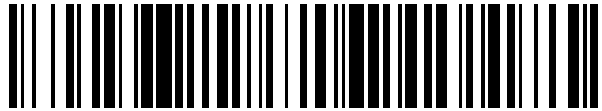


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 736 183**

51 Int. Cl.:

A61K 31/122 (2006.01)

A61K 31/704 (2006.01)

A61K 31/7084 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2017 E 17170093 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 3243509**

54 Título: **Composición de absorción oro-bucal para neuro-protección**

30 Prioridad:

09.05.2016 IT UA20163269

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

26.12.2019

73 Titular/es:

**GRAAL S.R.L. (100.0%)
Via Manzoni, 37
20900 Monza, IT**

72 Inventor/es:

**SENECI, ANTONIO;
PANFOLI, ISABELLA y
SANTI, CESARE**

74 Agente/Representante:

URIZAR ANASAGASTI, Jose Antonio

ES 2 736 183 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 de absorción oro-bucal para neuro-protección.

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a una composición de absorción orobucal para neuroprotección que contiene Dgalactosa en asociación con la coenzima Q10.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La mielina, el recubrimiento lipídico de algunos nervios, permite una rápida transmisión de los impulsos. Se ha demostrado que la mielina tiene una función de energía, pudiendo usar glucosa (el nutriente principal del cerebro) al convertir energía química en ATP. Este último se envía al axón para soportar la conducción nerviosa a través de uniones de brecha. Este papel metabólico se agrega al rol tradicional de "aislante eléctrico" atribuido a la mielina, hoy en día en el proceso de reconsideración (R. D. Fields, White matter matter, Sci. Am. 298 (2008) 42-49). Este descubrimiento ha llevado a un grupo de investigadores del Departamento de Farmacia de la Universidad de Génova (DIFAR) a realizar una investigación sobre la posible etiología de la esclerosis múltiple (EM), del síndrome de Charcot-Marie Tooth 1A (CMT1A) y de la esclerosis lateral amiotrófica. (ELA, enfermedad de las neuronas motoras) siguiendo la hipótesis reciente de un hipometabolismo en estas enfermedades neurodegenerativas: la mielina de pacientes con esclerosis múltiple, así como la del modelo de rata de CMT1A y el modelo de ratón de ELA muestran una capacidad bioenergética reducida. Tales investigaciones están documentadas por más de 30 publicaciones en revistas científicas internacionales (ver: www.biochemlab.it).

[0003] La D-galactosa (D-gal) es un azúcar, que forma parte de nuestra dieta. La determinación de metabolitos de galactosa llevada a cabo en diversos órganos de ratas ha establecido que, además del hígado, especialmente el cerebro metaboliza D-gal (M. Roser, D. Josic, M. Kontou, K. Mosegger, P. Maurer, W. Reutter, Metabolismo de galactosa en el cerebro y el hígado de ratas y su conversión en glutamato y otros aminoácidos, J. Neural Transm. 116 (2009) 131-92)

[0004] Coherentemente, algunos estudios han demostrado que la D-gal es un buen nutriente de la mielina aislada, que la metaboliza de manera más eficiente que la glucosa. Considerando que en humanos como en muchos mamíferos, la mielinización comienza después del nacimiento (HC Kinney, BA Brody, AS Kloman, FH Gilles, Secuencia de mielinización del sistema nervioso central en la infancia. II. Patrones de mielinización en bebés autopsiados, J. Neuropathol. Exp. Neurol. 47 (1988) 217-34), es razonable pensar que el D-gal está presente en la leche materna para promover primero el desarrollo de la vaina de mielina, contribuyendo a la formación de glicolípidos (J. Marcus, B. Popko, Los galactolípidos son determinantes moleculares del desarrollo de la mielina y la organización axoglial, Biochim. Biophys. Acta. 1573 (2002) 406-13) y, posteriormente, la funcionalidad.

[0005] La hipótesis, que está surgiendo, es que, además de ser un componente de galactocerebrósidos, D-gal también puede ejercer un papel metabólico, como un sustrato para la fosforilación oxidativa ectópica descrita para la mielina. De hecho, D-gal atraviesa la barrera hematoencefálica y entra en la célula nerviosa a través de GLUT3, un transportador no dependiente de insulina (A.L.Olson, J.E. Pessin, Estructura, función y regulación de la familia de genes transportadores de glucosa facilitadora de mamíferos, Annu Rev. Nutr. 16 (1996) 235-56).

[0006] Dos publicaciones muy recientes tratan sobre la correlación galactosa-mielina (S. Ravera, M. Bartolucci, D. Calzia, A. Morelli, I. Panfoli, Galactosa y Hexosa 6- Fosfato deshidrogenasa apoyan el papel metabólico de la mielina, PARIPEX- Indian J. Res. IV (2015) 397-400 y S. Ravera, I. Panfoli, Papel del metabolismo energético de la vaina de mielina en enfermedades neurodegenerativas, Regeneración neural Res. 10 (2015) 1570).

[0007] Es interesante observar cómo la cantidad de D-gal ingerida con la leche es importante: la lactosa (disacárido de leche formado a partes iguales de glucosa y galactosa) está contenida en la leche de vaca hasta una cantidad de unos 46 gr/litro, por lo tanto, con 100 ml de leche, se ingieren alrededor de 2,3 gramos de galactosa. Sin embargo, esta última no está en forma libre y, para que esté disponible, es necesario que la lactosa se hidrolice por la enzima lactasa a glucosa y galactosa. Se sabe que un buen porcentaje de adultos ha perdido una buena funcionalidad de la enzima lactasa, además, a menudo los que sufren de neuropatías o enfermedades autoinmunes tienen una restricción nutricional sobre leche y productos lácteos, lo que resulta en una falta de galactosa, que puede no ser irrelevante, especialmente en enfermedades en las que existe desmielinización y posterior reforma de mielina.

[0008] También se sabe por la bibliografía científica que la galactosa tiene un efecto beneficioso sobre algunas enfermedades neurodegenerativas. Ya en 1957, Hartstein y Ullet habían observado que la administración de D-gal en parte por vía intravenosa en parte por vía oral en pacientes con esclerosis múltiple (EM) mejoraba los síntomas de la enfermedad (J. Hartstein, GA Ulett, Tratamiento con galactosa de la esclerosis múltiple ; un informe preliminar, Dis. Nerv. Syst. 18 (1957) 255-8).

