cápsulas, ventajosamente 2 cápsulas. Por lo tanto, estas cápsulas se pueden tomar con un poco de agua al principio o en el medio de la comida principal. Preferentemente, una composición según la invención se administra de manera cotidiana o diaria, por ejemplo, una vez al día.

En este contexto, los aditivos convencionales son:

- glicerol, por ejemplo, monoestearato de glicerol; y/o
- aceite de soja; y/o
- cera de abejas; y/o
- lecitina de soja.

Estos aditivos se añaden adecuadamente a una composición según la invención debido a su capacidad para mejorar, por ejemplo, las propiedades de flujo o la homogeneización de la misma.

Además, y de una manera conocida por los expertos en la materia, la túnica de las cápsulas se puede preparar a partir de los siguientes ingredientes:

- gelatina; y/o
- óxido de hierro rojo; y/o
- óxido de hierro negro; y/o
- sorbitol; y/o
- glicerol.

En el contexto de la presente invención, se ha observado que la actividad anti-VEGF del resveratrol puede mejorarse, tanto a nivel de la inhibición de la expresión de los receptores como de su fosforilación, por la presencia de otros ingredientes, en este caso vitaminas, oligoelementos, carotenoides y ácidos grasos omega 3, no conocidos por esta propiedad. Notablemente, este efecto es dependiente de la dosis.

Por lo tanto, la composición según la invención es de interés obvio para su uso en el tratamiento de patologías oculares asociadas con la sobreexpresión o sobreproducción de la vía de VEGF / VEGFR (receptores de VEGF), tal como la DMRE, en particular, exudativa, oclusión venosa retiniana, edema macular, edema macular diabético, miopía, retinopatía diabética, glaucoma neovascular o neovascularización corneal.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición como se ha definido anteriormente para su uso en:

- el mantenimiento o mejora de la salud ocular; y/o
- la prevención de enfermedades oculares; y/o
- la modulación de la expresión y/o la actividad de los receptores de VEGF (VEGFR) de las células oculares, tal como las células retinianas o del segmento anterior (corneales).

5 Aunque se conocía el efecto del resveratrol como agente anti-VEGF en las células retinianas, su uso en células sanas dio razones para temer un efecto comparable, posiblemente perjudicial para la salud ocular (Pournaras y col., Progress in Retinal and Eye Research 27 (2008) 284-330). Sin embargo, en el contexto de la presente solicitud, se ha demostrado que una composición según la invención que comprende resveratrol no solo tenía un efecto anti-VEGF
10 en las células patológicas sino, al contrario de lo que esperaban los expertos en la materia, un efecto no perjudicial o incluso beneficioso sobre las células no afectadas.

15 Por lo tanto, y en particular, una composición según la invención puede administrarse ventajosamente a un sujeto que presenta al menos algunos de los síntomas de las patologías enumeradas anteriormente solamente al nivel de un ojo. De manera inesperada, la composición según la invención no solo hace posible tratar el ojo enfermo sino que no presenta ningún riesgo para el ojo no afectado o incluso hace posible asegurar o prolongar su buena salud.

20 Por lo tanto, la invención se refiere preferentemente a la composición según la invención para los usos mencionados anteriormente, caracterizada por que se usa en un sujeto que padece síntomas de la patología solo al nivel de un ojo, un sujeto sano o un sujeto joven en riesgo.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para mantener y/o mejorar la salud ocular en un sujeto, que consiste en administrar por vía oral una composición según la invención.

25 En el contexto de la invención, los términos «sujeto» y «paciente» se pueden usar indistintamente.

Ventajosamente, el sujeto es un sujeto sano cuyo examen oftalmológico no revela ninguno de los signos característicos de patologías oculares, en particular, MRE o DMRE. Aún más ventajosamente, se trata de un sujeto considerado «joven», es decir, menor de 50 años o incluso menor de 45 años. Según una realización particular, se trata de un
30 sujeto joven considerado «en riesgo», es decir, que tiene características o antecedentes asociados con un mayor riesgo de desarrollar una patología ocular, en particular, una MRE o una DMRE. Los factores de riesgo identificados hoy son en particular:

- fumador;
- 35 - riesgo genético hereditario;
- hipertensión arterial;
- obesidad;
- cirugía por cataratas;
- miopía;
- 40 - diabetes.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para prevenir las enfermedades oculares en un sujeto, que consiste en administrar por vía oral una composición según la invención.

45 Ventajosamente, las enfermedades oculares objetivo son enfermedades relacionadas con la edad, en particular, lesiones retinianas, y aún más específicamente patologías retinianas neovasculares, como la DMRE exudativa.

Preferentemente, el sujeto es un sujeto sano como se ha definido anteriormente o un sujeto que sufre de algunos de estos signos solo al nivel de un ojo.

50 Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para modular la expresión y/o actividad de los receptores VEGFR de las células oculares en un sujeto, que consiste en administrar por vía oral una composición según la invención. Como se demostró en la presente solicitud, la modulación corresponde a una inhibición en presencia de células enfermas, especialmente en el contexto de lesiones retinianas, mientras que corresponde a la preservación o incluso a una estimulación o activación en presencia de células sanas. Según una realización particular,
55 el sujeto es un sujeto que padece una patología oftálmica, en particular, neovascular, por ejemplo, DMRE (ventajosamente exudativa), oclusión venosa retiniana, edema macular, edema macular diabético, miopía, retinopatía diabética, glaucoma neovascular o neovascularización corneal.

60 Según una realización preferida, la composición que comprende resveratrol según la invención es una formulación de tipo AREDS que asocia otros agentes activos, como se ha descrito anteriormente.

