

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 735 642**

21 Número de solicitud: 201800152

51 Int. Cl.:

A61K 36/45 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 31/4415 (2006.01)

A61K 33/32 (2006.01)

A61K 31/202 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

19.06.2018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

19.12.2019

71 Solicitantes:

OCUPHARM DIAGNOSTICS, SL (100.0%)
C/ Francisco Silvela, 88, 7º B
28002 Madrid ES

72 Inventor/es:

PINTOR JUST, Jesús Jerónimo;
CARRACEDO RODRÍGUEZ, Juan Gonzalo y
COLLIGRIS, Basilio

74 Agente/Representante:

PERAL CERDÁ, David

54 Título: **Producto alimenticio para la hipertensión ocular y el glaucoma**

57 Resumen:

La presente invención describe el uso combinado de la melatonina, el extracto de arándano, la piridoxina, el sulfato de manganeso y el aceite de pescado para la elaboración de un complemento alimenticio como profilaxis y/o como coadyuvante al tratamiento de las patologías oculares que ocurren con un incremento de la presión intraocular como por ejemplo el glaucoma. La invención describe una formulación combinada de los mencionados compuestos en diferentes cantidades. En la presente invención se reivindica igualmente el uso combinado de la melatonina el extracto de arándano, la piridoxina, el sulfato de manganeso y el aceite de pescado para la preparación de un complemento alimenticio destinada al tratamiento profiláctico y como coadyuvante de la hipertensión ocular glaucomatosa o para aquellas enfermedades caracterizadas por un aumento en la presión intraocular. Dicho complemento alimenticio se administra preferentemente por vías oral en forma de comprimidos, cápsulas, píldoras, tabletas, trociscos, pastillas, fundidos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, sopas, yogures, cremas o bebidas.

ES 2 735 642 A1

DESCRIPCIÓN

Producto alimenticio para la hipertensión ocular y el glaucoma.

5 Sector de la técnica

La presente invención se refiere a la obtención y aplicación de unos complementos alimenticios combinando diversos compuestos, incluyendo extractos vegetales, con una perspectiva de profilaxis y/o como coadyuvante al tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma. Estas composiciones se llevarán a cabo principalmente en forma de comprimidos, cápsulas, píldoras, tabletas, trociscos, pastillas, fundidos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, sopas, yogures, cremas o bebidas, como método profiláctico y/o como coadyuvante para el tratamiento de patologías que suceden con incrementos de la presión intraocular tales como el glaucoma.

15

Estado de la técnica

El glaucoma es una patología caracterizada por la pérdida del campo visual asociada al daño en el nervio óptico y la retina, en la que se puede llegar hasta una pérdida total de la visión. Es una enfermedad progresiva que provoca daños permanentes a la papila, el nervio óptico y al campo óptico (Casson RJ, Chidlow G, Wood JP, Crowston JG, Goldberg I. Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts. Clin Experiment Ophthalmol. 40(4), 341-9 (2012)).

20

La hipertensión ocular es una situación fisiológica anómala relacionada con la aparición de patologías oculares como el glaucoma. La relación existente entre la hipertensión ocular y la patología glaucomatosa es bien conocida desde hace muchos años. Incluso hoy en día se sigue considerando la hipertensión ocular como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de esta enfermedad (Majsterek I, Malinowska K, Stanczyk M, Kowalski M, Blaszczyk J, Kurowska AK, Kaminska A, Szaflik J, Szaflik JP. Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of primary open-angle glaucoma. Experimental and molecular pathology. 90(2), 231 -7 (2011)).

30

El glaucoma se ha asociado también de modo frecuente a factores metabólicos como son los marcadores plasmáticos de estrés oxidativo, tales como malondialdehído (MDA) y conjugado dieno (CD) así como la reducción del estado antioxidante total (TAS). Esto indica que el estrés oxidativo es un factor importante en la patogénesis del glaucoma (Chang D, Sha Q, Zhang X, Liu P, Rong S, Han T, Liu P, Pan H. The evaluation of the oxidative stress parameters in patients with primary angle-closure glaucoma. PLoS One. 6(11), e27218 (2011); Majsterek I, Malinowska K, Stanczyk M, Kowalski M, Blaszczyk J, Kurowska AK, Kaminska A, Szaflik J, Szaflik JP. Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of primary open-angle glaucoma. Experimental and molecular pathology. 90(2), 231-7 (2011)). Igualmente se ha podido demostrar que la muerte de las células ganglionares de la retina, típica de la hipertensión ocular y el glaucoma, se debe a que en muchos casos el exceso de presión intraocular impide una irrigación adecuada de esa zona del ojo. Por consiguiente, a la hora de abordar un tratamiento para la hipertensión ocular y la patología glaucomatosa deben tenerse muy en cuenta la reducción de la presión intraocular, la disminución de los radicales libres, la protección del sistema nervioso y el mantenimiento adecuado de la irrigación en la retina.

