

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 279**

51 Int. Cl.:

A61K 31/047 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2012** **PCT/US2012/035766**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2013** **WO13009378**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2012** **E 12810730 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019** **EP 2731595**

54 Título: **Uso de carotenoides de xantofila para mejorar el rendimiento visual y la eficiencia neuronal**

30 Prioridad:

13.07.2011 US 201161507451 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.04.2020

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF GEORGIA RESEARCH
FOUNDATION, INC. (100.0%)
Boyd Graduate Studies Research Center, D.W.
Brooks Dr.
Athens, GA 30602-7411, US**

72 Inventor/es:

**RENZI, LISA, M. y
HAMMOND, BILLY, R.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 754 279 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

Uso de carotenoides de xantofila para mejorar el rendimiento visual y la eficiencia neuronal

Solicitud relacionada

- 5 La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional estadounidense Núm. 61/507.451, presentada el 13 de julio de 2011 y titulada "Uso de luteína y zeaxantina para mejorar el rendimiento visual y la eficiencia neuronal."

Campo de la invención

La invención proporciona un uso no terapéutico de zeaxantina (Z) en un procedimiento de mejora del tiempo de reacción y la capacidad de anticipación de coincidencia en un sujeto que lo necesita.

10 **Antecedentes de la invención**

- 15 Los carotenoides de xantofila luteína (L) y zeaxantina (Z) se encuentran en alta concentración en el tejido nervioso humano, como la retina y el neocórtex [1, 2]. En la retina, L y Z se hallan en la mácula y se denominan pigmento macular (PM). Por lo tanto, PM está compuesto por los carotenoides luteína (L) y zeaxantina (Z) y un producto de su interconversión, la meso-zeaxantina (MZ). La densidad óptica del PM se puede medir de forma no invasiva utilizando técnicas psicofísicas establecidas [3] y la densidad óptica del PM está fuertemente relacionada con las concentraciones de L y Z en el cerebro. Se cree que la PM protege la retina del daño actínico y el estrés oxidativo, y que mejora la función visual mediante dos mecanismos básicos: absorción de luz de onda corta y mejora de la eficiencia neuronal.

- 20 Si bien la alta densidad del PM puede ser beneficiosa para la población en general, los atletas que practican deportes al aire libre pueden recibir un beneficio adicional de mantener una alta densidad óptica de PM (DOPM), ya que se requiere de ellos que realicen una serie de tareas visuales y viso-motoras a una velocidad enormemente alta en las condiciones del entorno e iluminación que según se sabe degradan más la función visual.

- 25 La función L y Z en la retina se comprende relativamente bien. En la literatura anterior, se han planteado las tres hipótesis básicas que se indican a continuación para explicar lo que pueden hacer L y Z como PM para mejorar la función visual. La primera hipótesis es la hipótesis protectora, que señala que dado que L y Z son pigmentos que absorben la luz "azul" de onda corta dañina y sirven como antioxidantes, el PM puede mejorar la función visual previniendo enfermedades oculares adquiridas que degradan la visión, tales como degeneración macular asociada a la edad (DMAE), la causa principal de ceguera en el mundo occidental.

- 30 La segunda hipótesis sobre la función del PM se basa en las propiedades ópticas del PM. Dado que L y Z absorben la luz de onda corta y dado que la luz de onda corta se dispersa fácilmente en la atmósfera y dentro de los ojos, la capacidad del PM de absorber la luz de onda corta mejora el rendimiento visual en condiciones de visión dominantes de onda corta y en aquellas condiciones en las que la absorción de la porción de onda corta de una fuente de luz de banda ancha relativamente intensa mejora la visión. Por ejemplo, los sujetos con mayor DOPM tienden a tener una mejor función visual en condiciones de deslumbramiento y en presencia de factores de estrés lumínico. Los sujetos con mayor PM tienen también una mejor capacidad para detectar el borde de un objeto cuando ese objeto se presenta frente a un fondo de onda corta, como un cielo "azul".

- 40 La tercera hipótesis sobre la función PM es la hipótesis de eficiencia neuronal. La hipótesis de la eficiencia neuronal señala que el PM, en el nivel de la retina neural y como biomarcador de la concentración cortical de L y Z, es capaz de mejorar la eficiencia neuronal reduciendo el ruido neuronal (disparo neuronal aleatorio que no está correlacionado con la presencia de un estímulo sensorial), mejorando la velocidad de procesamiento y reduciendo al mínimo la cantidad del área cortical necesaria para realizar cualquier tarea cognitiva dada.

Un compendio relativamente amplio de literatura ha respaldado las dos primeras hipótesis (la hipótesis protectora y la hipótesis óptica). Renzi y Hammond [4] postularon la hipótesis de eficiencia neuronal en 2010 y han estado recopilando datos para determinar si la hipótesis de eficiencia neuronal es correcta o no.

- 45 A pesar de los esfuerzos mencionados para comprender el papel de L y Z cortical en la salud óptica, continúa existiendo la necesidad de tratamientos y composiciones farmacéuticas en los que se puedan utilizar los carotenoides de xantofila para mejorar el rendimiento visual y la eficiencia neuronal.

Stringham J. y col., Journal of Food Science, vol. 75, páginas R24-R29 da a conocer efectos positivos de luteína y zeaxantina en la recuperación al fotoestrés.

- 50 Stringham y col., Optometry and Vision Science, vol. 85, no. 2, pp. 82-88 desvela la administración de compuestos que incluyen luteína y zeaxantina para relacionar el pigmento macular con mejoras en la discapacidad por deslumbramiento y recuperación al fotoestrés.

El documento WO 2010/125516 A1 desvela composiciones que contienen una mezcla de luteína y zeaxantina para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos del ojo humanos y veterinarios.

La patente estadounidense US 2007/082066 A1 desvela el uso de zeaxantina para reducir la hipersensibilidad a la luz, la fotofobia y afecciones médicas relacionadas con la hipersensibilidad a la luz.

- 5 La patente estadounidense US 2009/118228 A1 desvela la administración de una combinación de luteína, zeaxantina, licopeno y beta-caroteno para (1) mejorar la salud óptica, (2), prevenir la muerte de células fotorreceptoras, (3) proteger los ojos de la luz y el daño solar, (4) mejorar la salud de la piel y (5) prevenir la obesidad.

- 10 El documento WO 2009/129859 A1 desvela composiciones contra la pérdida de la agudeza visual en sujetos que tienen o están en riesgo de tener enfermedades oculares como degeneración macular, retinopatía diabética y otros.

La patente británica GB 2 301775 A desvela el uso de luteína y zeaxantina para tratar degeneración macular asociada a la edad.

- 15 La patente estadounidense US 2006/088574 A1 desvela la administración de suplementos nutricionales a individuos para una nutrición equilibrada y para mantener los niveles de glucosa en sangre, así como para aquellos que están en riesgo de desarrollar intolerancias a la glucosa o enfermedades cardiovasculares, incluyendo personas diabéticas, embarazadas y/o lactantes y pacientes geriátricos.

Bovier E. y col., Investigative Ophthalmology & Visual Science - IOVS, vol. 52, p. 3621 desvela un estudio que investiga si la alta densidad óptica del pigmento macular tiene relación con cambios funcionales como un mejor tiempo de reacción y anticipación de coincidencia estudiando "individuos a lo largo del curso de su vida."

20 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona un uso no terapéutico de zeaxantina (Z) en un procedimiento para mejorar el tiempo de reacción y la capacidad de anticipación de coincidencia en un sujeto que lo necesita de acuerdo con la reivindicación 1. En las sub-reivindicaciones se exponen las realizaciones preferentes.

- 25 Preferentemente, se administra tópicamente al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de zeaxantina (Z) (o el propio sujeto a sí mismo/a) mediante la aplicación de una solución ocular, o se administra sistémicamente a través de una forma de dosificación sólida o líquida que comprende como mínimo aproximadamente 200 %, o como mínimo aproximadamente 190 %, o como mínimo aproximadamente 180 %, o como mínimo aproximadamente 170 %, o como mínimo aproximadamente 160 %, o como mínimo aproximadamente 150 %, o como mínimo aproximadamente 140 %, o como mínimo aproximadamente 130 %, o como mínimo aproximadamente 120 %, o como mínimo aproximadamente 110 % de la cantidad de zeaxantina (Z) que podría metabolizar el sujeto de lo contrario como resultado del consumo de fuentes alimentarias como como huevos, espinacas o maíz. Por ejemplo, utilizando intervalos puramente ilustrativos, las cantidades farmacéuticamente eficaces de zeaxantina (Z) podrían variar de aproximadamente 1.000 mg, o aproximadamente 900 mg, o aproximadamente 800 mg, o aproximadamente 700 mg, o aproximadamente 600 mg, o aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 90 mg, o aproximadamente 80 mg, o aproximadamente 70 mg, o aproximadamente 60 mg, o aproximadamente 50 mg, o aproximadamente 40 mg, o aproximadamente 30 mg, o aproximadamente 20 mg, o aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 9 mg, o aproximadamente 8 mg, o aproximadamente 7 mg, o aproximadamente 6 mg, o aproximadamente 5 mg, o aproximadamente 4 mg, o aproximadamente 3 mg, o aproximadamente 2 mg, o aproximadamente 1 mg. En ciertos aspectos de la invención, la composición se presenta en forma de una composición de alimento, incluyendo una barra alimenticia, como pueda ser una barra deportiva o un líquido.

Breve descripción de las figuras

- 45 **Figura 1.** Características de estímulo y sincronización para TAC, TRF y TRV según lo determinado para sujetos sanos en el experimento del Ejemplo 1.

Figura 2. Mejoras para un sujeto, DOPM basal de 0,7 a 30 minutos de excentricidad, DOPM de 12 semanas de 0,77, según lo determinado para sujetos sanos en el experimento del Ejemplo 1.

- 50 **Figura 1A.** Resultados de las pruebas de discapacidad por deslumbramiento determinados en el experimento del Ejemplo 2; estímulos presentados en un sistema óptico de visión de Maxwell de tres canales (fuente de luz de arco de xenón de 1 kW): (a) objetivo de 570 nm (100 % de contraste, 5 ciclos por grado - cpG); anillo de 10 ° de diámetro interior, 12 ° de diámetro exterior que comprende luz de xenón de banda ancha. Resultados de las pruebas de potenciación del contraste determinados en el experimento del Ejemplo 2: (b) objetivo de 600 nm (rejilla de contraste del 100 %, 5 cpG); envolvente de 460 nm.

Figura 2A. Resultados de rendimiento visual dinámico determinados en el experimento del Ejemplo 2.

Figura 3A. Aparato de función de sensibilidad al contraste temporal (FSCT) (a) y presentación en vista libre (a través de una pupila artificial; véase Figura 3a) de 1° , objetivo de 660 nm centrado dentro de 10° , envolvente de 660 nm (b); resultados determinados en el experimento del ejemplo 2.

Figura 4A. Aumentos en DOPM y mejora en el rendimiento visual estático y dinámico después de los resultados de la suplementación con zeaxantina determinados en el experimento del Ejemplo 2.

Figura 1B. Esquema de presentación de estímulos TAC; resultados determinados en el experimento del Ejemplo 3.

Figura 2B. Tiempo de reacción de posición fija y variable; resultados determinados en el experimento del Ejemplo 3.

Figura 3B. DOPM se relacionó significativamente con una disminución del TR ($r = -0,25$, $p < 0,05$); resultados determinados en el experimento del Ejemplo 3.

Figura 1C. La relación entre DOPM y el tiempo de reacción de posición fija en adultos jóvenes y sanos ($r = -0,21$, $p < 0,05$); resultados determinados utilizando un protocolo similar al descrito en el experimento del Ejemplo 4.