65 Como ya se indicó, según los estudios realizados por el solicitante, una composición según la invención puede favorecer el mantenimiento saludable de células retinianas sanas, al tiempo que ayuda a eliminar las células retinianas patológicas. Por lo tanto, una composición de este tipo puede recomendarse en el caso de pacientes que padecen una patología oftálmica, en particular, neovascular, como se ha enumerado anteriormente o que padecen de dicha

patología en un solo ojo.

Además de este efecto beneficioso en el caso de una patología detectable o declarada, se puede utilizar una composición según la invención para mantener o estimular la expresión y/o la actividad (fosforilación) de los receptores de VEGF (VEGFR) de las células oculares, especialmente retinianas, sanas. Esto resulta en una buena neovascularización y, por lo tanto, un buen riego sanguíneo con una mayor ingesta de elementos nutritivos esenciales para estas células, con el fin de mantenerlas saludables y prevenir enfermedades, en particular, las relacionadas con la edad.

Por lo tanto, una población objetivo consiste en sujetos cuyo examen oftalmológico no revela ninguno de los signos característicos de una patología ocular neovascular. Como ya se dijo, pueden ser individuos considerados «jóvenes», es decir, menores de 50 años o incluso menores de 45 años. En particular, se puede tratar de individuos considerados «en riesgo», que tienen al menos una de las siguientes características:

- fumador;
- riesgo genético hereditario;
- hipertensión arterial;
- obesidad;
- cirugía por cataratas;
- miopía;
- diabetes.

REALIZACIONES EJEMPLARES DE LA INVENCION

La invención y sus correspondientes ventajas resultarán más evidentes a partir de las siguientes figuras y ejemplos que se dan para ilustrar la invención y no de manera limitativa.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 compara, en células retinianas no diferenciadas (patológicas) incubadas (A) en presencia de una composición según la invención (fórmula A) o (B) en presencia de una composición similar a la de la invención pero sin resveratrol (fórmula B), la expresión de los receptores VEGFR (VEGFR1 y VEGFR2) y su estado de fosforilación (p-VEGF2 Y1054 e Y951), así como VEGF, mediante inmunotransferencia (imagen) y normalización con la ayuda de la β -actina (diagrama).

La figura 2 compara, en células retinianas diferenciadas (sanas) incubadas (A) en presencia de una composición según la invención (fórmula A) o (B) en presencia de una composición similar a la de la invención pero sin resveratrol (fórmula B), la expresión de los receptores VEGFR (VEGFR1 y VEGFR2) y su estado de fosforilación (p-VEGF2 Y1054 e Y951), así como VEGF, mediante inmunotransferencia (imagen) y normalización con la ayuda de la β -actina (diagrama).

La figura 3 compara por inmunotransferencia (A) y en forma de diagrama después de la normalización con ayuda de la β -actina (B), la expresión de los receptores VEGFR (VEGFR1 y VEGFR2) y su estado de fosforilación (p-VEGF2 Y951) en el ojo de ratón inyectado o no (Co) con LPS (LPS), cuando estos se tratan con una composición según la invención (A), resveratrol solo (R) o una composición sin resveratrol (B).

La figura 4 compara por inmunotransferencia (A) y en forma de diagrama después de la normalización con ayuda de la β -actina (B), la expresión de los receptores VEGFR (VEGFR1 y VEGFR2) y su estado de fosforilación (p-VEGF2 Y951) en el ojo de ratón controlado (Co) o inyectado con LPS, pero en el ojo contralateral (LPS) cuando estos se tratan con una composición según la invención (A), resveratrol solo (R) o una composición sin resveratrol (B).

I/ Composición según la invención

I-1/ Fórmula de la composición (A)

Tabla 1: fórmula de una composición según la invención (A)

Ingrediente	Cantidad (mg) / día
Vitamina C	240
Vitamina E	30
Zinc	12,5

(continuación)

Ingrediente	Cantidad (mg) / día
Cobre	1
Luteína	10
Zeaxantina	2
Aceite de pescado*	950
incluido DHA	190
incluido EPA	380
Resveratrol	30
*Aceite de pescado que comprende el 70 % en peso de ácido graso omega 3, incluidos EPA y DHA.	

I-2/ Envase de la composición en forma de cápsulas.

5 Las cantidades presentadas en la tabla 1 corresponden a una dosis diaria. En la práctica, la composición según la invención se envasa en forma de 2 cápsulas.

10 Para cada cápsula, se agrega a la mezcla maestra:

- monoestearato de glicerol;
- cera de abejas;
- lecitina de soja.

15 La túnica de una cápsula tiene la siguiente composición:

- gelatina bovina
- óxido de hierro rojo
- óxido de hierro negro.

20 Luego, las cápsulas se recubren con una capa de PVC / PVDC y una película de aluminio. De manera alternativa, se pueden envasar en un pastillero.

25 Se sugiere que estas dos cápsulas se tomen con un poco de agua al principio o en el medio de la comida principal.

II/ Estudio *in vitro* de la composición según la invención (fórmula A):II-1/ Preparación de soluciones con diferentes concentraciones de resveratrol

30 La solución madre se prepara en DMSO (dimetilsulfóxido) a razón de 0,115 g de la fórmula A en 1 ml de DMSO, lo que corresponde a 10 mM en resveratrol.

35 Las soluciones a 1,5, 10 y 20 μ M en resveratrol equivalente, indicadas como A1, A5, A10 y A20, respectivamente, se preparan a partir de esta solución madre. Las diluciones se llevan a cabo en un medio de cultivo compuesto por DMEM/F12 + STF al 1 % (suero de ternera fetal sin rojo de fenol).