45

La melatonina es una sustancia secretada al torrente sanguíneo, principalmente por la glándula pineal y por diversas estructuras oculares. La producción de melatonina en el ojo tiene una marcada función local, con varias funciones entre las que destacan la protección frente al estrés oxidativo y la reducción de la presión intraocular (Tan DX, Manchester LC, Hardeland R, Lopez-Burillo S, Mayo JC, Sainz RM, Reiter RJ. Melatonin: a hormone, a tissue factor, an

50

autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin. *J Pineal Res.* 34(1), 75-8 (2003); Osborne NN. Serotonin and melatonin in the iris/ciliary processes and their involvement in intraocular pressure. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 54 Suppl: 57-64 (1994)).

5 La vitamina B6 (piridoxina) es una molécula que participa como cofactor en más de 140 reacciones metabólicas distintas. Es necesaria, entre otras cosas, para la síntesis de varios neurotransmisores y para la formación de la vaina de mielina que envuelve los axones de las células nerviosas. En el sistema nervioso, la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa dependiente de la vitamina B6, cataliza la síntesis de dos neurotransmisores principales: la serotonina del aminoácido triptófano y la dopamina de la L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-Dopa).
10 Otros neurotransmisores, como glicina, D-serina, glutamato, histamina y ácido γ -aminobutírico (GABA), también se sintetizan en reacciones catalizadas por enzimas dependientes de la vitamina B6 (Hellmann H. Mooney S. *Vitamin B6: A Molecule for Human Health? Molecules* 2010, 15, 442-459).

15 Las antocianinas de los arándanos controlan de manera eficaz los niveles elevados de endotelina 1 que presentan los pacientes con glaucoma. De este modo estos compuestos mejoran el flujo sanguíneo ocular y realizan además una reducción de la presión infraocular (Ohguro H, Ohguro I, Yagi S. *Effects of black currant anthocyanins on intraocular pressure in healthy volunteers and patients with glaucoma. J Ocul Pharmacol Ther.* 2013 29(1):61-67 (2013)). Las antocianinas del arándano producen una mejora en la función endotelial porque inhiben la enzima NADPH oxidasa que en condiciones normales hace desaparecer al óxido nítrico (NO). Al estar más disponible el NO la dilatación de los vasos sanguíneos aumenta facilitando el flujo sanguíneo.

25 El manganeso es un metal que se presenta en concentraciones inferiores a las normales en los pacientes que presentan glaucoma. Su acción probablemente se debe a su carencia y su influencia sobre la superóxido dismutasa 2 (SOD-2). La SOD-2 es un enzima que lleva manganeso en su estructura para un perfecto funcionamiento. La carencia de Mn^{2+} hace que este enzima no funcione bien y de este no se pueden neutralizar los iones superóxido en el interior de las mitocondrias. Los últimos avances apuntan a que la destrucción de las mitocondrias de las células ganglionares de la retina son probablemente uno de los puntos de inicio de la muerte de estas células de la retina (Lin SC, Singh K, Lin SC. *Association between body levels of trace metals and glaucoma prevalence. JAMA Ophthalmol.* 133(10): 1144-1150 (2015)).
30
35

Explicación de la invención

40 La presente invención se refiere a la obtención y aplicación de un complemento alimenticio obtenido por combinación de varios compuestos y extractos de origen vegetal mezclados en diferentes proporciones solos o en combinación con otros productos, para la preparación de complementos alimenticios con uso especialmente ocular.

45 La presente invención describe la manera de obtener unos complementos alimenticios, así como las aplicaciones de los mismos en aspectos como la hipertensión ocular, los problemas del sistema nervioso retiniano, así como aquellos problemas vasculares, muchos de ellos, aunque no todos ellos asociados necesariamente a la patología glaucomatosa.