Figura 2C. La relación entre DOPM y el tiempo de reacción de posición variable en adultos jóvenes y sanos ($r = -0,22$, $p < 0,05$); resultados determinados utilizando un protocolo similar al descrito en el experimento del Ejemplo 4.

Figura 3C. La relación entre el error en la anticipación de coincidencia y la DOPM en adultos jóvenes y sanos ($r = -0,23$, $p < 0,05$); resultados determinados utilizando un protocolo similar al descrito en el experimento del Ejemplo 4.

Figura 4C. La relación entre DOPM y el tiempo de equilibrio en ancianos sanos, ($r = 0,29$, $p < 0,05$); resultados determinados utilizando un protocolo similar al descrito en el experimento del Ejemplo 4.

Figura 5C. La relación entre DOPM y el tiempo de reacción de juicio en ancianos sanos, ($r = -0,25$, $p < 0,05$); resultados determinados utilizando un protocolo similar al descrito en el experimento del Ejemplo 4.

Figura 6C. Esquema del conjunto de luces lineales utilizada para determinar TRF, TRV y TAC de acuerdo con el experimento descrito en el Ejemplo 4.

Descripción detallada de la invención

Para describir la presente invención, se utilizan los siguientes términos, entre otros. Debe entenderse que ha de darse a los términos que no se definen específicamente un significado en consonancia con el uso de dicho término dentro del contexto de la presente invención, tal como lo entienden las personas expertas en la materia.

Debe señalarse que, tal como se emplea en la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un/a" y "el/la" incluyen las referencias en plural a no ser que se limite expresa e inequívocamente a una referencia. Así pues, por ejemplo, la referencia "un compuesto" incluye dos o más compuestos diferentes. Tal como se utiliza en el presente documento, se pretende que el término "incluye" y sus variantes gramaticales no sean exhaustivos, de modo que la cita a los artículos de una lista no excluye otros términos similares que puedan sustituir y otros términos que puedan añadirse a los artículos enumerados.

La "mejora del tiempo de reacción y la capacidad de anticipación de coincidencia" y la "potenciación del rendimiento visual estático y dinámico" se pueden evaluar de varias maneras, p.ej., utilizando las metodologías descritas en los Ejemplos 1-4 en el presente documento. Los parámetros correspondientes indicativos de la mejora del tiempo de reacción y capacidad de anticipación de coincidencia incluyen, pero sin limitación:

(1) un aumento de la DOPM de aproximadamente 100 %, 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 % en comparación con el nivel basal de MOPD de un sujeto;

(2) un aumento de la DOPM asociado con una disminución en el tiempo de recuperación al fotoestrés de aproximadamente 10, o 9 u 8 o 7 o 6 o 5 o 4 o 3 o 2 o 1 segundos (p.ej., menor tiempo de recuperación al fotoestrés asociado a un aumento de DOPM de aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 % de un nivel DOPM basal);

(3) disminuciones del TAC, TRF y/o TRV de aproximadamente 100 %, 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 % en comparación con los niveles basales de TAC, TRF y/o TRV de un sujeto;

(4) un aumento del umbral de fusión crítica del parpadeo de aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,4, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,8, 2,9 o 3,0 Hz; y

(4) un aumento logarítmico del umbral de deslumbramiento discapacitante (umbral de deslumbramiento velado) de aproximadamente 0,01 a 0,25 durante un período de aproximadamente uno a aproximadamente seis meses;

Las "condiciones de iluminación conocidas como perjudiciales para la función visual" incluyen, pero sin limitación, condiciones de iluminación en las que la luz azul (p.ej., "neblina azul") es un factor importante para limitar la visión exterior (p.ej., la luz en longitudes de onda de aproximadamente 400 nm a aproximadamente 550 nm), y condiciones de deslumbramiento discapacitante asociadas con la luz blanca de xenón a valores log de energía ($\mu\text{W}/\text{cm}^2$) de aproximadamente 2 a aproximadamente 4.

Los "aumentos de DOPM" se pueden medir en una amplia variedad de puntos temporales, incluyendo, pero sin limitación, uno o más días, semanas o meses (p.ej., un aumento de aproximadamente 50 % de DOPM durante un período de aproximadamente 120 días).

"La prevención del deterioro continuado de la agudeza visual en un sujeto que sufre de degeneración macular asociada a la edad" incluye, pero sin limitación, mejorar la agudeza visual normalizada, tomografía de coherencia óptica (TCO), el espesor y volumen macular y la presión intraocular, disminuir el espesor foveal central de aproximadamente 400 a aproximadamente 300 o aproximadamente 250 micrómetros tal como se mide por TCO, se ha demostrado el cese de la fuga vascular con angiografía con fluoresceína y TCO, resolución de la hemorragia y el líquido subretiniano en el ojo tratado, mejores puntuaciones en el Cuestionario de la función visual del Instituto Nacional del Ojo (NEI VFQ), el Inventario de Actividades (AI) y la calidad de la función visual de baja visión de veteranos de guerra (VA LV VFQ-48) o la prueba de visión dirigida, o en un protocolo de muestra que consigue los siguientes resultados: la agudeza visual corregida de la prueba mejoró de 20/800 de movimientos de la mano (y mejoró de 0 a 5 letras en el gráfico de agudeza visual del Estudio de retinopatía diabética de tratamiento temprano [ETDRS]) en el ojo del estudio de un paciente con distrofia macular de Stargardt, y la visión también mejora en un paciente con degeneración macular seca asociada a la edad (de 21 letras ETDRS a 28).

"La prevención del deterioro de la agudeza visual en un sujeto que está en riesgo de desarrollar degeneración macular asociada a la edad" puede implicar prevenir el aumento del espesor y el volumen macular en un sujeto que tiene alrededor de cincuenta años de edad, así como disminuir la presión intraocular y espesor foveal central de dicho sujeto, y evitar una acumulación en el ojo del sujeto de depósitos sub-RPE que contienen constituyentes moleculares de drusas humanas, menor segmentación de áreas atróficas en el ojo del sujeto tal como lo confirma la imagen de autofluorescencia del fondo de ojo, menor aumento de GA en el ojo del sujeto, y la confirmación de una falta de alteraciones microestructurales distintas relacionadas con GA tal como se visualiza mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral de alta resolución.

Los "carotenoides de xantofila" generalmente se refieren a una cadena de polieno de 40 carbonos natural o sintética con una estructura de carotenoides que contiene al menos un grupo funcional que contiene oxígeno. La cadena puede incluir grupos finales cíclicos terminales. Entre los ejemplos de carotenoides de xantofila, aunque no exhaustivos, se incluyen astaxantina, zeaxantina, luteína, equinenona, licofila, cantaxantina y similares. El isomerismo en torno a los dobles enlaces carbono-carbono produce estructuras moleculares claramente diferentes que pueden aislarse como compuestos separados (conocidos como Z ("cis") y E ("trans"), o isómeros geométricos). Los carotenoides de xantofila, por lo tanto, incluyen, pero sin limitación, (3R, 3'R, 6'R)-luteína, (3R, 3'R, 6'R)-zeaxantina, los isómeros (E/Z) de (3R, 3'R, 6'R)-luteína y (3R, 3'R, 6'R)-zeaxantina, los metabolitos (3R, 3'S, 6'R)-luteína (3'-epiluteína) y 3-hidroxi- β , ϵ -carotén-3'-ona, (3R, 3'S-meso)-zeaxantina, (meso-zeaxantina (MZ)), 3'-oxoluteína, 3-metoxizeaxantina (3-MZ), β -criptoxantina, épsilon-licopenos, 5-Z-licopenos y productos apocarotenoides incluyendo 3-OH- β -ionona, 3-OH- α -ionona, β -ionona, 3-OH- α -apo-10'-carotenal, 3-OH- β -apo-10'-carotenal y β -apo-10'-carotenal.

"Forma enantiomérica sustancialmente pura", tal como se utiliza en el presente documento comprende más de aproximadamente 80 % en peso de una forma enantiomérica en particular de carotenoide de xantofila (p.ej., 3R, 3'R, 6'R)-zeaxantina) y menos de aproximadamente 20 % en peso de otra forma enantiomérica en particular del carotenoide de xantofila y menos de aproximadamente 10 % en peso de otra forma enantiomérica en particular de carotenoide de xantofila y menos de aproximadamente 5 % en peso de otra forma enantiomérica de ese carotenoide de xantofila y lo más preferentemente más de aproximadamente 99 % en peso de una forma enantiomérica en particular de carotenoide de xantofila y menos de aproximadamente 1 % en peso de otra forma enantiomérica de ese carotenoide de xantofila. Un "derivado de carotenoide de xantofila sustancialmente puro" se define de manera similar con respecto a las cantidades relativas de sus enantiómeros.

El término "compuesto", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a cualquier compuesto químico específico desvelado en el presente documento e incluye tautómeros, regioisómeros, isómeros geométricos y, cuando sea aplicable, isómeros ópticos (p.ej., enantiómeros) de los mismos, así como sales farmacéuticamente aceptables y derivados (incluyendo formas de profármacos) de los mismos. Dentro de su uso en el contexto, el término compuesto se refiere generalmente a un compuesto único, pero también puede incluir otros compuestos como estereoisómeros, regioisómeros y/o isómeros ópticos (incluyendo mezclas racémicas) así como enantiómeros específicos o mezclas enriquecidas enantioméricamente de compuestos desvelados, así como diastereómeros y epímeros, cuando sea aplicable en el contexto. El término también se refiere, en contexto, a formas de profármacos de compuestos que se han modificado para facilitar la administración y suministro de

compuestos a un sitio de actividad.

Los "ácidos grasos" incluyen, pero sin limitación, ácidos grasos esenciales, ácidos grasos omega-3, omega-6 y omega-9 y ácidos grasos trans.

5 El término "paciente" o "sujeto" se utiliza a lo largo de la memoria descriptiva dentro del contexto para describir un animal, generalmente un mamífero y preferentemente un ser humano, a quien se proporciona tratamiento, incluyendo el tratamiento profiláctico (profilaxis), con las composiciones de acuerdo con la presente invención. Para el tratamiento de las infecciones, afecciones o patologías que son específicos para un animal concreto, como pueda ser un paciente humano, el término paciente se refiere a dicho animal concreto.

10 El término "eficaz" se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, para describir una cantidad de un compuesto o composición que, en contexto, se utiliza para producir o lograr un resultado deseado, ya se refiera dicho resultado a la mejora de la densidad óptica del pigmento macular de un sujeto, la mejora del rendimiento visual estático y dinámico de un sujeto, la mejora del tiempo de reacción y la capacidad de anticipación de coincidencia de un sujeto del que se requiere que perciba y reaccione a estímulos que varían temporalmente en condiciones de iluminación conocidos como perjudiciales para la función visual. Este término engloba todos los
15 demás términos de cantidad eficaz o concentración eficaz (incluido el término "terapéuticamente eficaz") que se describen de otra forma en la presente solicitud.

Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento", etc., tal como se utilizan en el presente documento, incluyen mejorar el rendimiento visual estático y dinámico de un sujeto, mejorar el tiempo de reacción y la capacidad de anticipación de coincidencia de un sujeto del que se requiere que perciba y reaccione a estímulos que varían temporalmente en
20 condiciones de iluminación conocidas como perjudiciales para la función visual. Tratamiento, tal como se utiliza en el presente documento, abarca tanto el tratamiento profiláctico como el terapéutico y también incluye el auto-tratamiento (p. ej. un sujeto sin asistencia de ningún intermediario consume o se aplica a sí mismo o a sí misma carotenoide de xantofila).