II-2/ Efecto de la composición según la invención en células patológicasA/ Protocolo:

40 - Células estudiadas: cultivo de células ARPE-19 (ATCC® CRL-2302™) («epitelio pigmentario de la retina humana») no diferenciadas.

45 Estas células pueden asimilarse con células retinianas afectadas o patológicas.

- Protocolo experimental:

a) Cultivo celular:

50 Las células se mantuvieron a 37 °C, y en presencia de CO₂ al 5 % en un medio de DMEM/F12 (GI-BCO; 31331),

suplementado con FBS al 10 % (Lonza) y 15 mM de HEPES (pH 7,4; GIBCO).

b) *Incubación entre las composiciones (de fórmula A o B) y las células:*

5 1,5, 10 o 20µM. Los 10 µM del resveratrol correspondiente a 0,115 mg / ml de la fórmula A en DMEM/F12 + FBS al 1 % sin rojo de fenol

Los 10 µM equivalentes de la fórmula B corresponden igualmente a 0,115 mg / ml de la fórmula B en DMEM/F12 + FBS al 1 % sin rojo de fenol

10 El día antes del tratamiento, el medio se retiró y se reemplazó con DMEM/F12 sin rojo de fenol (GIBCO; 21041), complementado con FBS al 1% (Lonza) y 15 mM de HEPES (pH 7,4; GIBCO). Después de 24 h, las células se trataron durante 24 horas con las diversas fórmulas (Fórmula A, Fórmula B y resveratrol) en medio de DMEM/F12 sin rojo de fenol (GIBCO; 21041), complementado con FBS al 1 % (Lonza) y 15 mM de HEPES (pH 7,4; GIBCO).

15 c) *Inmunotransferencia:*

Después de 24 horas de estimulación, se retiraron los medios, se lavaron las células con PBS 1X y luego se rasparon en PBS 1x. Las células se centrifugaron y el sedimento se volvió a suspender en tampón RIPA complementado con un cóctel de inhibidores de proteasa (Roche) e inhibidores de fosfatasa. Las células se lisaron en hielo durante 30 minutos y luego se centrifugaron. La concentración proteica se determinó mediante un kit de cuantificación de proteínas (kit de Lowry, biorad). Se mezclaron 45 µg de proteínas con un volumen igual de tampón Laemmli 5x concentrado, se desnaturalizaron y luego se cargaron en un gel de acrilamida. Después de la electroforesis, las proteínas se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa (Amersham). Las transferencias se bloquearon con leche al 5 % + PBS-T al 0,1 % durante 1 hora a temperatura ambiente. Después del bloqueo, las membranas se incubaron con anticuerpos primarios de señalización celular (VEGFR-1, VEGFR-2 (55B11) o receptor 2 fosfo-VEGF (Tyr951) (15D2)) o Abcam (anticuerpo anti-VEGF [VG-1]). Las membranas se lavaron 3 veces con PBS-T al 0,1 % y luego se incubaron con los correspondientes anticuerpos conjugados con HRP durante 1 hora a temperatura ambiente. Las membranas se lavaron de nuevo 3 veces en PBS-T al 0,1 % y la señal se detectó utilizando ECL (Tebu bio). Las imágenes se registraron con el sistema de imágenes ChemiDoc y se analizaron con el software Quantity One Software (Bio-rad).

d) *Cuantificación del nivel de expresión y actividad de los receptores:*

35 La β-actina también se ha cuantificado para relativizar los niveles de expresión.

e) *Controles:*

40 - Co = muestra de control correspondiente a DMSO (utilizada para la solubilización de las fórmulas) en el medio de cultivo.
- R20 = resveratrol solo a 20 µM diluido en el medio de cultivo (= DMEM/F12 + STF al 1 % (suero de ternera fetal sin rojo de fenol).

45 **B/ Resultados:**

1) Demostración del efecto del resveratrol

50 Para demostrar el efecto del resveratrol en la expresión de los receptores VEGFR, la composición según la invención (fórmula A) se compara con una composición caracterizada por la ausencia de resveratrol, de la fórmula B que figura en la tabla 2 a continuación:

Tabla 2: composición de la fórmula B desprovista de resveratrol

<i>Ingrediente</i>	<i>Cantidad (mg)</i>
Vitamina B1	1,4
Vitamina B2	1,6
Vitamina B3	18
Vitamina B6	2
Vitamina B9	0,2
Vitamina B12	0,001
Vitamina C	60

(continuación)

Ingrediente	Cantidad (mg)
Vitamina E	10
Zinc	7,5
Manganeso	1
Selenio	0,025
Cobre	1
Luteína	10
Zeaxantina	2
Aceite de pescado	400
incluido EPA	160
Glutación	1

5 Las diluciones de esta composición, indicadas como B1, B5, B10 y B20, se llevaron a cabo en condiciones similares a las descritas en el punto II-1: 0,115 g de fórmula B en 1 ml de DMSO y luego diluciones equivalentes en el medio de cultivo.

10 La figura 1 ilustra los resultados obtenidos en células patológicas, tratadas utilizando la composición según la invención (A) o su equivalente sin resveratrol (B).

De esta figura se desprende que en este tipo de células, la presencia de resveratrol provoca una disminución en la expresión de los receptores (VEGFR1 y VEGFR2), así como su fosforilación:

- 15
- la composición según la invención (A) hace posible reprimir la expresión de VEGF y de los receptores de VEGF, y esto de una manera dependiente de la dosis;
 - la fosforilación de los receptores presentes también disminuye de una manera dependiente de la dosis, lo que indica una reducción en la activación de estos receptores.