5 **[0009]** Se ha demostrado un efecto beneficioso del tratamiento oral con D-gal en un modelo de rata con enfermedad de Alzheimer (M. Salkovic-Petrisic, J. Osmanovic-Barilar, A. Knezovic, S. Hoyer, K. Mosetter, W Reutter, Tratamiento oral a largo plazo con galactosa previene deficiencias cognitivas en ratas Wistar macho tratadas intracerebroventricularmente con estreptozotocina, *Neuropharmacology*. 77 (2014) 68-80). En dicho modelo, la ingesta oral de D-gal puede tener efectos beneficiosos sobre la capacidad de aprendizaje y la memoria.

10 **[0010]** La solicitud de patente internacional WO2006/018294 composiciones farmacéuticas, que comprenden galactosa y/o al menos un derivado de galactosa y al menos un aditivo, seleccionado de al menos un compuesto de selenio y vitamina E, y opcionalmente una o más sales de magnesio. Se ha informado que estas composiciones son útiles en la profilaxis y la terapia de los estados de estrés metabólico asociados con deficiencia celular de glucosa, especialmente en estados de estrés del sistema nervioso o en diabetes mellitus.

15 **[0011]** El documento US 2011/0288132 menciona una formulación que comprende polvo de cacao, un lípido (por ejemplo, manteca de cacao) y nicotina, en donde dicha formulación está adaptada para absorción bucal rápida de nicotina, mientras que no causa irritación local. La galactosa se menciona entre los excipientes posibles adicionales.

20 **[0012]** Un producto basado en D-gal puro está disponible comercialmente (Progalin TM), del cual se recomienda (ver <http://www.progalinitalia.com/>) una administración de 3 g tres veces por día por vía oral (9 gramos por día) solo o en combinación con 50 mg de coenzima Q10 tres veces por día (150 mg por día). Progalin TM está comercialmente disponible en forma de polvo en frascos de 250 o 500 gramos.

25 **[0013]** Sin embargo, se sabe que la D-galctosa administrada por vía oral se convierte en glucosa en el hígado a través de la acción de dos enzimas.

25 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

30 **[0014]** El solicitante ha descubierto ahora que, si la D-galactosa se administra por vía orobucal (o peribucal o bucal) o sublingual, su eficacia a nivel del sistema nervioso central aumenta sorprendentemente, de modo que muestra resultados clínicos claros en pacientes que sufren de enfermedades crónico-degenerativas asociadas con alteración de la función mitocondrial.

35 **[0015]** Por lo tanto, el objeto principal de la presente invención es una composición formulada para administración bucal, peribucal u orobucal o, en la alternativa, para administración sublingual, que comprende D-galactosa en asociación con coenzima Q10 y, opcionalmente, glutatión reducido, como ingredientes activos, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, para uso como suplemento alimenticio o alimento funcional o alimento para fines médicos especiales o como medicamento.

40 **[0016]** La dosis recomendada para los comprimidos de la invención corresponde a D-galactosa de 250 mg a 1,5 gramos, preferiblemente 1 gramo, dividida en dos o tres veces por día en asociación con coenzima Q10 de 25 mg a 150 mg por día, preferiblemente 100 mg, y, opcionalmente, con glutatión reducido de 25 mg a 250 mg por día, preferiblemente 100 mg.

45 **[0017]** Por lo tanto, la composición preferida según la invención comprende 0,5 g de D-galactosa en asociación con 50 mg de coenzima Q10 y, opcionalmente, 50 mg de glutatión reducido, como dosis única. Esta composición se puede administrar de una a tres veces al día, preferiblemente dos veces al día.

50 **[0018]** La ingesta de estos nutrientes no tiene efectos secundarios: de hecho, D-gal normalmente ya está presente en la dieta humana. Además, su uso también se ha ensayado en pacientes con diabetes tipo II y, a este respecto, existe una experiencia consolidada sobre la no toxicidad de este producto en las dosis indicadas.

55 **[0019]** Otro objeto de la presente invención es una composición que comprende D-galactosa en asociación con coenzima Q10 para absorción orobucal para uso como suplemento alimenticio o alimento funcional o alimento para fines médicos especiales o medicamento, en el tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas asociadas a una función mitocondrial alterada.

60 **[0020]** Según la presente invención, con la expresión formulaciones para administración "sublingual" se entiende comprimidos, cápsulas, barras, pastillas o gránulos que tienen un tamaño tan pequeño (generalmente no superior a 9-10 mm de diámetro) que se pueden colocar en la cavidad sublingual de la boca, mientras que con la expresión formulaciones para administración "bucal", "peribucal u orobucal" se entiende comprimidos, cápsulas, barras, pastillas o gránulos de mayor tamaño, que se disuelven o se mastican en la cavidad oral.

65 **[0021]** En ambos casos (administración sublingual u orobucal), el sistema de administración consiste en colocar un producto determinado (complemento alimenticio o alimento funcional o alimento para fines médicos especiales o medicamento) dentro de la cavidad oral y esperar hasta que se disuelva después de un corto tiempo, generalmente unos pocos minutos; es una forma de ingesta muy rápida, en la que el producto entra en contacto con la membrana

mucosa y se disemina, disolviéndose, incluso en el epitelio bajo la lengua, área llena de vasos sanguíneos, entrando en circulación, es decir, en la sangre, mucho más rápido que la administración oral. Tal efecto se explica a la vista del hecho de que el sistema hemático oral descarga el ingrediente activo en la vena cava superior, evitando así el sistema venoso portal responsable del efecto conocido de absorción esplácnica de primer paso, mejorando así la biodisponibilidad sistémica.

[0022] La composición que comprende D-galactosa en asociación con coenzima Q10 según la presente invención pretende ser una terapia complementaria, es decir, en asociación con fármacos que el médico pueda prescribir de acuerdo con protocolos clínicos reconocidos internacionalmente para el tratamiento terapéutico de las mismas patologías.

[0023] Según la presente invención, las expresiones "tratamiento" o "tratar" están destinadas a actividades diseñadas para curar, mitigar los síntomas o retrasar la progresión de una enfermedad o un estado patológico.