El término "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal" se utiliza a lo largo de toda la memoria descriptiva para describir una forma de sal de una o más de las composiciones del presente documento que se presentan para
25 aumentar la solubilidad del compuesto en solución salina, lo más preferentemente para promover la disolución y la biodisponibilidad de los compuestos que se aplican por vía tópica o que se consumen por vía oral. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales adecuadas incluyen aquellas derivadas de metales alcalinos, como potasio y sodio, metales
30 alcalinotérreos, como sales de calcio, magnesio y amonio, entre los numerosos otros ácidos perfectamente conocidos en la técnica farmacéutica. Las sales de sodio y potasio pueden ser preferentes como sales de neutralización de ácidos carboxílicos y las composiciones que contienen fosfato ácido libre de acuerdo con la presente invención. El término "sal" significará cualquier sal en consonancia con el uso de los compuestos de acuerdo con la presente invención. En el caso de que los compuestos se utilicen en indicaciones farmacéuticas, el
35 término "sal" significará una sal farmacéuticamente aceptable, en consonancia con el uso de los compuestos como agentes farmacéuticos.

El término "co-administración" significará que se administran al menos dos compuestos o composiciones o regímenes de tratamiento al paciente al mismo tiempo, de modo que se puedan encontrar cantidades o concentraciones eficaces o efectos de cada uno de los dos o más compuestos o regímenes de tratamiento en el
40 paciente en un momento dado. Aunque los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden co-administrarse a un paciente al mismo tiempo, el término abarca tanto la administración de dos o más agentes o regímenes de tratamiento al mismo tiempo o en momentos diferentes, incluyendo la administración secuencial. Preferentemente, se encuentran concentraciones eficaces de todos los compuestos o composiciones o regímenes co-administrados en el sujeto en un momento dado.

45 El término "éster", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sustituyente del grupo C(O)O, en el que el sustituyente representa, por ejemplo, un hidrocarbilo u otro sustituyente según se describa de otro modo en el presente documento.

Las composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, que comprenden combinaciones de una cantidad eficaz de zeaxantina (Z) y uno o más de los compuestos descritos de otro modo en el presente documento, todos en
50 cantidades eficaces, en combinación con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un vehículo, aditivo o excipiente, se exponen como ejemplos de referencia.

Las composiciones de referencia se pueden formular según el modo convencional utilizando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y también pueden administrarse en formulaciones de liberación controlada. Los
55 vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en estas composiciones farmacéuticas incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, como albúmina de suero humano, sustancias tampón como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de prolamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de

magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilen glicol, carboximetil celulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilen glicol y lanolina.

Las composiciones de referencia se pueden administrar por vía oral, parenteral, inhalación con pulverización, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral" tal como se utiliza en el presente documento incluye técnicas de infusión o inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral o tópica. Las composiciones orales también pueden presentarse en forma de un producto alimentario o una bebida líquida.

Las formas inyectables estériles de las composiciones de referencia pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, como por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se incluyen agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Por otra parte, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como solvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites farmacéuticamente aceptables naturales, como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, como de la farmacopea helvética o alcohol similar.

Las composiciones de referencia pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones acuosas o soluciones. En el caso de los comprimidos para uso oral, los vehículos que se utilizan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Normalmente, se agregan también agentes lubricantes, como el estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden agregar ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes, así como una base alimentaria, especialmente para proporcionar una composición de comida o líquida, por ejemplo, en forma de una barrita deportiva o una bebida deportiva.

Alternativamente, las composiciones de referencia se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Éstos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilen glicoles.

Las composiciones de referencia se pueden administrar también tópicamente. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos. La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede llevar a efecto en una formulación de supositorio rectal (véase lo anterior) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden utilizar parches transdérmicos tópicamente aceptables.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones de referencia pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilen glicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua.

Alternativamente, las composiciones de referencia pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico tópico, las composiciones de referencia pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, ya sea con o sin conservantes como cloruro de bencalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como una pomada como vaselina.

Las composiciones de referencia pueden administrarse también a través de un aerosol nasal o por inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas perfectamente conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

La cantidad de compuesto en una composición de referencia que puede combinarse con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación simple variará dependiendo del hospedador y la enfermedad tratada, el modo de administración en particular. Preferentemente, las composiciones deben formularse para contener entre aproximadamente 0,05 miligramos y aproximadamente 750 miligramos o más, más preferentemente de

aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 600 miligramos, e incluso más preferentemente de aproximadamente 10 miligramos a aproximadamente 500 miligramos de principio activo, en solitario o en combinación con al menos un principio activo adicional que pueda emplearse para mejorar uno o más entre el rendimiento visual estático y dinámico de un sujeto y mejorar el tiempo de reacción y la capacidad de anticipación de coincidencia en un sujeto, incluyendo un sujeto del que se requiere que perciba y reaccione a estímulos variable temporalmente en condiciones de iluminación conocidas como perjudiciales para la función visual.

Debe entenderse asimismo que una dosis específica y un régimen de tratamiento para un paciente en particular dependerán de una diversos factores, entre los que se incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el período de administración, la tasa de excreción, la combinación de medicamentos y el criterio del médico encargado del tratamiento y la gravedad de la enfermedad o afección particular que se esté tratando.

El compuesto activo se incluye en el vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz para la indicación deseada, sin causar efectos tóxicos graves en el paciente tratado. Una dosis preferente del compuesto activo para todas las afecciones mencionadas en el presente documento se encuentra en el intervalo de aproximadamente 10 ng/kg a 300 mg/kg, preferentemente de 0,1 a 100 mg/kg al día, más generalmente de 0,5 a aproximadamente 25 mg por kilogramo de peso corporal del receptor/paciente al día. Una dosis tópica típica oscilará entre 0,01-3 % p/p en un vehículo adecuado.

El compuesto se administra convenientemente en cualquier forma de dosificación unitaria adecuada, incluyendo, pero sin limitación, aquella que contiene menos de 1 mg, de 1 mg a 3,000 mg, preferentemente de 5 a 500 mg de principio activo por forma de dosificación unitaria. Una dosis oral de aproximadamente 25-250 mg suele ser conveniente.

En un ejemplo de referencia, los compuestos activos se preparan con vehículos que protegerán el compuesto contra la rápida eliminación del cuerpo, como pueda ser una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden utilizar polímeros biodegradables y biocompatibles, como etilen acetato de vinilo, polianhídridos, poli(ácido glicólico), colágeno, poliortoésteres y poliácido láctico. Los procedimientos para la preparación de estas formulaciones serán evidentes para las personas expertas en la materia.

Las suspensiones liposómicas también pueden constituir vehículos farmacéuticamente aceptables. Se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos conocidos entre las personas expertas en la materia, por ejemplo, tal como se describe en la patente estadounidense No. 4.522.811. Por ejemplo, las formulaciones de liposoma pueden prepararse disolviendo el/los lípido(s) apropiado(s) (como estearoil fosfatidil etanolamina, estearoil fosfatidil colina, aracadoil fosfatidil colina y colesterol) en un disolvente inorgánico que luego se evapora, dejando una película fina de lípido seco en la superficie del envase. A continuación, se introduce una solución acuosa del compuesto activo en el envase. Después, se agita el envase manualmente para liberar el material lipídico de los lados del envase y dispersar los agregados lipídicos, formando así la suspensión liposómica.

Las composiciones de referencia representativas incluyen, pero sin limitación, las siguientes. Una composición de referencia (p.ej., una composición oftálmica aplicada por vía tópica o una composición que se puede consumir por vía oral, incluyendo una composición alimentaria o una bebida líquida) que comprende:

- (a) aproximadamente 1.000 mg, o aproximadamente 900 mg, o aproximadamente 800 mg, o aproximadamente 700 mg, o aproximadamente 600 mg, o aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 90 mg, o aproximadamente 80 mg, o aproximadamente 70 mg, o aproximadamente 60 mg, o aproximadamente 50 mg, o aproximadamente 40 mg, o aproximadamente 30 mg, o aproximadamente 20 mg, o aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 9 mg, o aproximadamente 8 mg, o aproximadamente 7 mg, o aproximadamente 6 mg, o aproximadamente 5 mg, o aproximadamente 4 mg, o aproximadamente 3 mg, o aproximadamente 2 mg, o aproximadamente 1 mg de zeaxantina (Z); y, opcionalmente,
- (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En las composiciones de referencia descritas en el presente documento, la zeaxantina (Z) puede presentarse en forma enantiomérica sustancialmente pura.

Otra composición de referencia ilustrativa comprende:

- a) aproximadamente 1.000 mg, o aproximadamente 900 mg, o aproximadamente 800 mg, o aproximadamente 700 mg, o aproximadamente 600 mg, o aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 90 mg, o aproximadamente 80 mg, o aproximadamente 70 mg, o aproximadamente 60 mg, o aproximadamente 50 mg, o aproximadamente 40 mg, o aproximadamente 30 mg, o aproximadamente 20 mg, o aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 9 mg, o aproximadamente 8 mg, o aproximadamente 7 mg, o aproximadamente 6 mg, o aproximadamente 5 mg, o aproximadamente 4 mg, o aproximadamente 3 mg,

o aproximadamente 2 mg, o aproximadamente 1 mg de zeaxantina (Z) seleccionada del grupo que consiste en (3R, 3'R, 6'R)-zeaxantina, los isómeros (*E/Z*) de (3R, 3'R, 6'R)-zeaxantina y (3R, 3'S-meso)zeaxantina (meso-zeaxantina (MZ)); y, opcionalmente,
(b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Otra composición de referencia ilustrativa constituye una solución o gel oftálmico que comprende al menos un principio activo seleccionado del grupo que consiste en:

(a) (3R, 3'R, 6'R)-luteína substancialmente enantioméricamente pura, (3R, 3'R, 6'R)-zeaxantina substancialmente enantioméricamente pura, o un isómero (*E/Z*) sustancialmente enantioméricamente puro de (3R, 3'R, 6'R)-zeaxantina; y

10 (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otra composición de referencia ilustrativa comprende:

(a) aproximadamente 1.000 mg, o aproximadamente 900 mg, o aproximadamente 800 mg, o aproximadamente 700 mg, o aproximadamente 600 mg, o aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 90 mg, o aproximadamente 80 mg, o aproximadamente 70 mg, o aproximadamente 60 mg, o aproximadamente 50 mg, o aproximadamente 40 mg, o aproximadamente 30 mg, o aproximadamente 20 mg, o aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 9 mg, o aproximadamente 8 mg, o aproximadamente 7 mg, o aproximadamente 6 mg, o aproximadamente 5 mg, o aproximadamente 4 mg, o aproximadamente 3 mg, o aproximadamente 2 mg, o aproximadamente 1 mg de zeaxantina (Z) seleccionada del grupo que consiste en (3R, 3'S-meso)-zeaxantina (meso-zeaxantina (MZ)); y, opcionalmente
15
20 (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otra composición de referencia ilustrativa constituye una solución oftálmica, pomada o gel que comprende:

(a) (3R, 3'S-meso)zeaxantina (meso-zeaxantina (MZ)); sustancialmente enantioméricamente pura; y
(b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Cada una de las composiciones de referencia descritas puede formularse como una composición alimentaria sólida o líquida para su consumo por vía oral. Por lo tanto, los compuestos activos descritos pueden formularse como una barrita deportiva o una bebida deportiva y envasarse para el sujeto la consuma, por ejemplo, en el emplazamiento de un evento deportivo u otro lugar.