50 Las composiciones que conforman los complementos alimenticios se pueden hacer en una amplia variedad de tipos de productos que incluyen, pero no se limitan a: comprimidos, cápsulas, píldoras, tabletas, trociscos, pastillas, fundidos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, sopas, yogures, cremas o bebidas. Las formas de dosificación unitaria sólidas pueden ser una cápsula o comprimido que puede ser del tipo de gelatina de cubierta dura o blanda ordinaria que contiene, por ejemplo, bicarbonato, glucosa, fructosa, galactosa o

5 maltosa, y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fructosa, galactosa o maltosa, y almidón de maíz. Los excipientes adecuados para usar en formas de dosificación líquidas orales incluyen diluyentes tales como el agua u otros emulsionantes farmacéuticamente aceptables como la vaselina, glicerina, carbómeros, u otros agentes emulsionantes o coadyuvantes farmacéuticos. Se incluye el uso de aceites que pueden usarse en las formulaciones parenterales de esta invención, como son los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético; por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceites ricos en omega 3 y omega 6, vaselina, glicerina y aceite mineral.

10 Las composiciones tópicas útiles en la presente invención se pueden formular como soluciones. Si bien prefiere que la solución sea acuosa, en ciertos casos, la composición puede, además de, o en lugar de agua, incluir disolventes orgánicos aceptables. Ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen: propilenglicol, polietilenglicol (200-600), polipropilenglicol (425-2025), glicerol, 1, 2,4-butanotriol, ésteres de sorbitol, 1, 2,6-hexanotriol, etanol, y mezclas de los mismos además de otros. Uno o más disolventes pueden estar presentes desde proporciones de aproximadamente 50% al 99.99% o de aproximadamente 90% al 99% de un disolvente acuoso u orgánico aceptable.

20 Si bien se prefiere que la composición de la presente invención incluya agua, las composiciones tópicas pueden ser, alternativamente, composiciones que incluyan solventes orgánicos y/o de silicona, aceites, lípidos y ceras anhidras. La composición puede contener una base simple de aceites animales o vegetales o hidrocarburos semisólidos. Una composición de este tipo puede contener de aproximadamente un 2% a un 10% de un emoliente o emolientes más de un 0,1% a 2% de un agente o agentes espesantes. Ejemplos de agentes espesantes incluyen, pero no se limitan a los expuestos en el ICI Handbook 2979-84.

30 Otros materiales útiles pueden estar presentes también en las composiciones en la presente invención. Estos incluyen humectantes, viscosantes, ajustadores de pH, minerales, y conservantes. Ejemplos de tales agentes se enumeran en pp. 2922-23, 2926-28, y 2892 del Manual ICI.

35 Las composiciones de los complementos alimenticios de esta invención contendrán típicamente melatonina en cantidades que oscilan entre 0,1 mg y 2 mg, piridoxina en cantidades que varían entre de 0,5 y 10 mg, extracto de arándano (*Vaccinium myrtillus* L.) entre 1mg y 1000 mg, sulfato de manganeso entre 1 mg y 10 mg, y por último aceite de pescado (10 % EPA, 50 % DHA) entre 1 y 1000 mg.

40 Respecto al modo de acción de cada uno de los componentes de los complementos alimenticios de esta invención cabe recordar que la melatonina tiene una acción secuestradora de los radicales libres, la piridoxina favorece la síntesis de neurotransmisores, el extracto de arándano favorece la circulación sanguínea, el manganeso es un ingrediente esencial de la superóxido dismutasa 2 (SOD-2) encargada también de reducir los radicales libres. Por último, los aceites de pescado ayudan al buen funcionamiento de la retina y favorece la solubilidad de alguno de los ingredientes como la melatonina.

Ejemplos

50 Efecto del complemento alimenticio sobre la presión intraocular

El siguiente ejemplo pretende ilustrar, pero no limitar de ninguna manera las posibles composiciones útiles de esta invención.