[0024] Además, otros ingredientes activos (o extractos vegetales que los contienen) pueden asociarse ventajosamente con D-galactosa, según la presente invención y son los siguientes: *Curcuma longa* L. (titulada en curcumina), L-theanin, *Plectranthus barbatus* Andrews (syn. *Coleus forskohlii* - titulado en *Forskohlina*), astaxantina, S-adenosil-L-metionina, *Cucumis melo* L. (titulado en superóxido dismutasa), L-glutatión, NADH, homotaurina (o tramiprosato), fosfolípidos de membrana (fosfoserina, fosfatidilserina, fosfatidilcolina), inositol, flavonoides, *Camelia sinensis* L. (titulada en galato de epigalocatequina), colina, PABA (ácido para-aminobenzoico), ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 EPA y/o DHA, citicolina, melatonina, *Griffonia simplicifolia folina* (titulado 5-HTTP-5-hidroxi-triptófano), GPC (Glicerilfosforilcolina), GPE (Glicerilfosforiletanolamina), luteína, zeaxantina, *Vaccinium myrtillus* L., *Oxycoccus palustris* pers., *Brassica oleracea* L. (titulado en sulforafano) DHEA (dehidroepiandrosterona), *Camelia sinensis* L. (titulada en ácido GABA-gamma-aminobutírico), acetil L-carnitina, N-acetil-cisteína, ácidos grasos poliinsaturados Omega-6, palmitoiletanolamida (PEA), hipérico (*Hypericum perforatum*), *Bacopa monnieri*, *Escolzia*, *Magnolia*, *Passiflora*, arginina, citrulina, ácido lipoico, hidroxitiroso, oleuropeína o *Ginkgo biloba* o mezclas de los mismos.

[0025] Por lo tanto, un objeto adicional de la presente invención son formulaciones orosolubles y/o efervescentes para uso sublingual, bucal u orobucal o peribucal, que contienen D-gal y coenzima Q10 en combinación con excipientes fisiológicamente aceptables.

[0026] Las composiciones orosolubles y/o efervescentes de la presente invención se caracterizan preferiblemente por el hecho de tener una alta palatabilidad, lo que garantiza una fácil administración oral de las mismas. Dicha alta palatabilidad (entendida como un sabor muy agradable) también determina un menor impulso para tragar, lo que ayuda a mejorar la tasa de absorción y la biodisponibilidad del ingrediente activo debido a un período más largo de permanencia de la composición en la cavidad oral.

[0027] Las composiciones orosolubles y/o efervescentes de la presente invención pueden por lo tanto formularse en comprimidos, cápsulas y/o gránulos, preferiblemente en forma de un comprimido orosoluble y/o efervescente.

[0028] De acuerdo con la presente invención, el término "orosoluble" se refiere a una composición capaz de fundirse inmediatamente, liberando el ingrediente activo contenido en la misma cuando está en contacto con la mucosa oral.

[0029] De esta manera, el ingrediente activo se puede absorber directamente en la mucosa oral, sorteando así el sistema hepático. De acuerdo con la invención, el término orosoluble se usa por lo tanto para indicar composiciones para ser introducidas en la cavidad oral.

[0030] Las composiciones de la presente invención se pueden formular con otros excipientes. Con la expresión "excipiente", se entiende aquí que se refiere a excipientes de tipo convencional, es decir, compuestos inertes con respecto al ingrediente activo y a la forma farmacéutica. Ejemplos de diferentes clases de estos ingredientes son: diluyentes (compuestos agregados cuando la masa del ingrediente activo no es suficiente para la preparación de la composición); lubricantes (que impiden que los polvos se adhieran a las piezas mecánicas durante el proceso de fabricación); agentes agregantes (compuestos que aumentan la cohesión de los polvos); tintes (utilizados para mejorar la presentación de algunas formas farmacéuticas, como las cápsulas, o para clasificarlas según la categoría terapéutica de afiliación, o para distinguirlas de otros productos similares); edulcorantes o saborizantes (agregados para mejorar las características organolépticas de los productos); antioxidantes antimicrobianos (utilizados para prolongar el período de validez del producto); agentes deslizantes (utilizados para mejorar las propiedades de flujo de los gránulos o polvo y así para facilitar el llenado de la matriz de manera homogénea, lo que permite lograr comprimidos uniformes en peso); agentes solubilizantes (para favorecer la solubilización de la composición); agentes reguladores del pH.

[0031] Los excipientes del tipo convencional más comúnmente usados son: lactosa, glucosa, sacarosa, manita (o manitol), caolín, talco, bentonita, dióxido de titanio, xilitol, maltitol, sorbitol, sucralosa, acesulfamo K, aspartamo, neohesperidina, fructosa, dextrosa, maltosa, malta secada por aspersion, aspartato sodio, maltodextrina, cloruro de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, eritritol, extracto de cítricos, gel de sílice, fibras vegetales (como por ejemplo, la fibra de guisante), agentes aromatizantes y aromas, tales como sabor a menta (menta piperita, hierbabuena, menta fresca),

anetol de anís estrellado, vainilla, salvia, hígado, pollo, pomelo, melocotón, naranja, limón o lima, glutamato de sodio y harina de pescado.

5 **[0032]** Para obtener la forma orosoluble, las composiciones de la invención se formulan, por ejemplo, usando las clases de excipientes descritos anteriormente.

10 **[0033]** Más preferiblemente, las composiciones orosolubles de acuerdo con la invención se formulan con óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, ácido algínico, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados (palma, oleico, behénico), manteca de cacao, masa de cacao, xilitol, maltitol, sorbitol, manitol, sucralosa, acesulfamo K, ciclamato, aspartamo, sacarosa, neohesperidina, fructosa, dextrosa, maltosa, malta secada por aspersión, aspartato sodio, maltodextrina, inositol, inulina, quitosano, levadura de cerveza o una mezcla de dos o más de las excipientes anteriores. En particular, para obtener la forma orosoluble, dichos excipientes están presentes en las composiciones de la invención en una cantidad de 20% a 95% en peso, respecto al peso total de la formulación.

15 **[0034]** Según una realización de la invención, la composición de D-galactosa formulada para administración bucal, peribucal u orobucal o, como alternativa, para administración sublingual, comprende al menos los siguientes excipientes: manitol, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, dióxido de silicio, estearato de magnesio, éster de sacarosa, hidroxipropilcelulosa y polietilenglicol.

20 **[0035]** De acuerdo con un aspecto particular de la presente invención, la composición de D-galactosa que tiene absorción orobucal comprende uno o más de los siguientes excipientes: manitol, maltodextrina, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, dióxido de silicio, estearato de magnesio, éster de sacarosa, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, sucralosa y neohesperidina.