20 La composición según la invención conduce, por lo tanto, a una reducción cuantitativa pero también cualitativa en la activación de los receptores de VEGF en las células patológicas y, por consiguiente, en la neovascularización.

Dado que la composición sin resveratrol (fórmula B) no permite reducir la expresión de los receptores de VEGF ni su fosforilación (figura 1B), este efecto estaría vinculado a la presencia del resveratrol.

25 2) Demostración de una sinergia en la composición según la invención

El efecto dependiente de la dosis de la composición según la invención en células patológicas se comparó con el de la solución R20, que contenía solo resveratrol a 20 µM.

30 La figura 1A revela que el resveratrol solo permite reducir la expresión de los receptores de VEGF. Sin embargo, este efecto se amplifica en presencia de los otros ingredientes de la composición según la invención (compárese A20 y R20).

35 II-3/ Efecto de la composición según la invención en células sanas

A/ Protocolo:

El protocolo utilizado es el mismo que el descrito en el ejemplo II-2, con la excepción de las células estudiadas:

40 - Células estudiadas: cultivo de células ARPE-19 («epitelio pigmentario de la retina humana») diferenciadas.

- Protocolo para la obtención de células diferenciadas:

45 Las células no diferenciadas se siembran en matraces T75. Las células se mantuvieron a 37 °C, en presencia de CO₂ al 5 % en un medio DMEM/F12 (GI-BCO; 31331), suplementado con FBS al 10 % (Lonza) y 15 mM de HEPES (pH 7,4; GIBCO). Cuando las células llegan a la confluencia, el medio se reemplaza por DMEM/F12 (GIBCO, 31331),

complementado con FBS al 1 % (Lonza) y HEPES (15 mM pH 7.4; GIBCO). Los medios se cambiaron 2 veces por semana durante 8 semanas.

Estas células pueden asimilarse con células retinianas no afectadas o sanas.

B/ Resultados:

1) Demostración de la actividad del resveratrol

La figura 2 ilustra el efecto de la composición según la invención (A) o de su equivalente sin resveratrol (B) en células sanas.

En contraste con lo que se ha observado en células patológicas, la composición según la invención (A) aumenta la expresión de los receptores de VEGF de una manera dependiente de la dosis. Además, la fosforilación de los receptores presentes también aumenta. Por lo tanto, hay un aumento cuantitativo pero también cualitativo en la activación y, en consecuencia, en la neovascularización de las células sanas.

Por otro lado, no se observa ningún efecto con la formulación sin resveratrol (véase la figura 2: compárese la Fig. 2A y 2B).

En la figura 2 se puede ver que este aumento depende de la dosis y es significativo para las concentraciones más altas de resveratrol.

2) Demostración de una sinergia en la composición según la invención

El efecto dependiente de la dosis de la composición según la invención en células sanas se comparó con el de una solución que contiene solo resveratrol a 20 μ M (Fig. 2, R 20): esta revela que el resveratrol solo, en la concentración probada no tiene efecto en las células sanas, al igual que la fórmula sin resveratrol (Fig. 2B).

III/ Efecto de la composición según la invención *in vivo* en ratones

Con el fin de validar los resultados anteriores obtenidos *in vitro* en un modelo celular, se llevaron a cabo experimentos en animales utilizando ratones C57BL/6 como modelo. Para reproducir los síntomas de la DMRE, los ratones (aparte del grupo de ratones de «control») se inyectaron con 0,5 μ g de un extracto de lipopolisacáridos (LPS) en uno de los 2 ojos (ojo derecho).

La DMRE se caracteriza por una inflamación crónica. Los lipopolisacáridos son bien conocidos por inducir una inflamación local, estimulando así la expresión de citoquinas en los tejidos afectados. Si bien la administración de LPS se realiza mediante inyección, y esta se circunscribe al ojo, se espera que el LPS actúe solo localmente, en el ojo inyectado (derecho), y no se difunda a otros tejidos, especialmente en el ojo izquierdo.

Antes de la inyección de LPS y para probar la eficacia de las diversas composiciones, a los ratones se les administró *por vía oral*, una vez al día y durante 15 días, ya sea resveratrol solo (R), la composición A según la invención descrita en la tabla 1 (A) o la composición comparativa B sin resveratrol y que se describe en la tabla 2 (B).

Al final de los tratamientos, se extrajeron las retinas de los ojos de los ratones y se analizaron los niveles de expresión de los receptores de VEGF, VEGF-R1 y VEGF-R2, y de la forma activada (fosforilada en la tirosina 951) de VEGF-R2.

A/ Protocolo:

Ratones C57BL/6 se separaron en 5 grupos:

- 1 grupo de control (Co) recibió solo el vehículo;
- 1 grupo (LPS) recibió una inyección retro-orbital de 0,5 μ g de LPS (*E. Colli*) en el ojo derecho en el día 12;
- 1 grupo (R) recibió, por administración oral, resveratrol solo a una dosis de 35 mg / kg / día durante 15 días, y se administraron 0,5 μ g de LPS en el ojo derecho mediante inyección retro-orbital en el día 12, o sea 72 horas antes del final del experimento;
- 1 grupo (R) recibió, por administración oral, la composición A de la tabla 1 a una dosis de 314,5 mg / kg / día durante 15 días, y se administraron 0,5 μ g de LPS en el ojo derecho mediante inyección retro-orbital en el día 12, o sea 72 horas antes del final del experimento;
- 1 grupo (R) recibió, por administración oral, la composición B de la tabla 2 con una dosis de 314,5 mg / kg / día durante 15 días, y se administraron 0,5 μ g de LPS en el ojo derecho mediante inyección retro-orbital en el día 12, o sea 72 horas antes del final del experimento.