Para este ejemplo se contó con la participación de individuos normotensos (con presión intraocular menor de 21 mmHg) en número de 20 a los cuales se les suministró el complemento alimenticio en forma de comprimido con la siguiente composición (tabla 1):

Melatonina	0,95 mg
Piridoxina clorhidrato	1,823 mg
Extracto de arándano (25%) (Vaccinium myrtillus L.)	200 mg
Sulfato de manganeso	3,125 mg
Aceite de pescado (10 % EPA, 50 % DHA)	200 mg
Espesante (cera de abeja)	15,052 mg

5 Tabla 1: composición del preparado alimenticio

A otro grupo de 10 individuos normotensos se le suministró una dosis fija de 1 mg de melatonina vía oral dado que este compuesto a ciertas dosis puede tener un efecto hipotensor. Por último, se tomaron otros 10 pacientes a los que se les suministró placebo (comprimido con glucosa).

Los tres grupos, los del complemento alimenticio, los tratados con solo melatonina, y los placebos fueron tomados para realizárseles medidas de la presión intraocular (PIO) con la técnica de la tonometría de aire. Los individuos fueron medidos media hora antes de tomar sus tratamientos, inmediatamente después de tomar los mismos, a la hora, a las 3 horas y a las 24 y 25 horas posteriores al tratamiento.

Tal y como se ve en la figura 1, los individuos con el placebo apenas alteraron su presión intraocular durante el tiempo de medida. Aquellos que tuvieron el tratamiento con 1 mg de melatonina bajaron su presión apenas 0.5 mm Hg a las 3 horas, sin embargo, los individuos que tomaron el complemento alimenticio claramente redujeron su PIO 2.3 mm Hg a las 3 horas, siendo este valor estadísticamente significativo (**p<0.005) comparado con el efecto de la melatonina y mostrando que sorprendentemente el complemento alimenticio tiene un efecto hipotensor superior al de la melatonina.

25 Efecto del complemento alimenticio sobre la resistencia a los radicales libres en el funcionamiento y producción de glutamato en células de la retina

30 El siguiente ejemplo pretende ilustrar, pero no limitar de ninguna manera las posibles composiciones útiles de esta invención.

Para realizar este ejemplo empleamos una línea celular de la retina denominada R28 (Seigel GM. Review: R28 retinal precursor cells: the first 20 years. Mol Vis. 2014 20:301- 6), ampliamente empleada en estudios de la retina. En este caso hemos sembrado las mencionadas células en placas multipocillos de 6 pocillos y las sembramos a una densidad de un millón de células por pocillo. Estas células fueron tratadas bien con un medio que estaba enriquecido con una concentración de piridoxina de 1,823 mg, bien con una solución obtenida a partir del extracto según la composición anteriormente indicada (tabla 1), o bien solo tenían su medio de cultivo, sin ningún otro tipo de adición (control).

40 Con el objeto de simular unas condiciones glaucomatosas, en las cuales se generan radicales libres (Chang D, Sha Q, Zhang X, Liu P, Rong S, Han T, Liu P, Pan H. The evaluation of the oxidative stress parameters in patients with primary angle-closure glaucoma. PLoS One. 6(11), e27218 (2011)), tanto las células tratadas con piridoxina como con el complemento alimenticio, como las células controles fueron tratadas con peróxido de hidrógeno (H₂O₂) a una concentración de 200 µM, para generar un ambiente rico en radicales libres. Como parámetro

de resistencia al tratamiento con el H₂O₂ por parte de las células R28 se midieron las concentraciones del principal neurotransmisor de la retina, el glutamato, empleando una técnica de cromatografía líquida de alta presión (HPLC), tal como se describe en la siguiente referencia (Gualix J, Gómez- Villafuertes R, Díaz-Hernández M, Miras-Portugal MT. Presence of functional ATP and dinucleotide receptors in glutamatergic synaptic termináis from rat midbrain. J Neurochem. 2003 87(1):160-71)).

Como se aprecia en la figura 2, como consecuencia del H₂O₂ las células sin piridoxina redujeron muy significativamente sus niveles de glutamato hasta llegar al 48 % comparado con las células control (n=6). Aquellas células tratadas con H₂O₂ y piridoxina resistieron ligeramente mejor presentando una pérdida de glutamato del 25 % respecto a las células si tratar (n=6). Sorprendentemente, aquellas células tratadas con H₂O₂ y el complemento alimenticio de la tabla 1, presentaron unos niveles de glutamato muy próximos a los de las células sin tratar (con una pérdida del 12 % en sus niveles de glutamato), indicando que preservaba el funcionamiento de las células de la retina mucho mejor que la piridoxina sola (#p>0.05, n=6).