25 **[0036]** De acuerdo con otro aspecto particular de la presente invención, la composición de absorción orobucal de D-galactosa comprende uno o más de los siguientes excipientes: manitol, bicarbonato de sodio, ácido cítrico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, dióxido de silicio, estearato de magnesio, éster de sacarosa, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, sacarina y acesulfamo K.

30 **[0037]** De acuerdo con un aspecto particular adicional de la presente invención, la composición de absorción orobucal de D-galactosa comprende uno o más de los siguientes excipientes: manitol, xilitol, ácido esteárico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, dióxido de silicio, estearato de magnesio, éster de sacarosa, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, sucralosa y hesperidina.

35 **[0038]** Según la invención, el término "efervescencia" se refiere a composiciones capaces de desarrollar dióxido de carbono cuando están en contacto con agua y/o con el entorno bucal, en presencia de saliva y se dividen en:

- A: comprimidos bucales ligeramente efervescentes: son capaces de desarrollar una ligera efervescencia que puede garantizar una alta palatabilidad asociada con un tiempo de disolución de 10 minutos.
- 40 • B: comprimidos efervescentes tradicionales: para disolverse en agua y ser tragados en pequeños sorbos.

45 **[0039]** Para obtener la forma efervescente tradicional, las composiciones de acuerdo con la invención se formulan con ácido cítrico, ácido tartárico, ácido adípico, fosfato monosódico, ácido algínico o una mezcla de los mismos, para la parte ácida, e hidroxicarbonato de magnesio, bicarbonato de sodio o potasio o una mezcla de los mismos, para el desarrollo de dióxido de carbono.

50 **[0040]** Para obtener formulaciones ligeramente efervescentes, se agregará una cuota de ácido cítrico para obtener la efervescencia en cantidades moderadas (ligeramente efervescentes). En particular, dicho ácido cítrico se agrega en comprimidos sublinguales ligeramente efervescentes en una cantidad que varía del 5% al 40%, preferiblemente del 7% al 35% en peso, con respecto al peso total de la composición.

[0041] Las composiciones de la presente invención pueden por lo tanto formularse en forma orosoluble, forma efervescente, o una forma combinada orosoluble y efervescente.

55 **[0042]** El término "alta palatabilidad", de acuerdo con la presente invención, se refiere a una composición que tiene un sabor particularmente agradable, que puede administrarse fácilmente por vía oral independientemente del hecho de que los ingredientes activos contenidos en ella puedan tener un sabor desagradable, amargo y/o agrio

60 **[0043]** La ingesta de D-galactosa, por ejemplo, asociada con dos moléculas antioxidantes como la ubiquinona (coenzima Q10) y el glutatión reducido, presenta un objetivo de neuroprotección basado en el papel "metabólico" de la mielina. En la práctica, la D-galactosa es un nutriente exclusivo de los sistemas de respiración ectópica, como la mielina, que favorece, como ocurre dentro de las estructuras mitocondriales, la respiración celular, que es el metabolismo glicolítico aeróbico.

5 [0044] Con la expresión "enfermedades crónicas degenerativas asociadas con una función mitocondrial alterada" se pretende incluir aquellas patologías, en las que existe un bloqueo de la respiración celular en beneficio de un estado de anaerobiosis, que representa el sustrato bioquímico favorable para el inicio del estrés oxidativo con la progresión de la "inflamación de bajo grado", antesala de los procesos degenerativos crónicos. En otras palabras, pretende referirse a todas las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP), donde la aparición de desmielinización o un deterioro de la funcionalidad de transmisión nerviosa prevalecen en la sintomatología clínica. En particular, la expresión "enfermedades crónicas degenerativas asociadas con una función mitocondrial alterada" pretende referirse a todas las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central (SNC) y/o periférico (SNP) asociadas con anormalidades visuales y/o déficits cerebrales con discapacidades cognitivas.

10 [0045] Con la expresión "enfermedades crónico-degenerativas asociadas con la función mitocondrial alterada" también se pretende abarcar todos los estados clínicos, que comprenden una ralentización de la función cerebral, como en los estados proclamados pre senescentes y seniles, y en patologías oculares, donde el componente neurológico (y en particular la participación de bastones y conos de la retina) es la causa etiológica de la alteración de la visión.

15 [0046] Más específicamente, se pretende, por ejemplo, referirse a las siguientes patologías: enfermedad músculo-ojo-cerebro (enfermedad MEB), glaucoma, esclerosis múltiple (EM), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedades desmielinizantes (en base autoinmune), neuropatías degenerativas basadas en el metabolismo (diabetes, deficiencias de vitaminas), neuropatías traumáticas o síndromes de atrapamiento, retrasos psicomotores en la infancia, trastornos cognitivos de la senescencia en la fase inicial, degeneración macular relacionada con la vejez, retinopatía diabética, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, polirradiculoneuropatía benigna subaguda o síndrome de Guillian Barre, encefalomiелitis diseminada aguda (encefalitis post-infecciosa), adrenoleucodistrofia y adrenomiелoneuropatía, atrofia óptica hereditaria de Leber y enfermedades mitocondriales, mielopatía asociada a HTLV (asociada con Virus Linfotrófico de células T humanas), neuropatía sensitiva y motora tipo I y tipo II (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, atrofia muscular peroneal) o neuropatía sensitiva y motora tipo III, (neuropatía intersticial hipertrófica, enfermedad de Dejerine-Sottas).

20 [0047] Es objeto de la presente invención un alimento funcional que contiene la composición de la presente invención en una de las formas farmacéuticas descritas previamente.

25 [0048] Con la expresión "alimento funcional" se pretende incluir los alimentos caracterizados por efectos adicionales debido a la presencia de componentes (generalmente no nutrientes) naturalmente presentes o agregados, que interactúan más o menos selectivamente con una o más funciones fisiológicas del organismo (biomodulación), con efectos positivos en el mantenimiento de la salud y/o la prevención de enfermedades. Un alimento puede considerarse "funcional", si su influencia beneficiosa en una o más funciones del cuerpo está suficientemente demostrada, además de los efectos nutricionales adecuados, de modo que sea importante para un estado de bienestar y salud o reduzca el riesgo de una enfermedad. Los efectos beneficiosos podrían incluir mantener y promover un estado de bienestar o salud y/o un riesgo reducido de un proceso patológico o una enfermedad (ver Diplock A.T. et al: Conceptos científicos de alimentos funcionales en Europa: Documento de consenso, British Journal of Nutrition 1999, 81 (Supl. 1), S1-S27).