Al final del experimento, los ratones se anestesian y se sacrifican para extraer las retinas del ojo derecho (que se ha

inyectado con LPS y simulan el ojo enfermo) y del ojo izquierdo (que simulan el ojo sano). Luego, las retinas se lisan para estudiar la expresión de las proteínas de la vía del VEGF por inmunotransferencia.

Paralelamente, se extrajeron varios órganos para verificar la no toxicidad de las composiciones probadas.

B/ Resultados:

Los resultados obtenidos para las retinas del ojo derecho (que simulan el ojo afectado) se presentan en la figura 3. Los resultados obtenidos para las retinas del ojo izquierdo (que simulan el ojo sano) se presentan en la figura 4.

1/ Ojo tratado por inyección de LPS (derecho):

En el ojo derecho, se espera que la inyección de LPS provoque una respuesta inflamatoria, en particular, la sobreexpresión de citoquinas y, por lo tanto, la activación de la vía de VEGF, según lo descrito por Nagineni y col. (Aging and Disease, 2014; 5(2): 88-100). Sin embargo, de la figura 3 se desprende que los niveles de expresión de VEGF-R1, VEGF-R2, la presencia de VEGF-R2 en forma fosforilada e incluso el nivel de VEGF son muy bajos en los ratones señalados como LPS, mientras que se esperaba una mayor expresión de estas proteínas (en comparación con el control Co no tratado) debido a la inflamación inducida. Estos resultados tienden a mostrar que un tratamiento con 0,5 µg de LPS (control de LPS de la figura 3) es muy tóxico y no lo soportan muy bien las retinas de los ratones. Por lo tanto, la pequeña cantidad de proteínas se explica por la toxicidad del LPS que causa la muerte celular y, por lo tanto, las células no pueden expresar los receptores de VEGF ni secretar el VEGF.

En contraste, las retinas del ojo derecho de los ratones inyectados con LPS pero que han consumido resveratrol (R), la composición A o la composición B, muestran niveles más altos de proteínas, lo que sugiere que el consumo de estos productos ha permitido, al menos en cierta medida, proteger las células de la retina del efecto tóxico de los LPS.

Además, se observa que la ingesta diaria, durante 15 días, de la composición A causa una disminución significativa en la expresión de los receptores de VEGF, como VEGF-R1, VEGF-R2 y su forma activada fosfo-VEGF-R2 Y951 en comparación con los ratones de control, y más significativamente de lo observado con la composición B sin resveratrol o con resveratrol solo (R). Estos resultados son, por lo tanto, consistentes con lo que se ha observado *in vitro* en la figura 1, que muestra el interés de la composición según la invención para inhibir más eficazmente la vía de activación de los receptores de VEGF en un contexto patológico inflamatorio.

2/ Ojo contralateral no tratado por inyección de LPS (izquierdo):

Los resultados obtenidos con las retinas del ojo izquierdo, que no han estado en contacto con el LPS y que simulan un ojo sano, se muestran en la figura 4.

Los datos obtenidos muestran que el resveratrol solo (R), como se esperaba, tiene el efecto de disminuir la expresión de VEGF-R1 y VEGF-R2. Notablemente, la composición A según la invención permite mantener un nivel de VEGF-R1, VEGF-R2 y la forma fosfo-VEGF-R2 Y951 activada, comparable a los ratones de control (Co). El efecto es menor para la composición B sin resveratrol. En otras palabras, y como se observa *in vitro* (figura 2), la combinación del resveratrol y las vitaminas, oligoelementos, carotenoides y ácidos grasos omega 3 de la composición según la invención tiene un efecto sinérgico en comparación con el resveratrol solo y la composición B.

A partir de los resultados anteriores, la composición A puede disminuir la vía de activación del VEGF-R en las células retinianas enfermas, pero también es capaz de mantener un nivel normal de funcionamiento de esta vía en las retinas normales, lo cual es esencial para mantener un flujo sanguíneo suficiente hacia la retina y prevenir procedimientos degenerativos.

Por lo tanto, y a diferencia del resveratrol solo, la composición A puede administrarse ventajosamente a sujetos de los cuales solo uno de los dos ojos está afectado, con un beneficio para el ojo afectado sin afectar el ojo sano.

CONCLUSIONES:

De manera sorprendente y por primera vez en el campo de la oftalmología, en relación con las células retinianas, se ha demostrado que una composición según la invención, que contiene resveratrol en una cantidad superior a 20 mg, tiene una acción diferencial a nivel de los receptores de VEGFR necesarios para la neovascularización, en función del tipo de células: supresión en las células patológicas y sin represión o incluso un efecto inverso en las células sanas.

Por lo tanto, el resveratrol en el contexto de una composición según la invención permitiría restablecer un equilibrio en las células «deficientes», pero no se modificaría de ninguna manera, e incluso haría posible «mantener en forma» las células sanas mediante el suministro adicional de elementos esenciales aportados por la circulación sanguínea.

De manera similar, en pacientes en riesgo, la administración de la composición A permitiría prevenir la aparición de los síntomas, haciendo posible tratar las primeras «anomalías» mientras se preserva el potencial de salud en la

expectativa de esta aparición de anomalías. De hecho, las células retinianas seguirán recibiendo el suministro de oxígeno, nutrientes y vitaminas requeridos por el torrente sanguíneo fisiológico mantenido por un nivel fisiológico de VEGF, que no se reducirá como podría ser el caso con el resveratrol solo.