30 En un ejemplo de referencia, un procedimiento de tratamiento comprende la administración de zeaxantina a un sujeto o paciente, en particular, un atleta que participa en una actividad deportiva, un conductor, incluyendo conductores de larga distancia o conductores nocturnos, personal militar o personal de aviación, especialmente los pilotos de aviones que necesitan un rendimiento visual potenciado y/o eficiencia neuronal. En un ejemplo de referencia, el procedimiento comprende potenciar el rendimiento visual y la eficiencia neuronal, haciendo así que el rendimiento del sujeto que participa en la actividad sea más eficaz. Es un resultado inesperado que cantidades
35 eficaces de zeaxantina, preferentemente tanto luteína como zeaxantina y, opcionalmente, ácidos grasos, incluyendo especialmente ácidos grasos omega 3, proporcionaría una significativa potenciación del rendimiento visual y la eficiencia neuronal del sujeto. El uso de la composición de referencia para proporcionar un medio sustancialmente no tóxico para mejorar la eficiencia visual y neuronal (lo cual puede incluir el rendimiento físico, incluyendo la coordinación de mano y ojo) es un ejemplo de referencia más.

40 En los ejemplos de referencia destacados se incluye lo siguiente:

- Explotación de una conexión entre la medición de pigmento macular y el rendimiento deportivo;
- Suplementación de zeaxantina y luteína para construir pigmento macular;
- Suplementación de zeaxantina, luteína y omega-3 para mejorar el rendimiento deportivo y otro rendimiento físico;
- Medición del rendimiento deportivo mediante el uso de la medición de pigmento macular y otras pruebas de
45 rendimiento visual;
- Procedimientos de administración de suplementos que incluyen píldoras, comidas, bebidas, barritas deportivas y polvos;
- Mejoras específicas en el rendimiento que incluyen tiempo de reacción, coordinación de mano y ojo, sensibilidad al contraste y otros
- 50 - Conexión entre el rendimiento visual y el rendimiento deportivo.

El uso de las composiciones de referencia en un paciente o sujeto da como resultado una potenciación del rendimiento visual y/o la eficiencia neuronal adopta la forma de uno o más entre potenciación de la sensibilidad al

contraste visual, potenciación del rendimiento cognitivo, potenciación de la eficiencia visual, potenciación de la sensibilidad al movimiento, potenciación de la memoria espacial, potenciación de reacción de selección, potenciación de la integración del movimiento visual (reducción de tiempo), potenciación del tiempo de reacción de selección (menor), potenciación de la coordinación de mano y ojo de ese individuo en el desempeño de una tarea o la participación en una actividad para dicho paciente o sujeto.

La invención se ilustra además en los siguientes ejemplos no exhaustivos.

Ejemplo 1

Efectos de los carotenoides maculares luteína y zeaxantina en el rendimiento visual y la eficiencia neuronal en sujetos jóvenes y sanos y atletas universitarios

- 10 El propósito de este estudio piloto fue describir las diferencias de rendimiento visual entre los atletas y otros adultos jóvenes y saludables y determinar si el aumento de la densidad de PM derivó o no en un aumento del rendimiento de los atletas.

Procedimientos

1. Estudio transversal

- 15 Sujetos: 78 adultos jóvenes y sanos ($H = 20,6 \pm 2,6$ años), que incluyeron 16 jugadores de béisbol universitarios, participaron en el estudio transversal. Se midió la función visual utilizando la DOPM. La eficiencia neuronal se midió tal como se muestra en la Figura 1. También se midieron los siguientes parámetros adicionales: Tiempo de reacción fijo (TRF); Tiempo de reacción variable (TRV); y Tiempo de anticipación de coincidencia (TAC).

Resultados:

20 Estudio transversal:

DOPM no difirió significativamente entre atletas y las personas que no eran atletas. El TRF no difirió significativamente entre atletas y las personas que no eran atletas. El TRV fue significativamente menor en los atletas. Los atletas fueron significativamente más precisos en el TAC que los no atletas a altas velocidades.

2. Estudio de suplementación

- 25 Sujetos: Siete jugadores de béisbol universitarios ($H = 20,3 \pm 0,58$ años), con un suplemento de 20 mg/Z/día durante 3 meses, participaron en este estudio. Se determinaron los parámetros de la función visual DOPM, deslumbramiento discapacitante, tiempo de recuperación al fotoestrés y potenciación del contraste.

Se determinaron los parámetros de eficiencia neuronal: Tiempo de reacción fijo (TRF); Tiempo de reacción variable (TRV); y Tiempo de anticipación de coincidencia (TAC).

30 Resultados:

Estudio de suplementación:

- 35 Tres sujetos completaron el estudio. DOPM aumentó en sujetos con suplemento (véase sujeto de muestra, Figura 2). El tiempo de recuperación al fotoestrés disminuyó en sujetos con suplemento. Se observaron mejoras tempranas en el deslumbramiento y la potenciación del contraste. TRF y TRV mejoraron y la precisión del TAC mejoró a la frecuencia máxima.

Conclusiones

La suplementación para aumentar la DOPM es especialmente beneficiosa en atletas que realizan actividades al aire libre.

Ejemplo 2

40 Medidas estáticas y dinámicas del rendimiento visual en atletas

El rendimiento en béisbol requiere la capacidad de percibir y reaccionar a estímulos que varían temporalmente en condiciones de iluminación conocidas como perjudiciales para la función visual (es decir, la luz de onda corta). Se sabe que el pigmento macular (PM) - luteína (L) y zeaxantina (Z) en la retina - mejora el rendimiento en tales condiciones y también pueden mejorar la eficiencia neuronal. El fin de este estudio fue evaluar el rendimiento visual estático y dinámico en los jugadores de béisbol universitarios para:

- a) Definir la capacidad de rendimiento de los atletas y los que no eran atletas en correspondencia con la edad y el PM ($N = 18$); y,
- b) Mejorar el rendimiento de los atletas a través de suplementos.

Procedimiento: rendimiento visual estático

Estímulos presentados en un sistema óptico de tres canales de tipo Maxwell (fuente de luz de arco de xenón de 1 kW).

Deslumbramiento discapacitante (GL)

- 5
 - Objetivo de 570 nm (100 % de contraste, 5 ciclos por grado - cpG); anillo de 10 ° de diámetro interior, 12 ° exterior que comprende luz xenón de banda ancha (véase Figura 1a).
 - Umbral: intensidad del anillo requerida para velar completamente el objetivo.

Potenciación del contraste (CE)

- 10
 - Objetivo de 600 nm (rejilla de contraste del 100 %, 5 cpG); Envoltorio de 460 nm (véase Figura 1 A(b)).
 - Umbral: intensidad de fondo requerida para oscurecer el borde entre el objetivo y envoltorio.

Tiempo de recuperación al fotoestrés (PR)

- 15
 - Objetivo de 570 nm (100 % de contraste; 5 cpG).
 - 5 segundos de exposición al foco de fotoestrés blanqueador (disco de 5 ° de diámetro; luz blanca xenón de log 2,5 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ de intensidad).
 - Umbral: tiempo para recuperar la visibilidad del objetivo.

Procedimiento: rendimiento visual dinámico

Tiempo de anticipación de coincidencia (TAC)

- 20
 - Tarea: apretar el botón para indicar cuándo una barra de luz (que viaja a lo largo de una pista lineal de 120 LED) alcanzó un punto específico.
 - La velocidad varió aleatoriamente entre 5, 10, 15 y 20 MPH (15 pruebas para cada velocidad, presentados aleatoriamente; los intervalos entre las pruebas variaron aleatoriamente entre 1000-3000 ms). Tiempo de reacción de posición fija y variable (TRF/TRV)
 - Tarea: apretar el botón en respuesta al LED presentado repetidamente en la misma posición (TRF) o un emplazamiento aleatorio (VFT) a lo largo de la pista lineal de 120 LED.
- 25
 - 60 pruebas; los intervalos entre las pruebas variaron entre 1000-3000 ms

Función de sensibilidad al contraste temporal (FSCT)

- 30
 - Presentación en vista libre (a través de una pupila artificial; véase Figura 3 A (a)) de 1 °, objetivo de 660 nm centrado dentro de 10 °, 660 nm envoltorio (véase Figura 3A (b)).
 - Umbral: profundidad de modulación requerida para detectar el movimiento del objetivo presentado en frecuencias de 1,5, 1,4, 1,0 y 0,4 log Hz.

Umbral de fusión crítica de parpadeo (CFF)

- Umbral: frecuencia (Hz) a la que el objetivo 1 °, 660 nm presentado a una modulación de 100 % pareció fusionarse.

Procedimiento: densidad óptica del pigmento macular

35 Fotometría de parpadeo heterocromático

- HFP personalizado [3] ~ Macular Metrics Corp., Providence, RI,

Resultados

Atletas frente a no atletas

- 40
 - DOPM promedio a 30 'de excentricidad: 0,50,
 - Edad media: 20 años.

Tabla 1. Rendimiento visual estático de atletas (sin diferencia significativa con respecto a los no atletas).

GL	CE	PR
(log energía)	(log energía)	(segundos)
0,84	0,72	20,8

Tabla 2. Rendimiento visual dinámico de atletas (* significativamente diferente de los no atletas, $p < 0,05$).

Velocidad	TAC	TRF	TRV
5 mph	100 %	(ms)	(ms)
10 mph	98 %	217,44	225,52
15 mph	88 %	No hay diferencias significativas en las medidas de FSCT o CFF	No hay diferencias significativas en las medidas de FSCT o CFF
20 mph	62 %	No hay diferencias significativas en las medidas de FSCT o CFF	No hay diferencias significativas en las medidas de FSCT o CFF

5 Suplemento de zeaxantina

- 20mg/d de suplementación en curso.
- Los datos preliminares indican aumentos en DOPM y mejora en el rendimiento visual tanto estático como dinámico (véase la Figura 4A en cuanto a los datos de muestra de un sujeto que completó la intervención de 12 semanas, el cambio de DOPM de 0,70 a 0,77).

10 Conclusiones

La suplementación para aumentar la DOPM puede ser especialmente beneficiosa para los jugadores de béisbol, dadas las tareas realizadas y las condiciones de iluminación exterior.

Ejemplo 3

15 Pigmento macular: Relaciones con el tiempo de reacción fijo y variable y la coincidencia anticipación a lo largo de la vida

Introducción

La alta densidad óptica del pigmento macular (DOPM) se relaciona con umbrales mejorados de fusión crítica de parpadeo [1] y sensibilidad al contraste temporal [2]. Se desconoce si la mejora en la capacidad para detectar el parpadeo se traduce en cambios funcionales como un mejor tiempo de reacción (RT) y el tiempo de anticipación de coincidencia (TAC). Se realizaron tres estudios para determinar estas relaciones en individuos a lo largo de la vida.

Estudio 1: DOPM y juicio normal de TR

Estudio 2: DOPM y TAC

Estudio 3: DOPM y TR fijo/variable (TRF/TRV)

Sujetos:

- 25 *Estudio 1:* N = 49; Edad media = $54,76 \pm 11,97$ años
Estudios 2 y 3: N = 62; Edad media = $20,71 \pm 2,80$ años

Densidad óptica del pigmento macular:

Se evaluó la DOPM con fotometría de parpadeo heterocromática personalizada a los 30 minutos de excentricidad de la retina.

30 Paradigma del tiempo de reacción:

Se utilizó un paradigma de TR de juicio normal, en el que los sujetos respondieron apretando una tecla que correspondía al emplazamiento de un objetivo computarizado presentado aleatoriamente en uno de los cuatro cuadrantes de la pantalla.

Dispositivo de sincronización (TAC, TRF, TRV):

Se construyó un nuevo dispositivo para las tareas TAC y TRF/TRV basado en estudios que utilizan el cronometrador de anticipación Bassin [3]. La pista lineal consistió en 120 LED con una separación de 2,02 cm a lo largo de una pista lineal de 3,26 metros (10,07 pies). El dispositivo utilizó un programa de software personalizado.