30 [0049] Otro objeto de la presente invención es un suplemento alimenticio que contiene la composición de la presente invención en una de las formas farmacéuticas descritas anteriormente.

35 [0050] Con la expresión "suplemento alimenticio (FS)" se entiende un producto alimenticio destinado a complementar la dieta común y que constituye una fuente concentrada de nutrientes, como vitaminas y minerales, o de otras sustancias que tienen un efecto nutricional o fisiológico, en formas pre-dosificadas (véase también la Directiva 2002/46 / CE con fecha 10 de junio de 2002 y DLG Italiana con fecha 21 de mayo de 2004, n. 169, art. 2).

40 [0051] Además, es objeto de la presente invención un alimento para fines médicos especiales (FSMP) que contiene la composición de la presente invención en una de las formas farmacéuticas descritas anteriormente.

45 [0052] Con la expresión "alimentos para fines médicos especiales (FSMP)", se entiende como se define en el Reglamento de la UE (N° 609/2013), así como en las Directrices emitidas por la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) titulado "Orientación científica y técnica sobre alimentos para fines médicos especiales en el contexto del artículo 3 del Reglamento (UE) no 609/2013" - EFSA Journal 2015; 13 (11): 430. En particular, esta definición regulatoria se divide en tres puntos:

- 50
- 1) un alimento expresamente procesado o formulado y destinado a la gestión de la dieta de los pacientes, incluidos los bebés, para su uso bajo supervisión médica;
 - 2) destinados a la alimentación exclusiva o parcial de pacientes con capacidad limitada, perturbada o alterada para tomar, digerir, absorber, metabolizar o eliminar alimentos comunes o ciertos nutrientes contenidos en ellos o metabolitos, o con otras necesidades nutricionales específicas determinadas por las condiciones clínicas;
 - 3) cuya gestión dietético no se puede realizar exclusivamente modificando la dieta común.
- 55

[0053] Para ser propuesto y designado como FSMP, un producto debe cumplir con los tres puntos de la definición anterior.

[0054] A los efectos de la distinción con FS, también se debe señalar que, si bien los últimos productos están en conformidad con la definición regulatoria de la Directiva de la UE 2002/46, incluso si solo tienen un "efecto fisiológico" beneficioso para la ingesta de sustancias distintas a los nutrientes sin compartir la constitución de la porción alimenticia (p. ej., productos basados en extractos de plantas), la FSMP debe necesariamente tener un papel "nutricional", como constituyentes de una porción de alimento diseñada para cumplir con los requisitos nutricionales de pacientes con específica vulnerabilidad nutricional..

[0055] El proceso de producción de la composición de la presente invención se lleva a cabo usando tecnologías y condiciones operativas bien conocidas. En general, el proceso comprende mezclar los ingredientes activos (o los extractos de plantas contenidos en ellos) junto con excipientes y otros componentes necesarios en un mezclador, para obtener la composición deseada.

[0056] Por ejemplo, el proceso comprende esquemáticamente los siguientes pasos: pesar los ingredientes activos y los excipientes necesarios para obtener la liberación deseada, mezclar todos estos componentes en un mezclador (por ejemplo, con una cóclea giratoria), compresión de la mezcla obtenida y posterior pintura con tinte transparente o coloreado. En el caso de polvos que fluyan pobremente, se puede realizar una pre-compresión, antes de la compresión, y se puede implementar una granulación en seco posterior o, alternativamente, una granulación en húmedo.

[0057] El proceso para preparar los comprimidos orosolubles o sublinguales, también efervescentes, comprende esquemáticamente los mismos pasos enumerados anteriormente, con la disposición de que los pasos de producción deben llevarse a cabo en un entorno con temperatura y humedad controladas (generalmente una temperatura de alrededor de 25°C y una humedad inferior al 30%) y deberán utilizarse agentes que inducen una liberación rápida o inmediata de al menos uno de los ingredientes activos. Por ejemplo, procesos para la preparación de las formulaciones de la presente invención se describen esquemáticamente en la solicitud de patente internacional WO2010 / 089674 (véanse las páginas 11-12, Esquemas A, B y C).

[0058] En particular, la preparación de comprimidos, gránulos, cápsulas, barras o pastillas orobucuales, Esquema A comprende los siguientes pasos:

1. Pesar los ingredientes activos y los excipientes;
2. Mezclado (mezclador de cóclea giratoria);
3. Compresión final o envasado directo de la mezcla obtenida en sobres o en cápsulas.

[0059] Para la preparación de comprimidos de una o varias capas, gránulos, cápsulas orobucuales, comprimidos y pastillas, el Esquema B comprende los siguientes pasos:

1. Pesar los ingredientes activos y los excipientes;
2. Mezclar (mezclador de cóclea giratoria);
3. Comprimir;
4. Granular los comprimidos resultantes mediante un granulador oscilante;
5. Finalmente, comprimir utilizando máquinas de realizar comprimidos multicapa adecuadas o envasar directamente el granulado obtenido en el paso 4 en sobres o en cápsulas.

[0060] Para la preparación de comprimidos de una o varias capas, gránulos, cápsulas orobucuales, comprimidos y pastillas, el Esquema C comprende los siguientes pasos:

1. Weighing the active ingredients and the excipients;
2. Mezclar los ingredientes activos y los excipientes en condiciones húmedas / cálidas;
3. Granular, después de enfriar la pasta y agregar otros excipientes;
4. Finalmente, comprimir utilizando máquinas de realizar comprimidos multicapa adecuadas o envasar directamente el granulado obtenido en el paso 3 en sobres o en cápsulas.

[0061] Un ejemplo de una formulación de comprimido orosoluble de acuerdo con la presente invención se muestra en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Ingrediente / excipiente	mg/comprimido
Galactosa	500
Manitol	300
Coenzima Q10	50
Glutación puro reducido	50

Maltodextrina	27,3
Celulosa microcristalina	26
Kollidon®	22,4
Acido esteárico	20
Dióxido de silicio	12
Aromas	10
Estearato de magnesio	10
Sucroésteres	10
KluceI™	5,1375
Carbowax™	5
Sucralosa	2
Neohesperidina	0,4
(Peso total)	1.050,2375

[0062] En la siguiente Tabla 2 se muestra un ejemplo de una formulación en un comprimido ligeramente efervescente que no comprende coenzima Q10 (formulación de referencia).