REIVINDICACIONES

1. Composición oftálmica nutracéutica que comprende:
- 5 - vitaminas;
- oligoelementos;
- carotenoides;
- ácidos grasos omega 3; y
- resveratrol en una cantidad superior a 20 mg;
- 10 donde dicha composición no comprende azafrán.
2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada porque** comprende una cantidad mayor o igual a 30 mg de resveratrol, ventajosamente superior a 30 mg, y aún más ventajosamente mayor o igual a 50 mg.
- 15 3. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque**:
- las vitaminas, solas o en combinación, se seleccionan del grupo que comprende la vitamina C y la vitamina E;
- los oligoelementos, solos o en combinación, se seleccionan del grupo que comprende el zinc y el cobre;
20 - los carotenoides, solos o en combinación, se seleccionan del grupo que comprende la zeaxantina y la luteína;
- los ácidos grasos omega 3, solos o en combinación, provienen del aceite de pescado y se seleccionan ventajosamente del grupo que comprende el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA).
- 25 4. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** comprende:
- vitamina C;
- vitamina E;
- zinc;
- cobre;
30 - luteína;
- zeaxantina;
- ácidos grasos omega 3 provenientes del aceite de pescado, en particular, EPA y DHA.
- 35 5. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** comprende:
- de 50 mg a 500 mg de vitamina C, ventajosamente 240 mg o 120 mg;
- de 10 mg a 500 mg de vitamina E, ventajosamente 30 mg;
- de 5 mg a 100 mg de zinc, ventajosamente 12,5 mg;
- de 0,2 mg a 10 mg de cobre, ventajosamente 1 mg;
40 - de 2 mg a 50 mg de luteína, ventajosamente 10 mg;
- de 0,5 mg a 10 mg de zeaxantina, ventajosamente 2 mg;
- de 100 mg a 1000 mg de EPA, ventajosamente 380 mg o 172 mg;
- de 100 mg a 1000 mg de DHA, ventajosamente 190 mg o 366 mg.
- 45 6. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso como complemento dietético en oftalmología.
7. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento de patologías oculares asociadas con una sobreexpresión de la vía de VEGF, ventajosamente con una sobreproducción de los receptores VEGFR.
- 50 8. Composición para su uso según la reivindicación 7, **caracterizada porque** la patología ocular se selecciona del siguiente grupo: DMRE exudativa, oclusión venosa retiniana, edema macular, edema macular diabético, miopía, retinopatía diabética, glaucoma neovascular o neovascularización corneal.
- 55 9. Composición para su uso según la reivindicación 7 u 8, **caracterizada porque** se administra a un sujeto que padece síntomas de la patología únicamente en un ojo.
- 60 10. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en:
- el mantenimiento o mejora de la salud ocular; y/o
- la prevención de enfermedades oculares; y/o
- la modulación de la expresión y/o la actividad de los receptores VEGFR de las células oculares.
- 65 11. Composición para su uso según la reivindicación 10, **caracterizada porque** se usa en un sujeto sano, ventajosamente en un sujeto joven en riesgo.

12. Composición para su uso según una de las reivindicaciones 6 a 11, **caracterizada porque** la composición se administra por vía oral.

5 13. Composición para su uso según una de las reivindicaciones 6 a 12, **caracterizada porque** la composición se administra diariamente.

14. Composición para su uso según una de las reivindicaciones 6 a 13, **caracterizada porque** la composición se presenta en forma de una o más cápsulas, ventajosamente 2 cápsulas.