5 Procedimiento

Tiempo de anticipación de coincidencia:

Se iluminaron en secuencia los LED individuales a lo largo de la pista lineal de 120 LED. Esto creó la apariencia de una pequeña barra de luz en movimiento. Véase Figura 1B. Se pidió a los sujetos que apretaran un botón para detener la barra de luz en un punto específico a lo largo de la pista. La velocidad de la barra varió aleatoriamente entre 5, 10, 15 y 20 MPH en 60 pruebas. Los intervalos entre las pruebas variaron entre 1000 ms y 3000 ms.

10

Tabla 1A. Información de sincronización para cada velocidad de barra

Velocidad	Tiempo para el final de la pista	Anticipación perfecta
5 mph	135 ms	102 ms
10 mph	68 ms	51 ms
15 mph	45 ms	34 ms
20 mph	34 ms	25 ms

Tiempo de reacción de posición fija y variable:

La tarea fija requirió apretar un botón en respuesta a uno de los LED, presentado repetidamente en la misma posición en la pista. La tarea variable requirió apretar un botón en respuesta a uno de los LED presentados en un emplazamiento aleatorio a lo largo de la pista de 120 LED. Véase Figura 2B(a), Figura 2B(b),

15

Resultados

Estudio 1: DOPM y juicio normal TR

DOPM se relacionó significativamente con la disminución del TR ($r = -0,25$, $p < 0,05$). Véase Figura 3B

20

Tabla 2A. Coeficientes de correlación momento-producto de Pearson (r) y valores de significación (p) para la relación entre DOPM y error absoluto TAC y pruebas fallidas para cada velocidad

Velocidad	Error absoluto		Pruebas fallidas	
	r	p	r	p
5 mph	-0,17	0,09	--	--
10 mph	0,18	0,09	-0,20	0,06
15 mph	-0,01	0,46	-0,23	0,04
20 mph	-0,03	0,40	-0,16	0,10

Tabla 3A. Rendimiento del TAC para cada velocidad en 15 pruebas por lo que respecta a la precisión promedio, anticipada (PPA) y retardo en la respuesta.

Velocidad	Nº fallos	Precisión	% PPA	% retardo
5 mph	0	100 %	42 %	58 %
10 mph	1,5	90 %	57 %	33 %
15 mph	5	69 %	37 %	32 %
20 mph	9,5	39 %	10 %	29 %

Estudio 3: DOPM y TR de posición fija/variable:

DOPM se relacionó significativamente con el TRF ($r = -0,21$, $p \leq 0,05$) y TRV ($r = -0,22$, $p \leq 0,05$).

Conclusiones

DOPM y tiempo de reacción:

- 5 La DOPM está significativamente relacionada con el tiempo de reacción en adultos de edad mediana y más mayores (Estudio 1) y en adultos en edad universitaria (Estudio 3). La DOPM está significativamente relacionada con el tiempo de reacción según se evalúa a través de varios procedimientos, diseñados para capturar las etapas anteriores y posteriores del procesamiento visual. Estudio 1: paradigma de juicio, procesamiento visual posterior; el participante no solo debe percibir el estímulo, sino también hacer un juicio sobre dónde está localizado el estímulo en el espacio. Estudio 3: Tiempo de reacción simple fijo y variable, procesamiento visual temprano; el participante simplemente aprieta un botón cuando aparece el estímulo. No se necesita juicio.

Estos resultados apoyan la hipótesis de eficiencia neuronal de la función del pigmento macular [2].

Anticipación de coincidencia:

- 15 La DOPM se relacionó significativamente o tendió a ser significativa para error absoluto en las pruebas a baja velocidad y para el número de pruebas fallidas en las pruebas de alta velocidad. Estas relaciones son complejas. Es probable que el PM represente una pequeña proporción de varianza en el rendimiento de TAC, pero el rendimiento de TAC está sujeto a la práctica.

Referencias para el ejemplo 3

- 20 [1] Hammond, BR y Wooten BR. (2005) Ophthal Physiol Opt, 25, 315-319.
[2] Renzi, LM y Hammond BR (2010). Ophthal Physiol Opt, 30, 351-357.
[3] Millslagle, DG (2000). Perceptual & Motor Skills, 90, 498-504.

Ejemplo 4

Pigmento macular y función motora visual en adultos jóvenes y sanos

- 25 Los resultados experimentales presentados a continuación señalan que un resultado de mejora de la eficiencia neuronal (presente en aquellos con mayor densidad óptica de PM, DOPM) es un mayor rendimiento visomotor, que incluye mejores tiempos de reacción fijos (Figura 1C) y variables (Figura 2C) y una mayor precisión en el capacidad de anticipar y coordinar una acción motora con un estímulo visual de aparición rápida (Figura 3C). Estos datos piloto se recogieron en una sección transversal de adultos jóvenes y sanos, que no estaban tomando activamente un suplemento de Z. Los datos piloto adicionales del laboratorio de los autores de la invención señalan que DOPM se relaciona con el tiempo de equilibrio (Figura 4C), así como con el tiempo de reacción utilizando un paradigma de juicio (Figura 5C) en ancianos sanos no tratados previamente con suplemento.

Se llevan a cabo experimentos para ampliar este trabajo piloto, recogido durante varios años. Se ha demostrado que mejorar la DOPM mediante la suplementación con Z mejora la eficiencia neuronal y, en consecuencia, el rendimiento motor visual ("visomotor") en adultos jóvenes y sanos.

Procedimientos

Participantes

Se recluta a un total de 60 adultos jóvenes y sanos, de entre 18 y 30 años.

Los criterios de inclusión y exclusión

- 40 • No debe haber tomado suplementos de luteína o Z en los últimos 6 meses
• Debe tener una agudeza visual lo mejor corregida (notación de Snellen) de 20:40 o mejor

Procedimientos específicos

Densidad óptica del pigmento macular (DOPM):

- 45 Se medirá la DOPM psicofísicamente por fotometría de parpadeo heterocromática personalizada (Stringham 2008). Se recogerá un perfil espacial que resalte la fovea (loci a 7,5 minutos, 15 minutos, 30 minutos y 90 minutos, utilizando objetivos de 15 minutos, 30 minutos, 1 grado y 1,75 grados de diámetro, respectivamente) en el momento basal y una vez concluido el período de suplementación, utilizando una referencia para foveal de 7 grados.

Función de sensibilidad al contraste temporal (FSCT):

El FSCT se medirá utilizando un dispositivo de escritorio personalizado (Wooten, Renzi y col. 2010). La profundidad de modulación necesaria para permitir la detección de parpadeo se medirá a 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1, 0,8, 0,6 y 0,4 log Hz, siguiendo los procedimientos descritos por Renzi y Hammond (2010).

Tiempo de reacción fijo y variable (TRF y TRV) y tiempo de anticipación de coincidencia (TAC):

- 5 TRF, TRV y TAC se determinarán utilizando un conjunto de luces lineales montadas en la pared y personalizadas (véase la Figura 6C para ver un esquema). La matriz consiste en 120 LED, separados a distancias iguales de aproximadamente 1,3 cm de distancia en una pista de 3,05 metros. El investigador puede aislar e iluminar un solo LED cada vez en el conjunto (para pruebas TRF y TRV), o la velocidad a la que los LED se iluminan en una secuencia, lo que crea la percepción de una barra de luz que se mueve rápidamente (prueba TAC).
- 10 • TRF. Para las pruebas de TRF, se les pedirá a los participantes que permanezcan de pie a una distancia de 2,5 metros del conjunto de luces lineales, de modo que todo el conjunto sea fácilmente visible. El investigador seleccionará un LED específico del conjunto de luces para su uso como estímulo de prueba. El LED seleccionado no variará entre los participantes y se le dará un envolvente blanco sobre el conjunto de luz lineal, para ayudar a los participantes a mantener la fijación en el LED correcto. Se les pedirá a los participantes que aprieten un botón en un teclado tan pronto como se ilumine el LED predeterminado. El intervalo entre las pruebas variará aleatoriamente entre 1000 y 3000 ms, para un total de 60 pruebas.
- 15 • TRV. Para las pruebas de TRV, se utilizará el mismo procedimiento y aparato que el de las pruebas de TRF, con una variación de procedimiento: en lugar de iluminar repetidamente un solo LED predeterminado para cada prueba, se puede seleccionar cualquier LED dentro de todo el conjunto de luces lineales y no se ilumina el mismo LED en cada prueba. En cambio, se elegirá aleatoriamente un LED diferente para la iluminación de prueba, sino que se seleccionará aleatoriamente un LED diferente para su iluminación de una prueba a otra.
- 20 • Prueba de TAC. Para medir TAC, se utilizará el mismo conjunto de luces lineales descrito anteriormente. Los LED se iluminarán y luego se apagarán rápidamente en secuencia, lo cual crea la percepción de una barra de luz que se mueve rápidamente. Se variará tanto la cantidad de tiempo entre las pruebas (entre 1000 y 3000 ms), como la velocidad de la barra de luz. Se les pedirá a los participantes que hagan coincidir apretar el botón con la llegada de la barra de luces en movimiento a un LED predeterminado en el conjunto, situado a 2,29 metros en la pista de 3,05 metros. Se proporcionará un envolvente blanco al LED específico en el conjunto de luces lineales para ayudar a los participantes a mantener el punto final a la vista mientras rastrean la barra de luz. La velocidad de la barra de luz variará aleatoriamente entre 5 mph (1,02 segundos entre el inicio y la presión del botón para una anticipación perfecta), 10 mph (0,51 segundos entre el inicio y la presión del botón para la anticipación perfecta), 15 mph (0,34 segundos entre el inicio y la presión del botón para una anticipación perfecta) y 20 mph (0,25 segundos entre el inicio y la presión del botón para una anticipación perfecta) entre las pruebas. Se completarán un total de 60 pruebas.

Diseño

- 35 El diseño general de este estudio es una prueba aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo. Los participantes serán asignados aleatoriamente en dos grupos: el grupo de suplemento (n = 50) y el grupo de placebo (n = 10). El grupo de suplemento se dividirá en 2 grupos. Un grupo (n = 25) se suplementará con 20 mg de zeaxantina al día. El segundo grupo (n = 25) se suplementará con una fórmula (que será proporcionada por ZeaVision) que contendrá una mezcla de zeaxantina, luteína y Omega-3. La aleatorización será realizada por el investigador que supervise la prueba, que será el único miembro del equipo de investigación que conozca el estado del suplemento (placebo frente a suplemento activo). En consecuencia, el investigador no recogerá activamente datos sobre estos participantes. El resto del equipo de investigación estará ciego para el estado de suplementación. Una vez realizados los análisis y desvelados los datos, se administrará a los participantes del grupo de placebo un suministro de 4 meses de suplementos de Z y se les animará a que vuelvan a los laboratorios Human Biofactors and Vision Sciences Laboratories para las pruebas de seguimiento si desearan comprobar que el suplemento activo les está beneficiando.
- 45

Referencias para el Ejemplo 4

- Renzi, L. M. and B. R. Hammond, Jr. (2010). "The relation between the macular carotenoids, lutein and zeaxanthin, and temporal vision." *Ophthalmic & Physiological Optics: The Journal Of The British College Of Ophthalmic Opticians (Optometrists)* 30(4): 351-357.
- 50 Stringham, J. M., Hammond, B.R., Nolan, J.M., Wooten, B.R., Mammen, A., Smollon, W., Snodderly, D.M. (2008). "The utility of using customized heterochromatic flicker photometry (cHFP) to measure macular pigment in patients with age-related macular degeneration." *Experimental Eye Research* 87: 445-453.
- Wooten, B. R., L. M. Renzi, et al. (2010). "A practical method of measuring the human temporal contrast sensitivity function." *Biomed Opt Express* 1(1): 47-58.
- 55

Referencias de los antecedentes de la invención

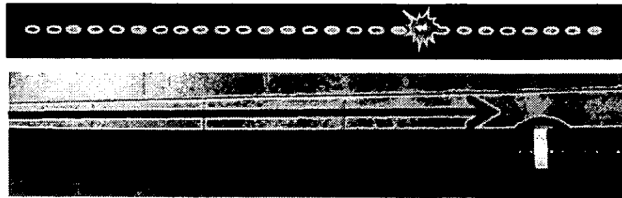
1. Snodderly DM, Auran JD, Delori FC: The macular pigment. II. Spatial distribution in primate retinas. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1984, 25(6):674-685.
2. Craft NE, Haitema, T.B., Garnett, K.M., Fitch, K.A., Dorey, C.K.: Carotenoid, tocopherol, and retinol concentrations in elderly human brain. *J Nutr Health Aging* 2004, 8(3):156-162.
- 5 3. Wooten BR, Hammond, B.R., Land, R.I., Snodderly, D.M.: A practical method for measuring macular pigment optical density. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1999, 40:2481-2489.
4. Renzi LM, Hammond BR, Jr.: The relation between the macular carotenoids, lutein and zeaxanthin, and temporal vision. *Ophthalmic & Physiological Optics: The Journal Of The British College Of Ophthalmic Opticians (Optometrists)* 2010, 30(4):351-357.