Efecto del complemento alimenticio sobre la supervivencia de las células de la retina

El siguiente ejemplo pretende ilustrar, pero no limitar de ninguna manera las posibles composiciones útiles de esta invención.

Tal y como se ha comentado con anterioridad el glaucoma ocurre con procesos de generación de radicales libres (Majsterek I, Malinowska K, Stanczyk M, Kowalski M, Blaszczyk J, Kurowska AK, Kaminska A, Szaflik J, Szaflik JP. Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of primary open-angle glaucoma. Experimental and molecular pathology. 90(2), 231-7 (2011)). En este sentido en este ejemplo empleamos las células R28 de la retina y concentraciones superiores de H₂O₂ para que el daño oxidativo sea superior y llegue a producir la muerte celular. Para este ejemplo empleamos células R28 sin tratar (n=6), células R28 con 600 µM de H₂O₂, células R28 con 600 µM de H₂O₂ y 3,125 mg de sulfato de manganeso y por último células R28 con 600 µM de H₂O₂ y el complemento alimenticio. Para medir el efecto de los radicales libres (H₂O₂) se midió la viabilidad por el método del azul tripan (Strober W. Trypan Blue Exclusion Test of Cell Viability. Curr Protoc Immunol. 2015 2;111: A3.B.1-3).

Como se puede apreciar en la figura 3, la concentración de 600 µM de H₂O₂ resultó tremendamente letal reduciendo la viabilidad al 45 % en las células control (n=6). Aquellas células R28 que además del H₂O₂ recibieron 3.125 mg de sulfato de manganeso, pudieron sobrevivir mejor al efecto de los radicales libres quedando vivas el 63% de las mismas (n=6). Cuando se analizó el efecto del complemento alimenticio definido en la tabla 1, se pudo observar sorprendentemente que la viabilidad celular superó el 85 %, siendo este valor estadísticamente significativo comparado con el sulfato de manganeso (#p<0.05), y mostrando que el complemento alimenticio produce un efecto significativamente mejor que el manganeso solo.

Explicación de las figuras

Figura 1.- Medida de la presión intraocular (PIO) en individuos sin tratar, con melatonina y con el complemento alimenticio.

Los participantes en el estudio se dividieron en tres grupos, uno que recibió placebo (basal, línea de puntos), otros tratados con 1 mg de melatonina oral (círculos negros) y otro tratado con el complemento alimenticio cuya composición se define en la tabla 1 (círculos blancos). Como se puede apreciar en el gráfico, los individuos tratados con el placebo (comprimido de glucosa), no modificaron su PIO a lo largo del estudio. Aquellos que recibieron 1 mg de melatonina sola, bajaron levemente la PIO (apenas 0.5-0.7 mm Hg), sin embargo, aquellos que

fueron tratados con el complemento alimenticio redujeron su PIO aproximadamente 2 mm Hg, siendo este valor estadísticamente significativo cuando se comparó con la melatonina sola (** $p < 0.005$). La presión intraocular de los individuos tratados con el complemento alimenticio permaneció por debajo del valor inicial durante más de 24h.

5 **Figura 2.- Medida de los niveles de glutamato en células de la retina (R28) sin tratar y tratadas con piridoxina y el complemento alimenticio.**

10 Las células de la retina fueron además sometidas a un tratamiento de estrés oxidativo suave por medio de peróxido de hidrógeno (200 μM de H_2O_2) para simular la condición glaucomatosa. Como se aprecia en el gráfico, aquellas células tratadas con el H_2O_2 sufrieron una pérdida sustancial en sus niveles de glutamato. Cuando además del peróxido había piridoxina (1,823 mg), el contenido en glutamato de las células fue superior al obtenido en ausencia de esta vitamina (* $p < 0.05$), sin embargo, la aplicación del complemento alimenticio definido en la tabla
15 1, clara y sorprendentemente mejoró los niveles del neurotransmisor glutamato dejándolo muy cerca de los valores que presentan las células intactas. Comparando el efecto de la piridoxina con el del complemento alimenticio, el segundo fue estadísticamente mejor que la piridoxina sola (# $p < 0.05$).