10

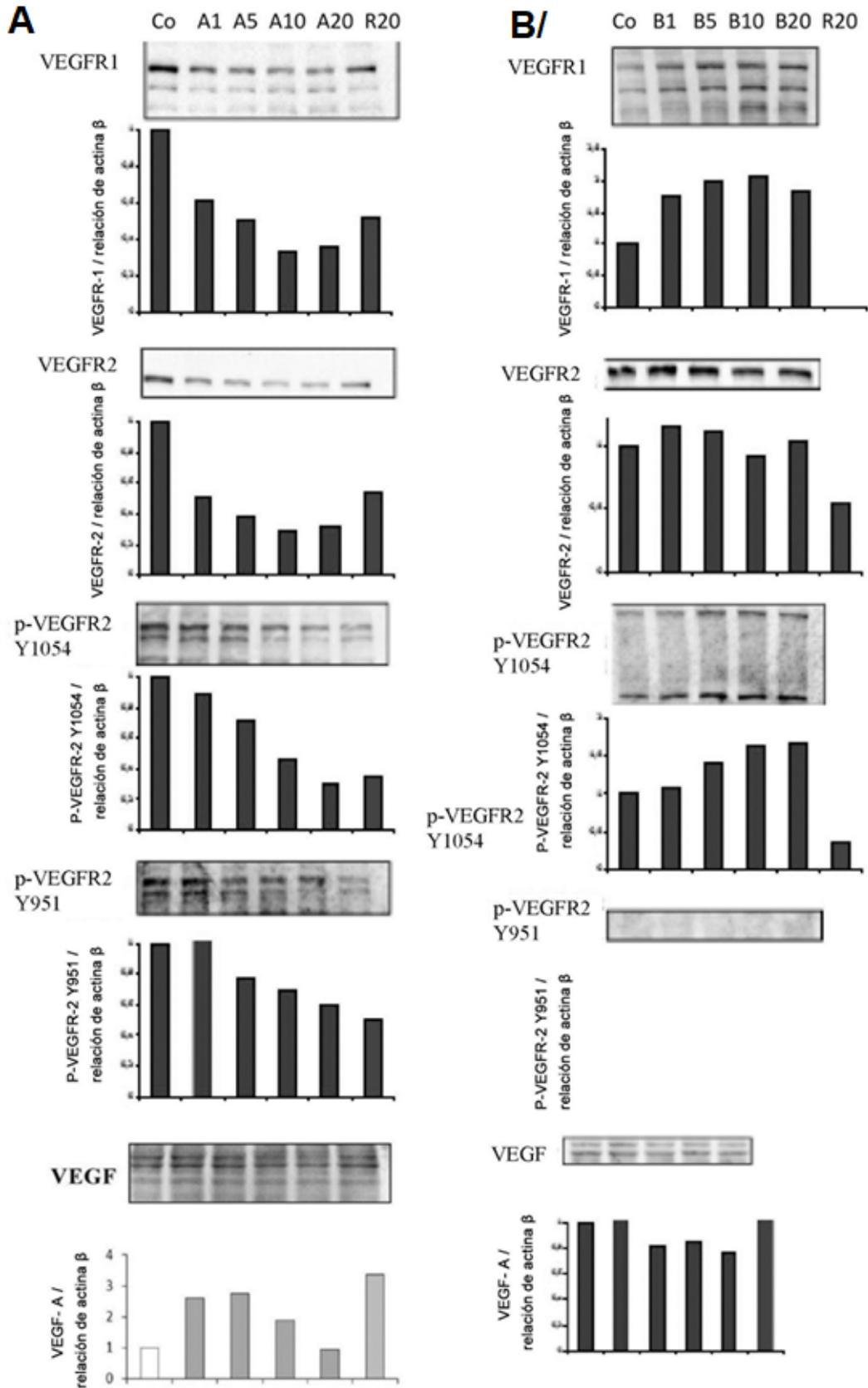


Figura 1

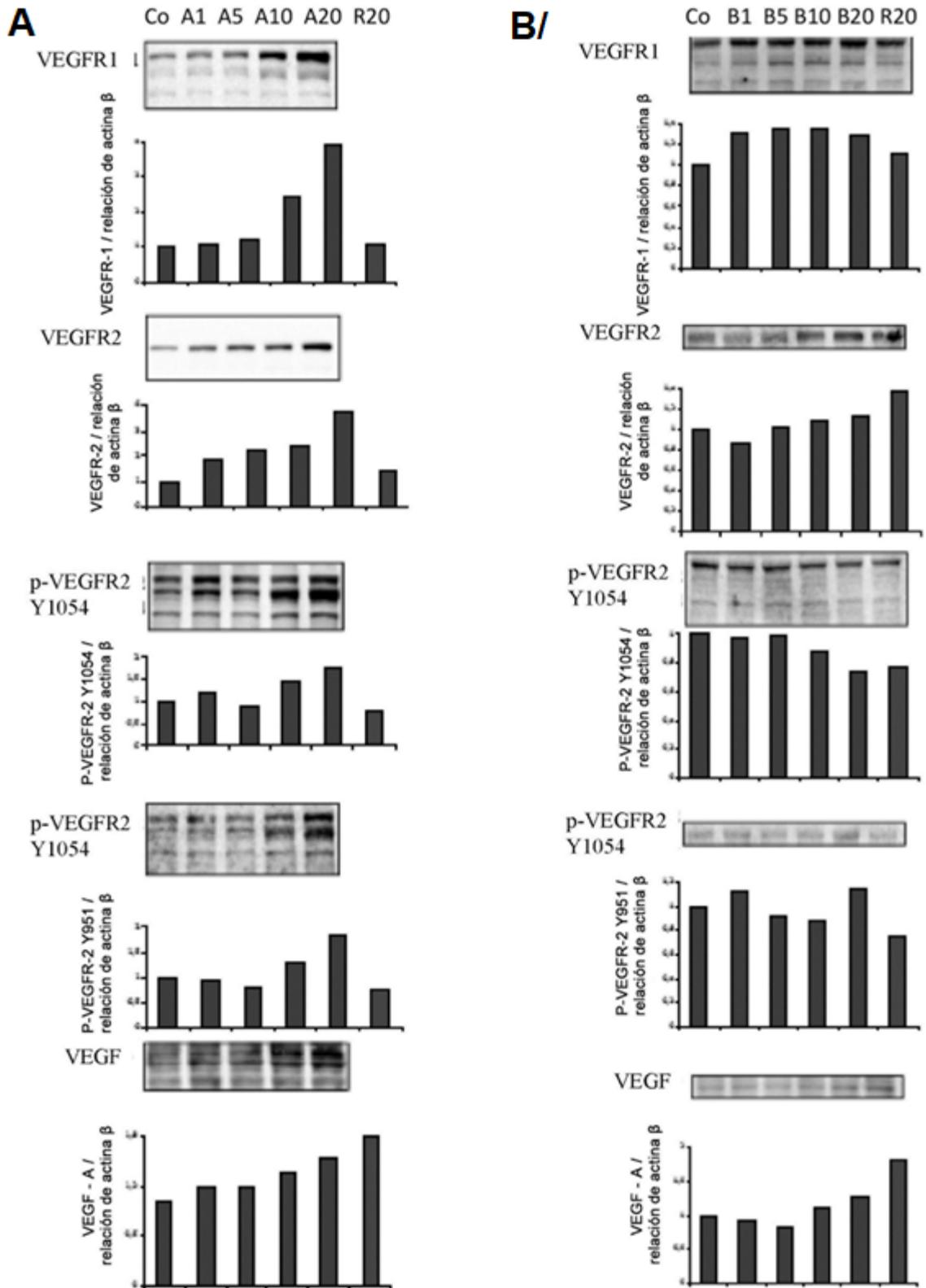


Figura 2