5

Tabla 2

Ingrediente / excipiente	mg/comprimido
Galactosa	500
Manitol	300
Bicarbonato sódico	250
Acido cítrico	70
Celulosa microcristalina	26
Kollidon®	25
Acido esteárico	20
Dióxido de silicio	12
Aromas	10
Estearato de magnesio	10
Sucroésteres	10
KluceI™	5
Carbowax™	5
Sacarina	5
Acesulfamo K	2,5
(Peso total)	1.250,5

10 [0063] Un ejemplo de formulación en comprimidos orosolubles "rápido-lento" que no comprende la coenzima Q10 (formulación de referencia) se presenta en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3

Ingrediente / excipiente	mg/comprimido
Galactosa	500
Manitol	500
Xylitol	500
Acido esteárico	80
Homotaurina	50
Celulosa microcristalina	92
Kollidon®	20
Dióxido de silicio	12
Aromas	10
Estearato de magnesio	10
Sucroésteres	10
KluceI™	5
Carbowax™	5
Sucralosa	5,5
Neohesperidina	0,5
(Peso total)	1.800

[0064] Se proporcionan a continuación algunos ejemplos de la presente invención, que se referirán a una o más Figuras.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0065] Figura 1. La Figura 1 representa esquemáticamente el modelo experimental de tejido epitelial oral humano reconstruido utilizado en el Ejemplo 2. En particular, la cavidad externa es uno de los pocillos de una placa de pocillos. La cavidad interna es un cilindro abierto en sus extremos, que contiene en su interior un inserto con el tejido epitelial oral humano reconstruido sobre una membrana microporosa formada por un filtro de malla de policarbonato. El medio de cultivo está ubicado en la base del pocillo y está en contacto sólo con la membrana microporosa y, por lo tanto, sólo con la parte inferior del tejido reconstruido. La muestra a ensayar se aplicó en su lugar desde arriba sobre el tejido reconstruido.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Preparación de un comprimido orosoluble que contiene D-galactosa

[0066] Se preparó un comprimido siguiendo el Esquema A descrito previamente. Por lo tanto, los ingredientes y los excipientes recogidos en la Tabla se pesaron en las cantidades indicadas en la Tabla 1. Tales ingredientes y excipientes se mezclaron usando un mezclador de cóclea giratoria. La mezcla así obtenida se cargó en una máquina de preparación de comprimidos, con el fin de obtener el comprimido.

Ejemplo 2

Evaluación *in vitro* de la capacidad de penetración de D-galactosa contenida en un comprimido orosoluble a través del tejido oral humano reconstruido

[0067] Para el experimento, se usó el comprimido orosoluble obtenido en el Ejemplo 1. El alcance del experimento fue evaluar la capacidad de penetración de D-galactosa, presente en el comprimido orosoluble, a través del epitelio oral humano reconstruido (HOES5, comercializado por SkinEthicLaboratories, Francia)

[0068] Se usaron 0,5 cm² de epitelio oral humano reconstruido para cada experimento. Dicho tejido fue suministrado por SkinEthicLaboratories sobre una membrana porosa constituida por una malla de filtro de policarbonato insertada dentro de un cilindro para ser introducida en un pocillo. Para llevar a cabo los experimentos, dichos cilindros se han dispuesto en una placa de pocillos con un diámetro adecuado para colocar los cilindros y dicho tejido contenido en cada pocillo se mantuvo en medio de mantenimiento (Medio SMM SkinEthicMaintenance). El medio de mantenimiento estaba en contacto solo con la parte inferior de este tejido reconstruido. Una representación esquemática de este experimento se muestra en la Figura 1.

[0069] El comprimido a ensayar se disolvió preliminarmente en saliva artificial y se aplicó sobre la superficie del tejido humano oral reconstruido, con el fin de evaluar las concentraciones de D-galactosa, absorbida y liberada por el tejido en el medio de cultivo a los siguientes tiempos experimentales

- T10: 10 minutos después de aplicar el producto.
- T20: 20 minutos después de aplicar el producto.
- T30: 30 minutos después de la aplicación del producto.

[0070] Al final del periodo experimental, se evaluó la vitalidad de las células de tejido oral tratadas, con el fin de identificar un posible efecto de dolor por contacto de la mucosa oral. Finalmente, también se evaluó la cantidad de D-galactosa aún presente en la estructura del tejido y no liberada en el medio de cultivo.

[0071] La saliva artificial tenía la composición indicada en la siguiente Tabla 4 (Alshali et al., (2015) J. Dent. 43: 1511-1518, Tabla 1).

Tabla 4

Compuesto	Concentración (g/l) en agua destilada	Proveedor
Metil 4-hidroxibenzoato	2,0	Sigma-Aldrich
Carboximetilcelulosa sódica (CMC)	10,0	Sigma-Aldrich
Cloruro potásico (KCl)	0,625	Fluka
Cloruro cálcico (CaCl ₂)	0,166	Sigma-Aldrich
Dihidrógeno fosfato de potasio (KH ₂ PO ₄)	0,326	Merck
Cloruro de magnesio (MgCl ₂)	0,059	Sigma-Aldrich
Hidróxido potásico (KOH)	q.s. hasta pH 6,75	Fluka

5 **[0072]** La solución a ensayar se preparó considerando que la superficie bucal absorbente corresponde a aproximadamente 200 cm² y tiene una rica red vascular y que durante el día se puede producir saliva no homogénea, de aproximadamente 1.500 ml, con un promedio de 10 ml/hora hasta 250 ml/hora bajo estimulación o 0 ml/hora durante el sueño.

10 **[0073]** De acuerdo con estos datos, el volumen promedio de saliva producido se usó para obtener la solución de ensayo de D-galactosa, como sigue:

- Se disolvió 1 g de polvo (que contenía 500 mg de galactosa) en 10 ml de saliva artificial a 37°C durante 1 hora, obteniendo una concentración de D-galactosa igual a 50 mg/ml.

15 Ensayo de penetración

[0074] Se aplicó una solución de 25 ml de volumen (igual a 10 ml de saliva sobre una superficie de 200 cm²), que contenía 1,25 mg/ml de D-galactosa, sobre la superficie del tejido, por duplicado, durante 10 minutos (T10), 20 minutos (T20) y 30 minutos (T30). Al final de cada experimento, se recogió el medio de cultivo para la siguiente dosificación de D-galactosa.