10

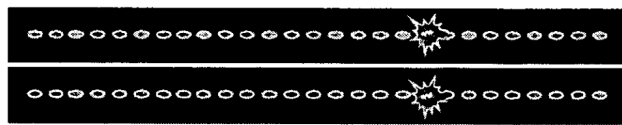
REIVINDICACIONES

1. Uso no terapéutico de zeaxantina (Z) en un procedimiento para mejorar el tiempo de reacción y la capacidad de anticipación de coincidencia en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho procedimiento la administración al sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de zeaxantina (Z),
5 en el que se requiere del sujeto que perciba y reaccione a estímulos variables temporalmente en condiciones de iluminación conocidas por ser perjudiciales para la función visual, en el que el sujeto no padece un trastorno ocular.
2. Uso no terapéutico de zeaxantina (Z) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la zeaxantina (Z) está en forma enantiomérica sustancialmente pura.
- 10 3. Uso no terapéutico de zeaxantina (Z) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que un mejor tiempo de reacción y capacidad de anticipación de coincidencia se **caracteriza por** una potenciación del rendimiento visual estático y dinámico.
4. Uso no terapéutico de zeaxantina (Z) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la zeaxantina (Z) se administra al sujeto antes de que el sujeto se enfrente a condiciones de deslumbramiento.
- 15 5. Uso no terapéutico de zeaxantina (Z) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además la co-administración de un ácido graso al sujeto.
6. Uso no terapéutico de zeaxantina (Z) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el ácido graso se selecciona del grupo que consiste en un ácido graso de omega 3, omega 6 y omega 9.

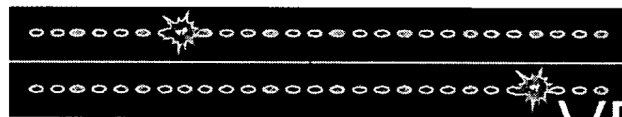
FIGURA 1



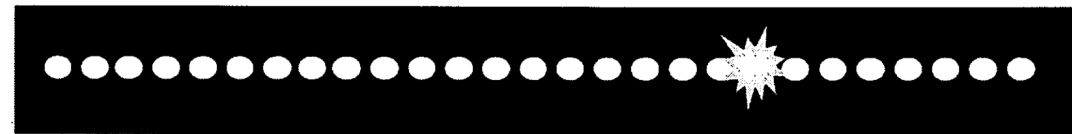
TAC Una respuesta motora se cronometra de forma coincidente con la llegada de una banda de luz en movimiento en un emplazamiento especificado



TRF Los participantes aprietan el botón según aparece la luz en un emplazamiento fijo



TRV Los participantes aprietan el botón según aparece la luz de forma aleatoria a lo largo de la trayectoria de luz



2,29 metros

3,05 metros

VELOCIDAD (k/h)	TIEMPO PARA EL FINAL DE TRAYECTORIA (S)	ANTICIPACIÓN PERFECTA (S)
8	1,35	1,02
16	0,68	0,51
24	0,45	0,34
32	0,34	0,25

FIGURA 2

VISITA	TIEMPO DE RECUPERACIÓN FOTOSENSIBLE (S)
VALOR BASAL	37
4 SEMANAS	28
8 SEMANAS	10
12 SEMANAS	10

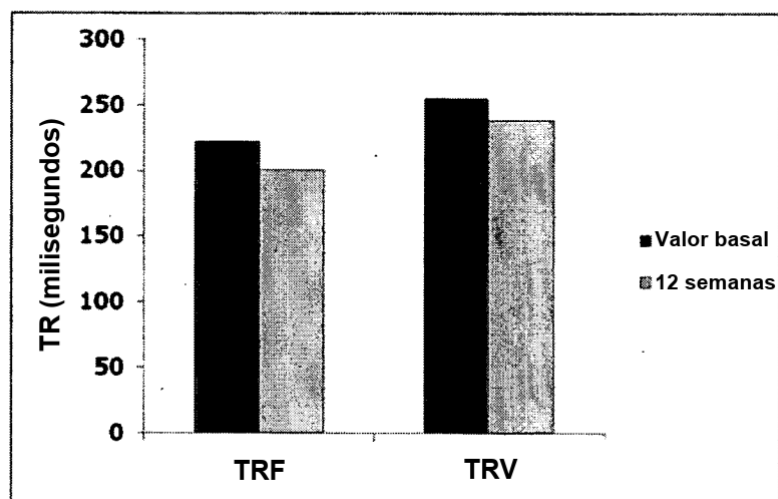
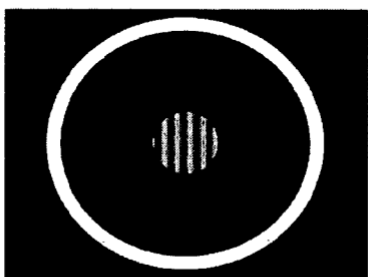


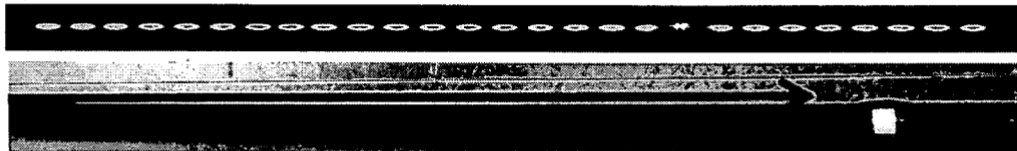
FIGURA 1A, 2A

1A

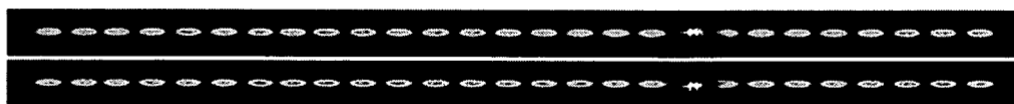


2A

 **TAC: Se aprieta el botón cronometrado de forma coincidente**



TR posición fija



TR posición variable

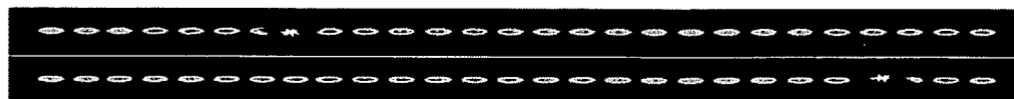
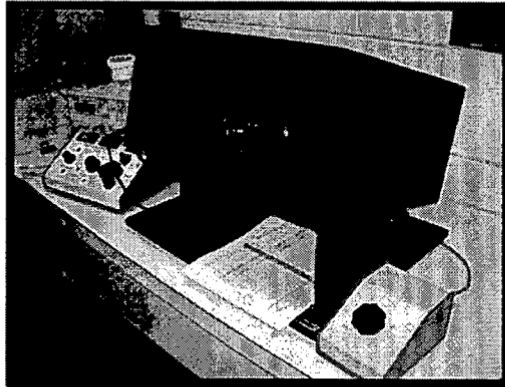


Figura 3A (a) 3A (b)

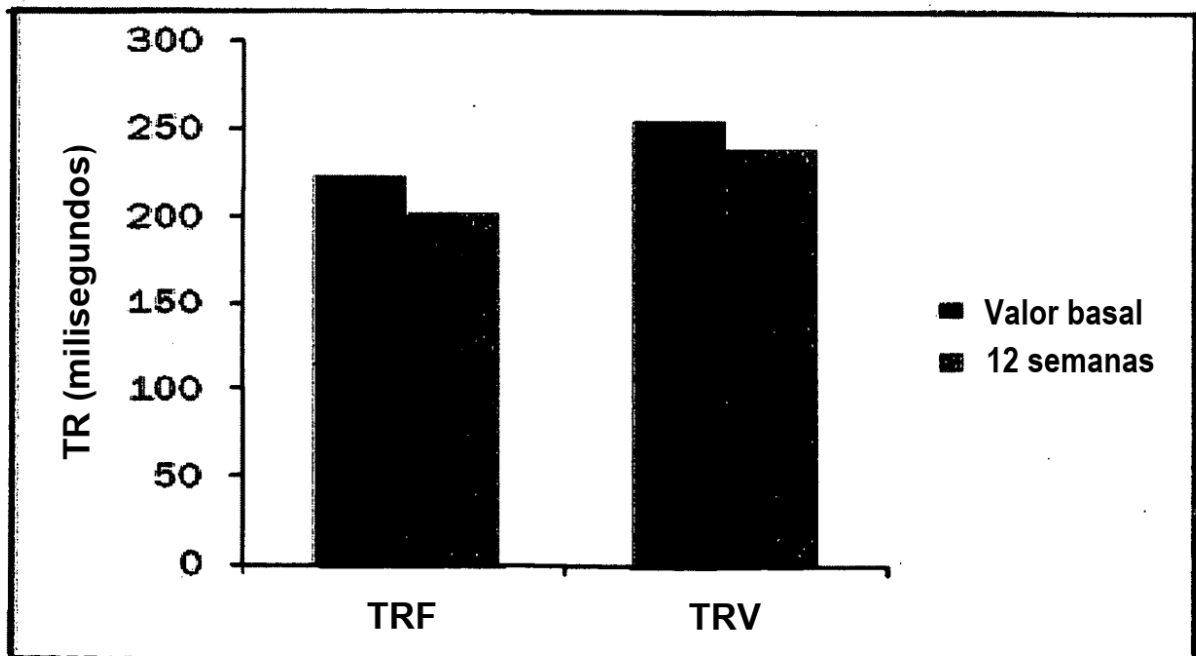
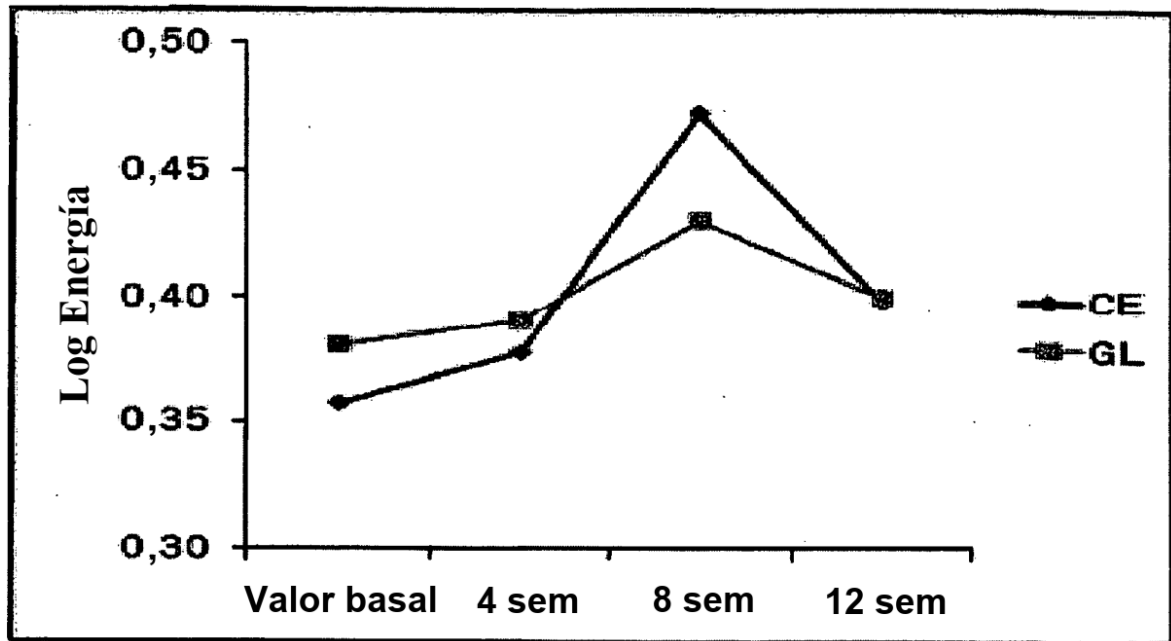
3A(a)