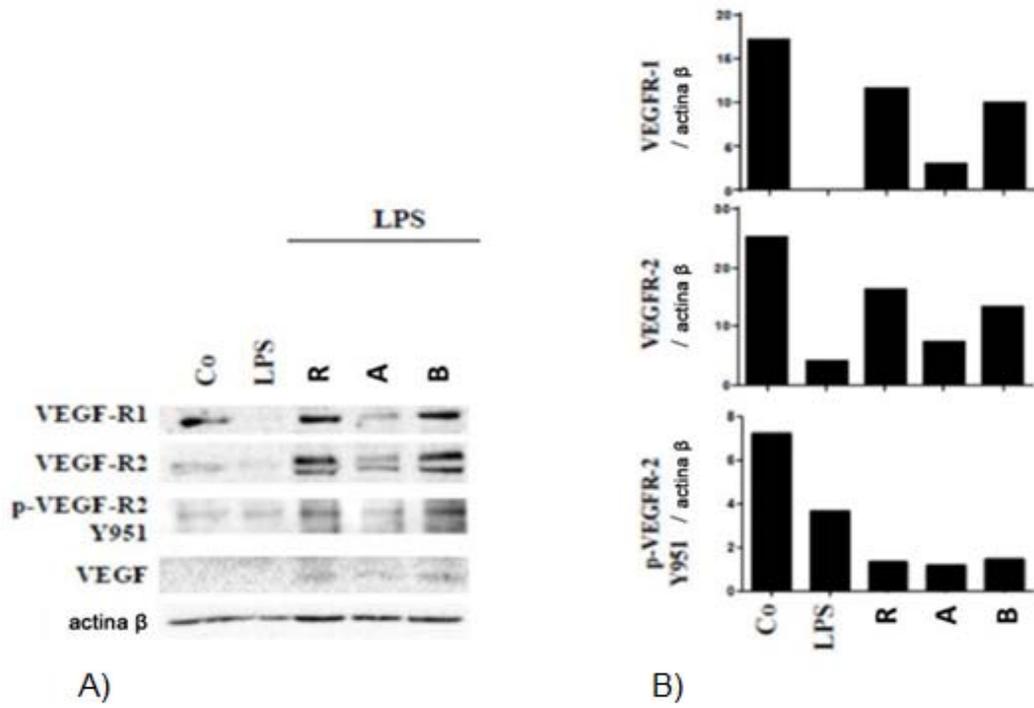


Figura 3

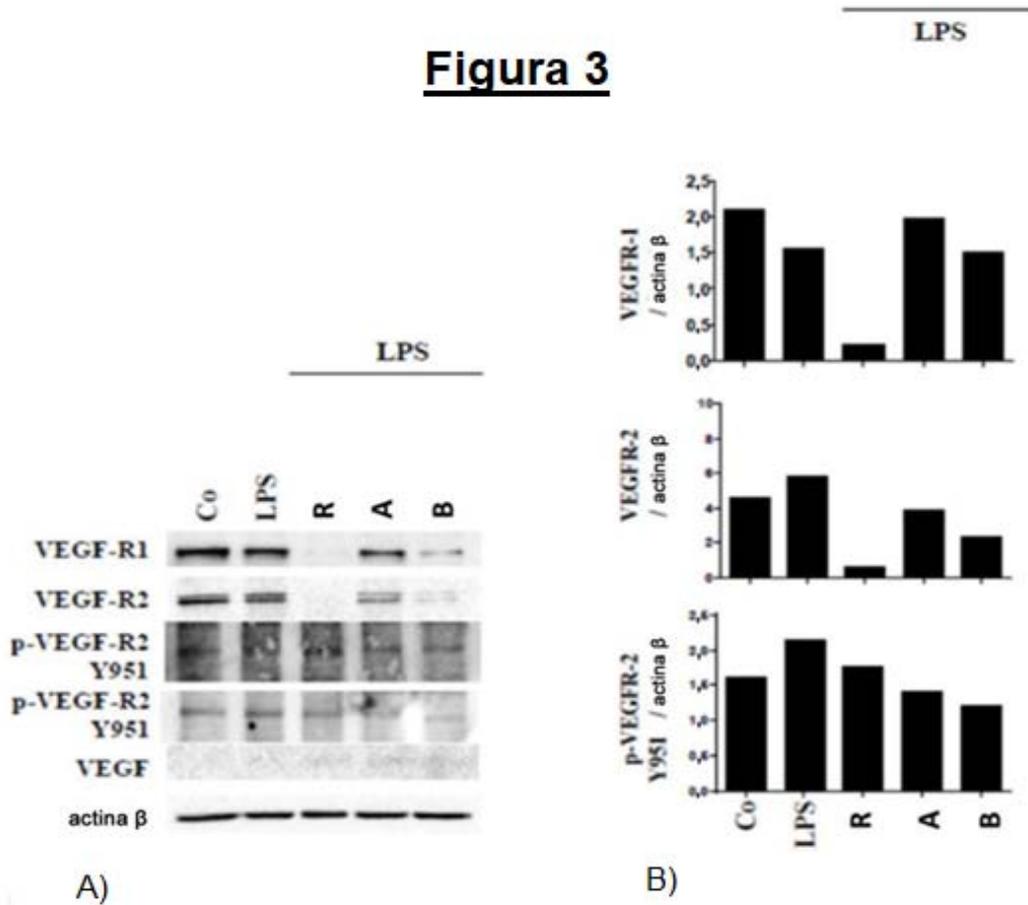


Figura 4