20 **Figura 3.- Medida de la viabilidad celular en células de la retina (R28) sin tratar y tratadas con sulfato de manganeso y con el complemento alimenticio.**

25 Para estudiar la viabilidad celular las células R28 fueron sometidas a un tratamiento con peróxido de hidrógeno (600 μM de H_2O_2) con el objetivo de producir un aumento en la muerte celular como consecuencia del efecto de los radicales libres. En el diagrama de barras se aprecia una muerte celular grande en aquellas células que son tratadas con el peróxido de hidrógeno. El tratamiento de las células con el peróxido y con manganeso (3,125 mg), favoreció la supervivencia celular mejor que las células sin tratamiento (* $p < 0.05$). Sin embargo, cuando
30 comparamos este último efecto con el efecto que se obtiene con el complemento alimenticio, vemos que el complemento permite una mejor supervivencia celular, siendo este valor estadísticamente significativo (# $p < 0.05$).

REIVINDICACIONES

- 5 1.- El uso de la combinación de los compuestos melatonina, extracto de arándano, piridoxina, sulfato de manganeso y aceite de pescado para la elaboración de un complemento alimenticio como profilaxis y/o como coadyuvante al tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma.
- 10 2.- El uso de los compuestos según la reivindicación 1 donde las cantidades de los mismos pueden oscilar entre 0,1 mg y 2 mg en el caso de la melatonina, la piridoxina en cantidades que varían entre de 0,5 y 10 mg, el extracto de arándano (*Vaccinium myrtillus* L.) entre 1mg y 1000 mg, el sulfato de manganeso entre 1 mg y 10 mg, y el aceite de pescado (10 % EPA, 50 % DHA) entre 1 y 1000 mg.
- 15 3.- Uso según las reivindicaciones 1 y 2 para la profilaxis y/o prevención del glaucoma hipertenso o normotenso y/o enfermedades caracterizadas por una elevada presión intraocular.
- 20 4.- Uso según la reivindicación 3 en el que las enfermedades caracterizadas por una elevada presión intraocular se seleccionan del grupo comprendido por infecciones oculares, inflamaciones oculares, uveítis y retinopatía diabética.
- 25 5.- Uso según las reivindicaciones 1-4, en el que el complemento alimenticio se administra en una cantidad profiláctica y/o eficaz y está adaptado para su administración por vía oral en las formas de comprimidos, cápsulas, píldoras, tabletas, trociscos, pastillas, fundidos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, sopas, yogures, cremas o bebidas.