3A(b)



FIGURA 4A



FIGURAS 1B, 2B

FIGURA 1B Esquema de la presentación de estímulos TAC



☼ Se aprieta el botón cronometrado de forma coincidente

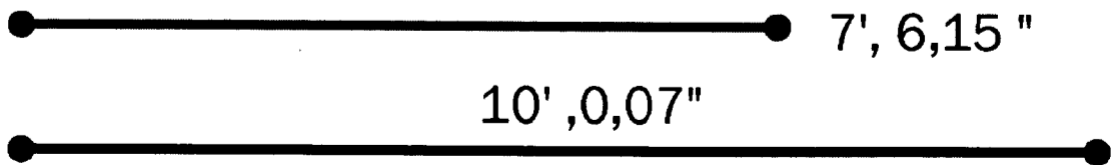


FIGURA 2B. Esquema de 2 pruebas de (a) presentación de estímulos TRF y (b) TRV

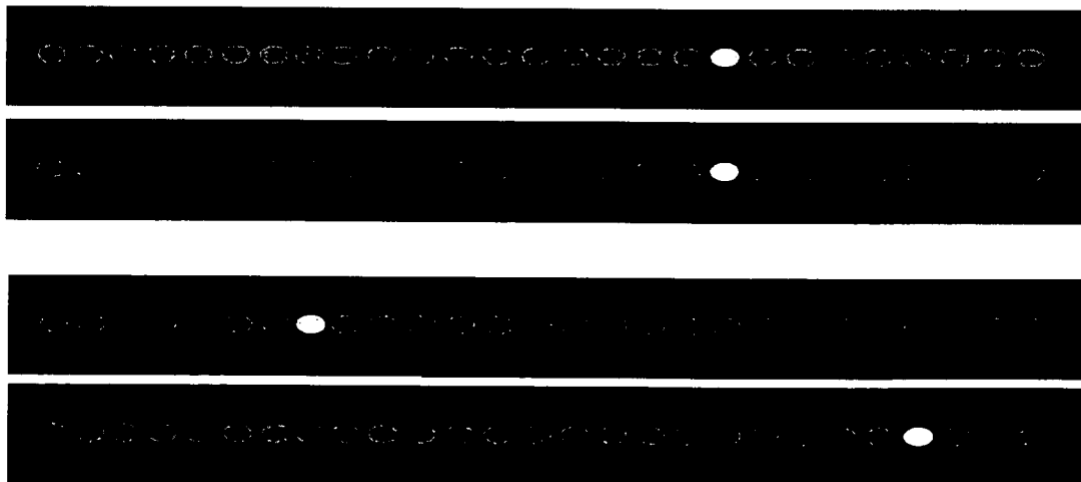