20 **[0075]** Después de la última muestra, se utilizó uno de los tejidos restantes para la evaluación de la vitalidad del tejido.

Dosificación de D-galactosa

25 **[0076]** La dosificación de la D-galactosa se realizó llevando a cabo un ensayo basado en una reacción redox con ácido 3,5-dinitrosalicílico (DNS) [Stasiak-Rózanska L. et al., (2011), Acta Sci. Pol. Technol. Alimento. 10 (1): 35-49.]: se aprovechó la oxidación del grupo aldehído o del grupo cetona presente en los azúcares reductores; el DNS se redujo simultáneamente, en condiciones alcalinas, a 3-amino-5-nitrosalicílico, un compuesto rojizo que absorbe a una longitud de onda (λ) 540 nm.

30 Evaluación de la vitalidad del tejido

[0077] La vitalidad del tejido tratado se evaluó mediante ensayo MTT [Mosmann T (1983), J Immunol. Methods 65 (1-2): 55-63.], en base a la reducción del reactivo clave 3- [4,5-dimetiltiazol-2-il] -2,5-difenil tetrazolio bromuro, aplicando el protocolo modificado como se indica abajo:

Incubación en la solución MTT

40 **[0078]** Los pocillos de una placa de 24 pocillos se llenaron con 300 μ l de una solución de MTT.

[0079] Los tejidos tratados se transfirieron a los pocillos y se incubaron durante 3 horas (+/- 5 minutos) a 37°C, 5% de CO₂ y 95% de humedad.

Extracción de formazan

45 **[0080]** Se llenó una nueva placa de 24 pocillos con 800 μ l de isopropanol por cada pocillo.

[0081] Al final de 3 horas de incubación (\pm 5 minutos) en la solución de MTT, los tejidos tratados se transfirieron a la solución de isopropanol. Se agregaron 700 μ l de isopropanol sobre el tejido tratado y se incubó durante 2 horas (\pm 5 minutos) a temperatura ambiente con agitación (unas 150 rpm) para la extracción de formazán.

Medición de la densidad óptica (OD)

55 **[0082]** Al final de las 2 horas de incubación (\pm 5 minutos), los tejidos y los filtros de policarbonato se perforaron, para mezclar y homogeneizar la solución de extracción.

[0083] De cada pocillo así tratado, se recogieron 200 μ l de solución de extracción (= 3 pocillos para cada tejido o 3 duplicados por tejido), que se transfirieron a una placa de 96 pocillos. La densidad óptica de los pocillos se leyó entonces a (λ) 540 nm.

60 Análisis de datos

[0084] De acuerdo con la clasificación indicada en los documentos de validación de los métodos empleados por el proveedor de tejido, la vitalidad de los tejidos tratados con la muestra de ensayo y el control positivo se calcularon con respecto al control negativo y se compararon con los siguientes criterios:

Vitalidad media del tejido ≤ 50%, IRRITANTE (I)
 Vitalidad media del tejido > 50%, NO IRRITANTE (NI)

5 **Resultados**

10 [0085] En la Tabla 5 se indican las dosis de D-galactosa contenidas en el comprimido orosoluble, presentes en los tejidos orales. Los resultados se expresan como la cantidad de D-galactosa en mg (media de desviación estándar 6) encontrada en el medio de cultivo. También en la Tabla 5 se calcularon e indicaron los porcentajes de absorción parcial (con respecto al tiempo experimental controlado) y de absorción total (%).

Tabla 5

Muestra	Concentración D-gal (mg/ml)	SD	% Absorción parcial	% Absorción total
Medio a T10	0,541	0,009	43	43
Medio a T20	0,081	0,04	6,49	49,75
Medio a T30	0,013	0,02	1,07	50,82
Control	0	0	--	--

Leyenda: SD = Desviación estándar de la media; Control = tampón y tejido no tratados

15 [0086] El análisis de los resultados obtenidos muestra una penetración de D-galactosa, contenida en el producto ensayado, a través de la mucosa oral reconstruida in vitro, que alcanza el 43% en los primeros 10 minutos de aplicación y alcanza aproximadamente el 51% dentro de 30 minutos.

20 [0087] Si un comprimido tradicional (ingerible, no bucal) se sometiera al mismo experimento, se habrían obtenido los mismos resultados que se obtuvieron con el control, ya que el comprimido tradicional no se disolvería en saliva artificial.

[0088] En la Tabla 6, se indican los resultados del ensayo MTT realizado en tejido oral humano HOES5 para la evaluación de la tolerabilidad del producto para la mucosa oral.

Tabla 6

Muestra	OD 540nm	Vitalidad tejido	Clasificación
Tejido tratado	0.807	99%	No irritante
Tejido no-tratado	0.795	100%	No irritante

25 [0089] El ensayo MTT realizado no muestra ningún signo de irritación de la mucosa oral como resultado de la aplicación de la composición ensayada disuelta en saliva artificial.

30 **Conclusiones**

[0090] De acuerdo con el ensayo y las condiciones experimentales utilizadas, se concluyó que: la D-galactosa (500 mg), contenida en la formulación orobucal en forma de comprimido, mostró capacidad de penetración a través del tejido epitelial reconstruido por vía oral.

35 Ejemplo 3

Informe de Caso Clínico 1

40 [0091] Un paciente de sexo masculino, de 28 años de edad, con "leucodistrofia" grave desde el nacimiento. El diagnóstico en 2013 se corrigió definitivamente en "Enfermedad de MEB - Enfermedad músculo-ojo-cerebro". Es un trastorno genético con degeneración distrófica muscular y anomalías visuales (miopía) y déficits cerebrales graves con discapacidades cognitivas importantes.

45 [0092] El paciente acudió a nuestra observación en octubre de 2012. Tenía una presencia importante de convulsiones (incluso 5 por día) a pesar de la toma de anticonvulsivos.

[0093] El cuadro neurológico se caracterizó por afasia, actitud obsesivo-compulsiva (fijación en figuras de niños y mujeres de las que se siente atraído). A veces se manifestaba de manera agresiva, pero nunca inquietante.

50 [0094] Se sometió a terapia inmunomoduladora con el uso de citoquinas de dosis baja, obteniendo así una notable mejora en la cantidad y calidad / duración de las convulsiones (reducido a 2 por semana, de baja intensidad y duración de un máximo de 30 segundos).

55 [0095] Sin embargo, esta terapia no tuvo ningún impacto en el marco intelectual y en sus actitudes.