25

30

35

Figura 1

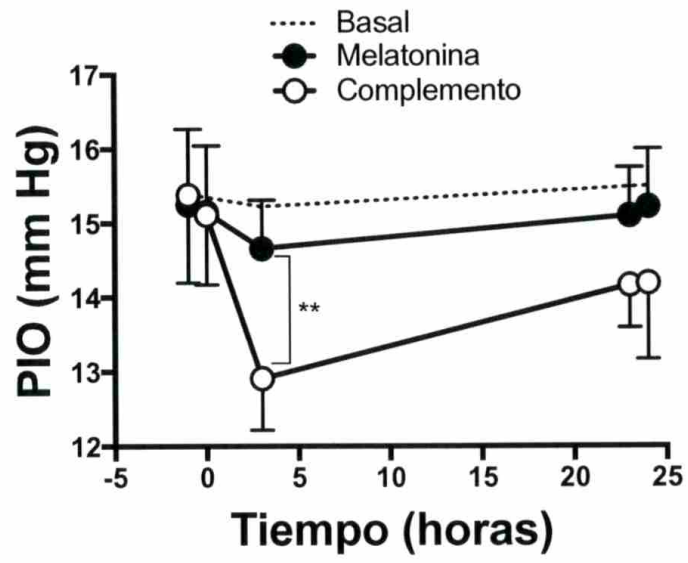


Figura 2

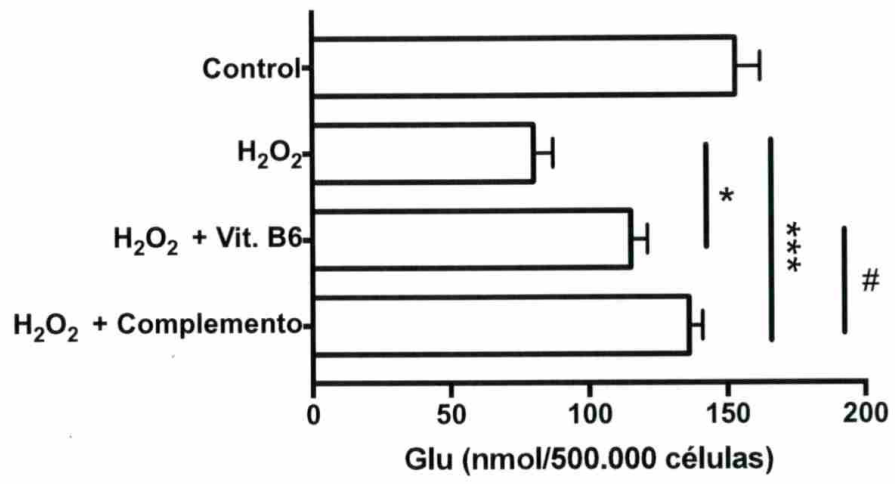
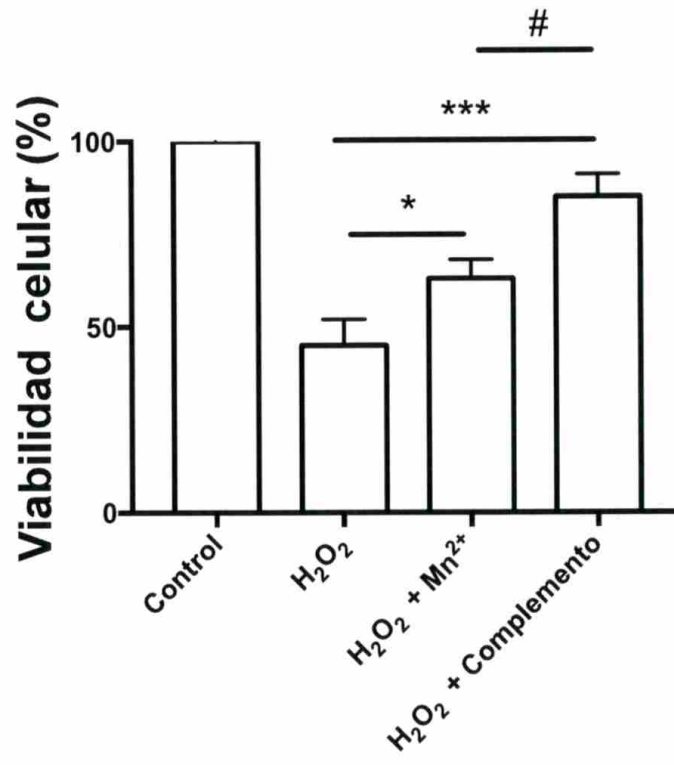


Figura 3





②① N.º solicitud: 201800152

②② Fecha de presentación de la solicitud: 19.06.2018

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 2007231405 A1 (GORBAN) 04/10/2007, todo el documento	1-5
Y	US 6649195 B1 (GORSEK) 18/11/2003, todo el documento	1-5
Y	MOZAFFARIEH M. et al. Targeted preventive measures and advanced approaches in personalised treatment of glaucoma neuropathy. EPMA Journal, 10/06/2010, Vol. 1, Páginas 229-235, todo el documento	1-5
Y	US 6103756 A (GORSEK) 15/08/2000, todo el documento	1-5
Y	HEAD K. et al. Natural Therapies for Ocular Disorders Part Two: Cataracts and Glaucoma. Alternative Medicine Review, 2001, Vol. 6, Nº 2, Páginas 141-166. Páginas 1 - 2; páginas 12 - 21;	1-5
A	RAMDAS W. D. et al. Nutrient intake and risk of open-angle glaucoma: the Rotterdam Study. Eur J Epidemiol, 30/03/2012, Vol. 27, Páginas 385-393, todo el documento	1-5

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
28.11.2018

Examinador
M. Cumbreño Galindo

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K36/45 (2006.01)
A61K31/4045 (2006.01)
A61K31/4415 (2006.01)
A61K33/32 (2006.01)
A61K31/202 (2006.01)
A61P27/06 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, MEDLINE, NPL, EMBASE, BIOSIS