[0096] A partir de diciembre de 2015, el paciente comenzó un tratamiento con el producto descrito en el Ejemplo 1 a la dosis de dos comprimidos por día.

5 **[0097]** Incluso después de un mes de tratamiento, los padres observaron un cambio en el estado mental del paciente: una disminución de las actitudes obsesivo-compulsivas, una mayor comprensión y participación en la realidad (por ejemplo, se rió, cuando el contexto era cómico, se lamentó, cuando el contexto era dramático o triste) y el paciente fue capaz incluso de articular frases cortas. Este cambio, según los padres y educadores que lo siguen, fue un cambio notable e inesperado, también porque se mantuvo constante a lo largo del tiempo.

10 **[0098]** Estamos pensando en la posibilidad de aumentar la dosis diaria de la composición del Ejemplo 1, con el fin de mejorar aún más el cuadro clínico.

Ejemplo 4

15 Informe de Caso Clínico 2

20 **[0099]** Se presentó una paciente de 65 años de edad, a la que se le diagnosticó glaucoma primario agudo de ángulo abierto con pérdida súbita de visión en el ojo derecho (OD). La presión intraocular (PIO), evaluada con tonometría de aplanación, tuvo un inicio de 28 mmHg (ojo derecho) y 22 mmHg (ojo izquierdo). No hubo patología vítrea o coroidea, sino discopatía en el OD. El campo visual tenía defectos generalizados en ambos ojos, más acentuados en el OD. Se inició un tratamiento médico para la PIO oftálmica con beta-toxolol oftálmico, pero después de 4 meses de tratamiento, el campo de visión y la agudeza no mejoraron.

25 **[0100]** Se realizó entonces un tratamiento neuroprotector (además de la terapia tópica con betaxolol), con una integración de dos comprimidos preparados como en el Ejemplo 1 por día (después de la cena) durante 3 meses. Después de este tratamiento, la perimetría automatizada mostró una mejora significativa, incluso reconocible subjetivamente. Estos resultados se mantuvieron después de 4 meses de interrupción del tratamiento. Se aconsejó al paciente que completara otro ciclo de 2 meses y una suspensión de 2 meses y que repitiera estos ciclos por lo menos durante un año.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición formulada para administración bucal, peribucal u orobucal, o, en alternativa, para administración sublingual, que comprende D-galactosa en asociación con coenzima Q10 y, opcionalmente, glutatión reducido, como ingredientes activos, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, para uso como suplemento alimenticio o como alimento funcional o alimento para fines médicos especiales o como medicamento.
- 10 2. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende al menos un ingrediente activo adicional o extracto vegetal seleccionado del grupo que comprende: *Curcuma longa* L. (titulada en curcumina), L-teanina, *Plectranthus barbatus* Andrews (sin. *Coleus forskohlii* - titulado en forskolina), astaxantina, S-adenosil-L-metionina, *Cucumis melo* L. (titulado en superóxido dismutasa), L-glutatión, NADH, homotaurina (tramiprosato), fosfolípidos de membrana (fosfosidina, fosfatidilserina, fosfatidilcolina), inositol, flavonoides, *Camelia sinensis* L. (titulada en galato de epigallocatequina), colina, PABA (ácido para-amino benzoico), ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 EPA/DHA, citicolina, melatonina, *Griffoniasimplicifoliabaill.* (titulado en 5-HTP - 5-hidroxitriptófano), GPC (glicerilfosforilcolina), GPE (glicerilfosforil etanolamina), luteína, zeaxantina, *Vacciniummyrtillus* L., *Oxycoccuspalustris pers.*, *Brassica oleracea* L. (titulado en sulforafano), DHEA (dehidroepiandrosterona), *Camelia sinensis* L. (titulada en ácido GABA-gamma-aminobutírico), acetil L-carnitina, N-acetil-cisteína, ácidos grasos poliinsaturados Omega-6, palmitoiletanolamida (PEA) Hipérico (*Hypericum perforatum*), *Bacopamonnieri*, *Escolzia*, *Magnolia*, *Passiflora*, arginina, citrulina, ácido lipoico, hidroxitirosol, oleuropeína, *Ginkgo biloba*, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 20 3. La composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para el tratamiento de enfermedades crónicas degenerativas asociadas con función mitocondrial alterada.
- 25 4. La composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para el tratamiento de todas las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central (SNC) y/o periférico (SNP) asociadas con anomalías visuales y/o déficits cerebrales con discapacidades cognitivas.
- 30 5. La composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la enfermedad degenerativa crónica se selecciona del grupo que comprende: enfermedad músculo-ojo-cerebro (enfermedad de MEB), glaucoma, esclerosis múltiple (EM), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedades desmielinizantes (autoinmunes), neuropatías degenerativas sobre base metabólica (diabetes, deficiencias de vitaminas) o neuropatías traumáticas síndromes de atrapamiento, retrasos psicomotores en la infancia, trastornos cognitivos de la senescencia en la fase inicial, degeneración macular relacionada con la vejez, retinopatía diabética, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, polirradiculoneuropatía subaguda benigna o síndrome de Guillain-Barré, encefalomiелitis aguda diseminada (encefalitis post-infecciosa), adrenoleucodistrofia y adrenomiелoneuropatía, atrofia óptica hereditaria de Leber y enfermedades mitocondriales, mielopatía asociada a HTLV (asociada con Virus Linfotrófico de células T humanas), neuropatía sensitiva y motora tipo I y tipo II (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, atrofia muscular peroneal) o neuropatía sensitiva y motora tipo III, (neuropatía intersticial hipertrófica, enfermedad de Dejerine-Sottas).
- 40 6. La composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en la que el tratamiento está pensado como una terapia complementaria, es decir, en asociación con otros fármacos para el tratamiento terapéutico de la misma patología.
- 45 7. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en formulación orosoluble y/o efervescente.
- 50 8. La composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende 0,5 g de D-galactosa en asociación con 50 mg de coenzima Q10 y, opcionalmente, 50 mg de glutatión reducido.
- 55 9. La composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos los siguientes excipientes: manitol, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, dióxido de silicio, estearato de magnesio, éster de sacarosa, hidroxipropilcelulosa y polietilenglicol.
- 60 10. La composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en forma de comprimidos, cápsulas, barras, grageas, píldoras o gránulos.
11. Un complemento alimenticio, que comprende la composición según una de las reivindicaciones precedentes.

FIGURA 1