FIGURA 3B

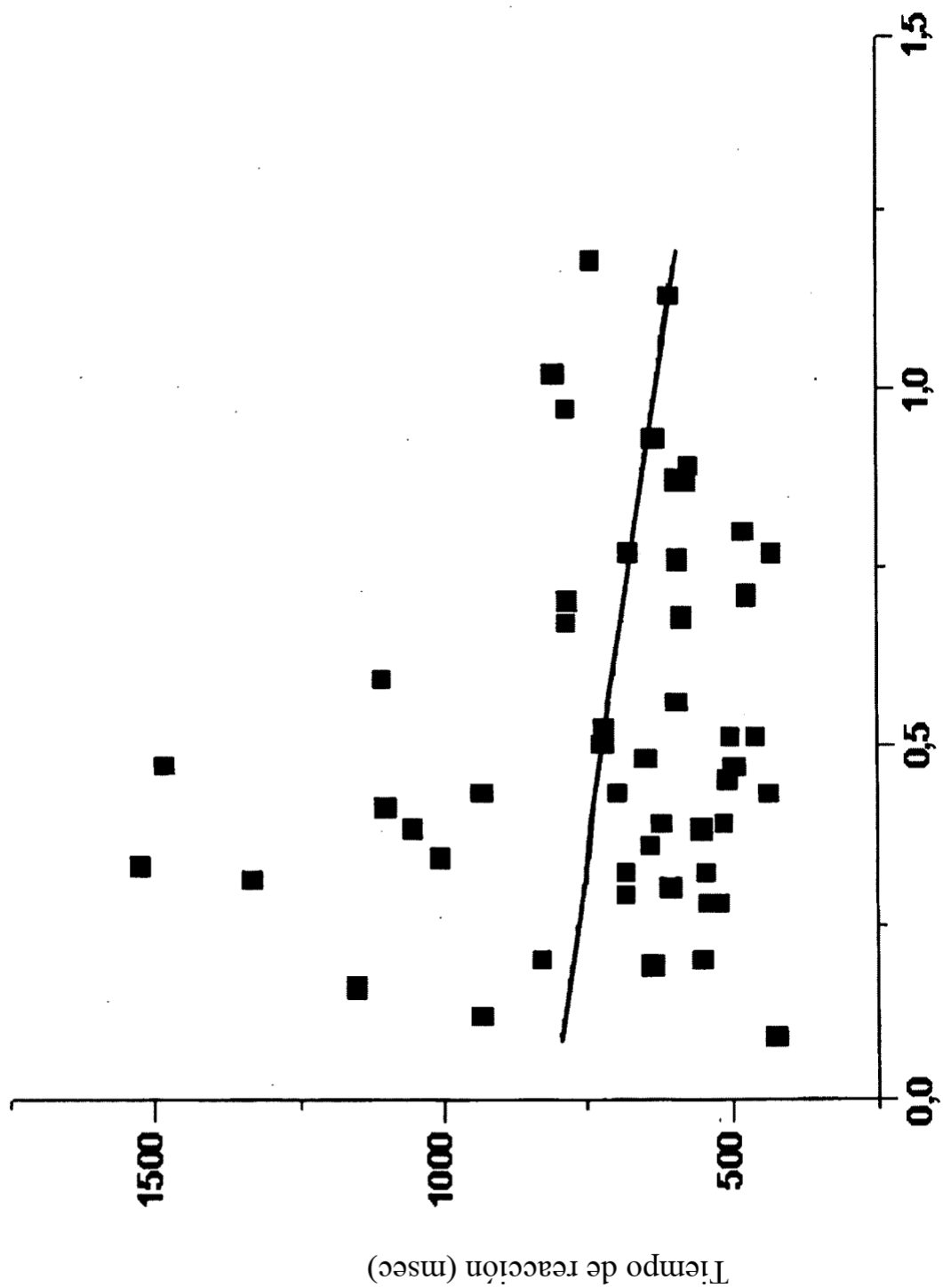


FIGURA 1C

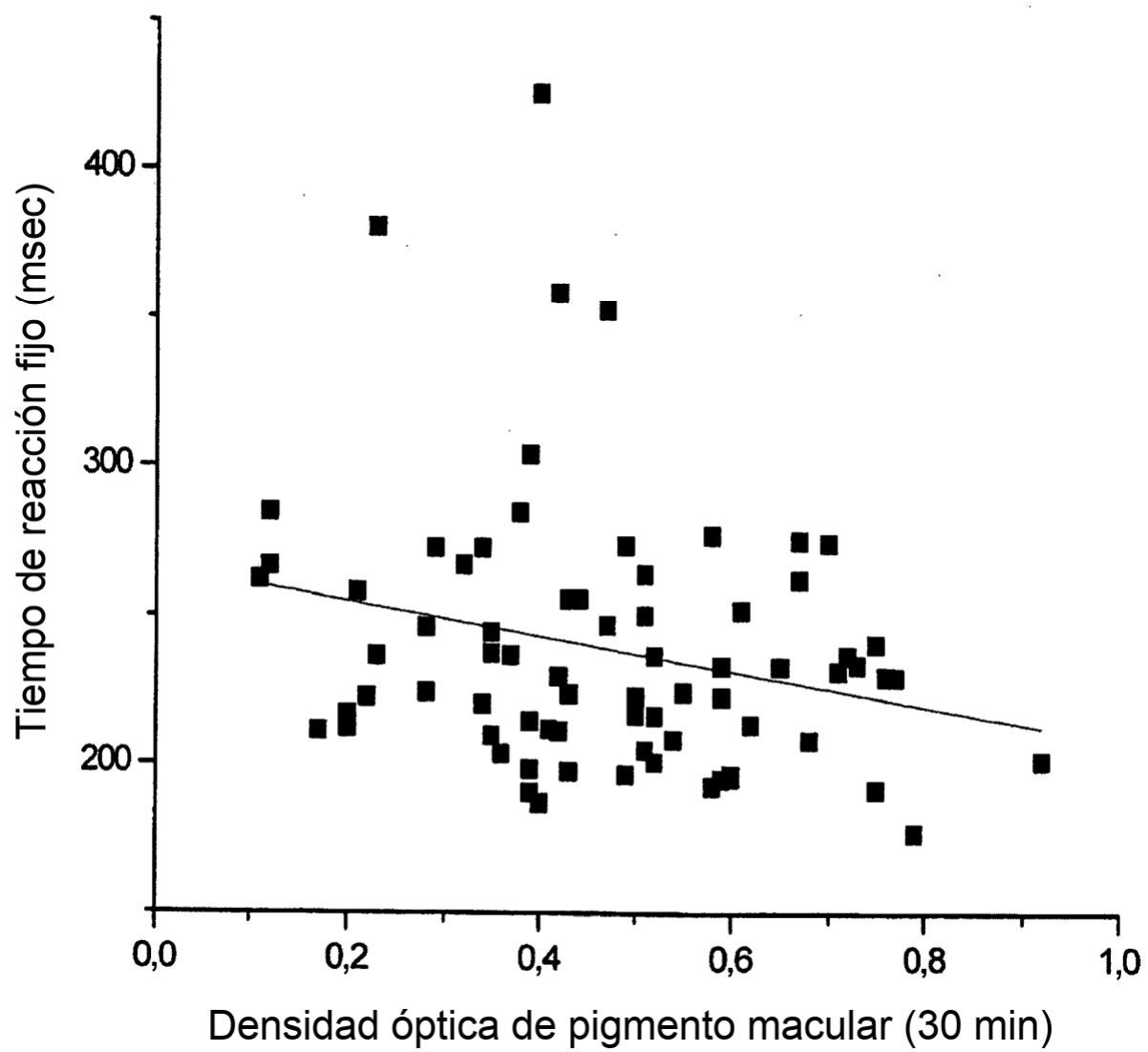


FIGURA 2C

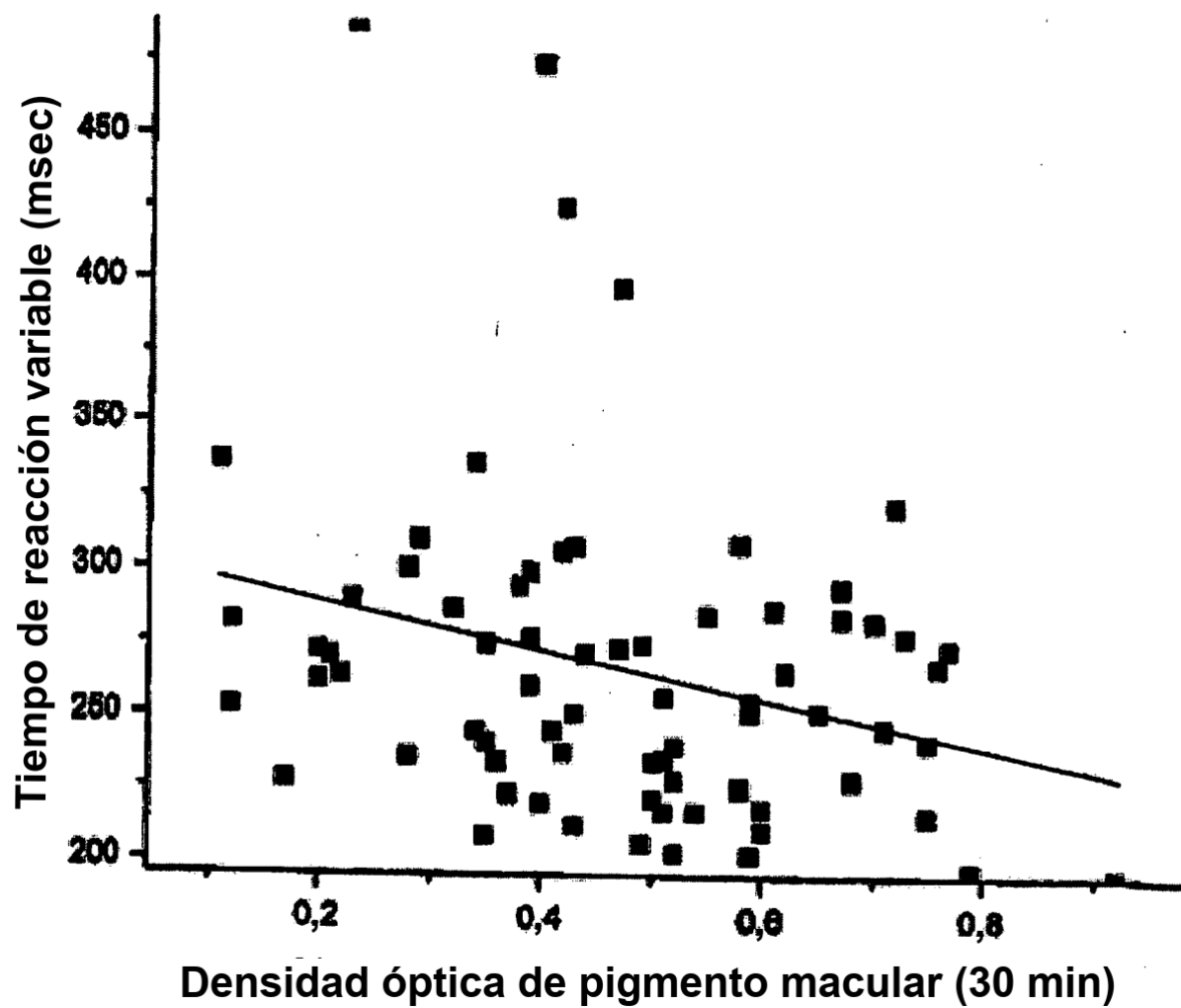


FIGURA 3C

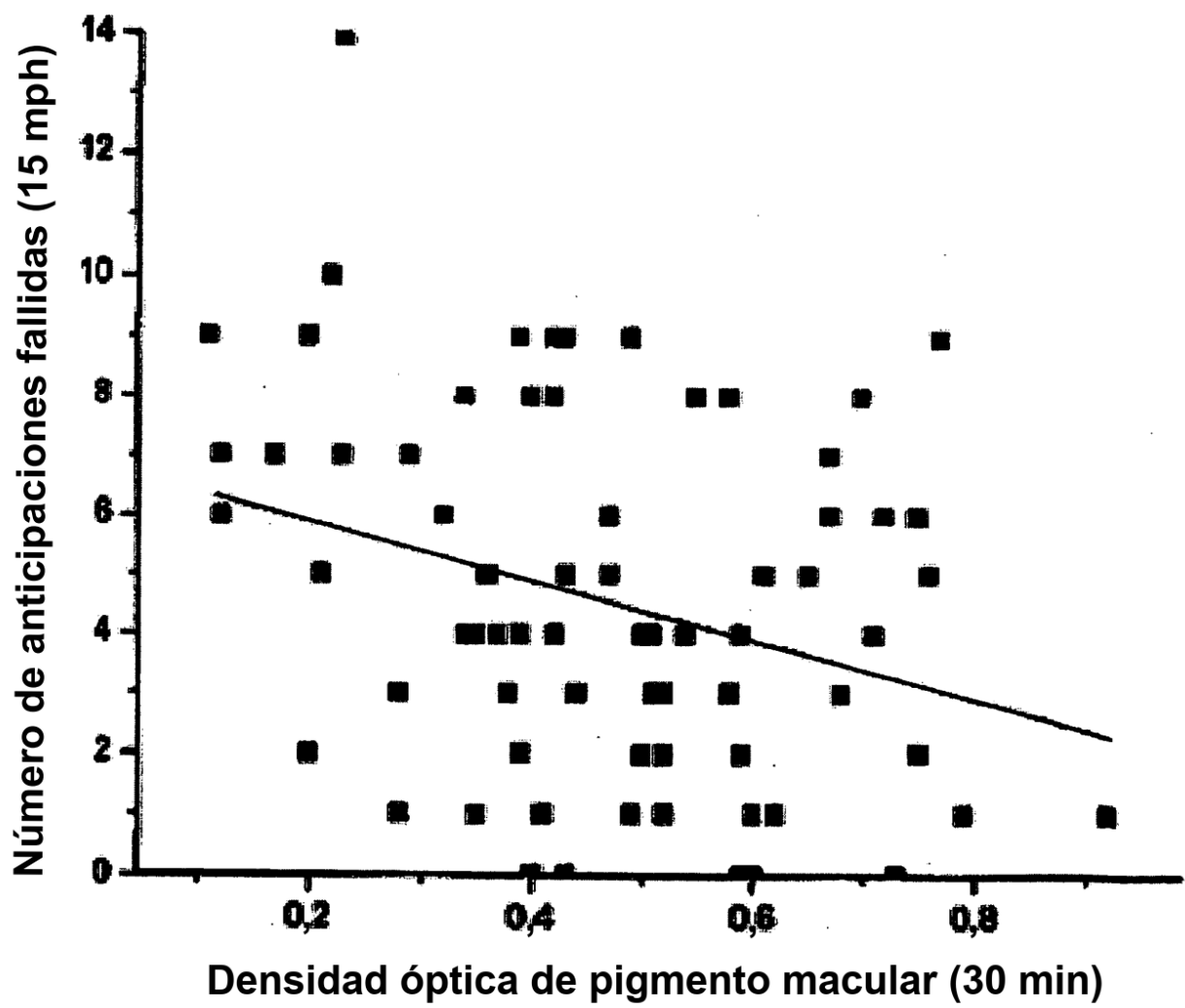


FIGURA 4C

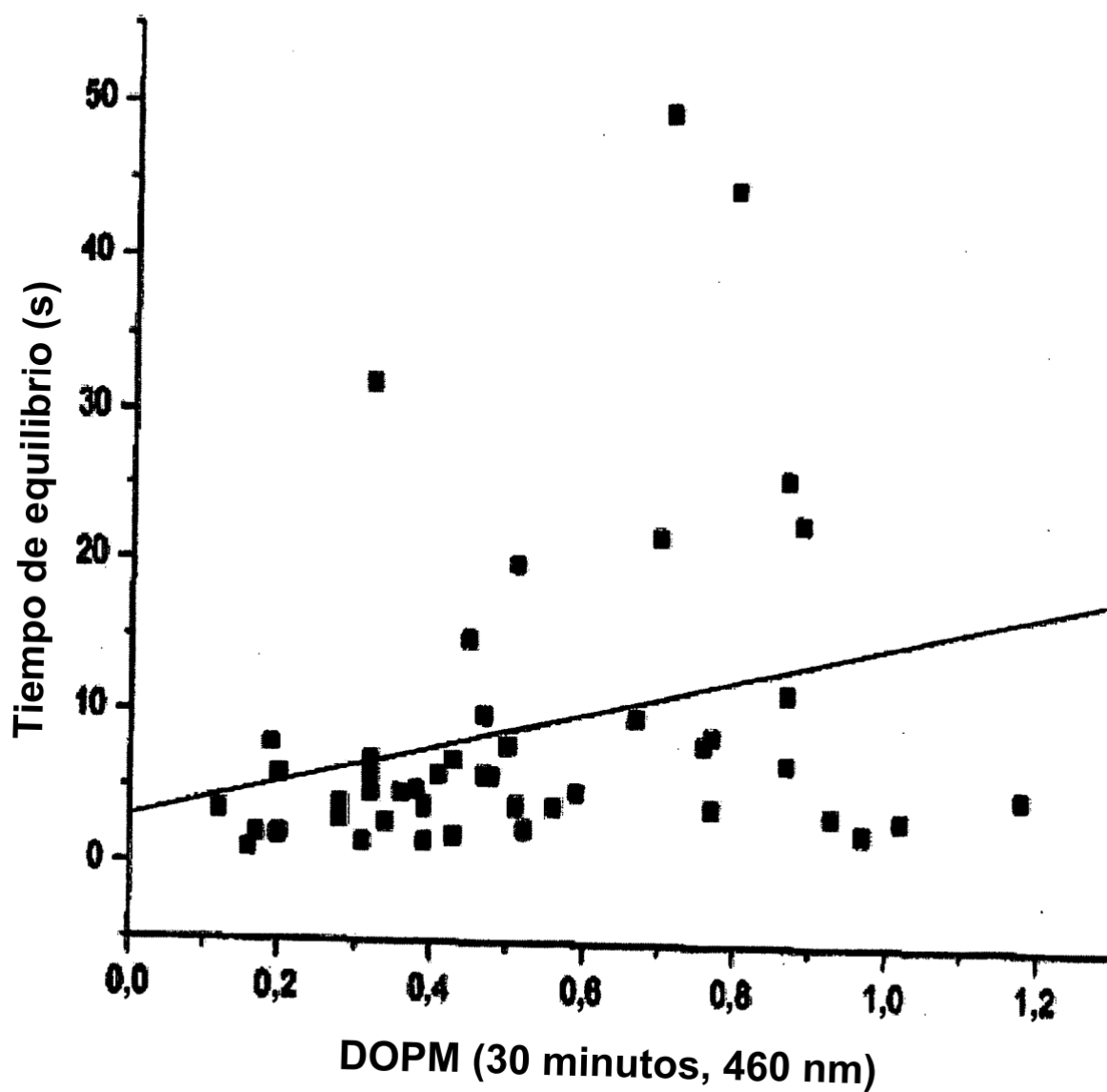


FIGURA 5C

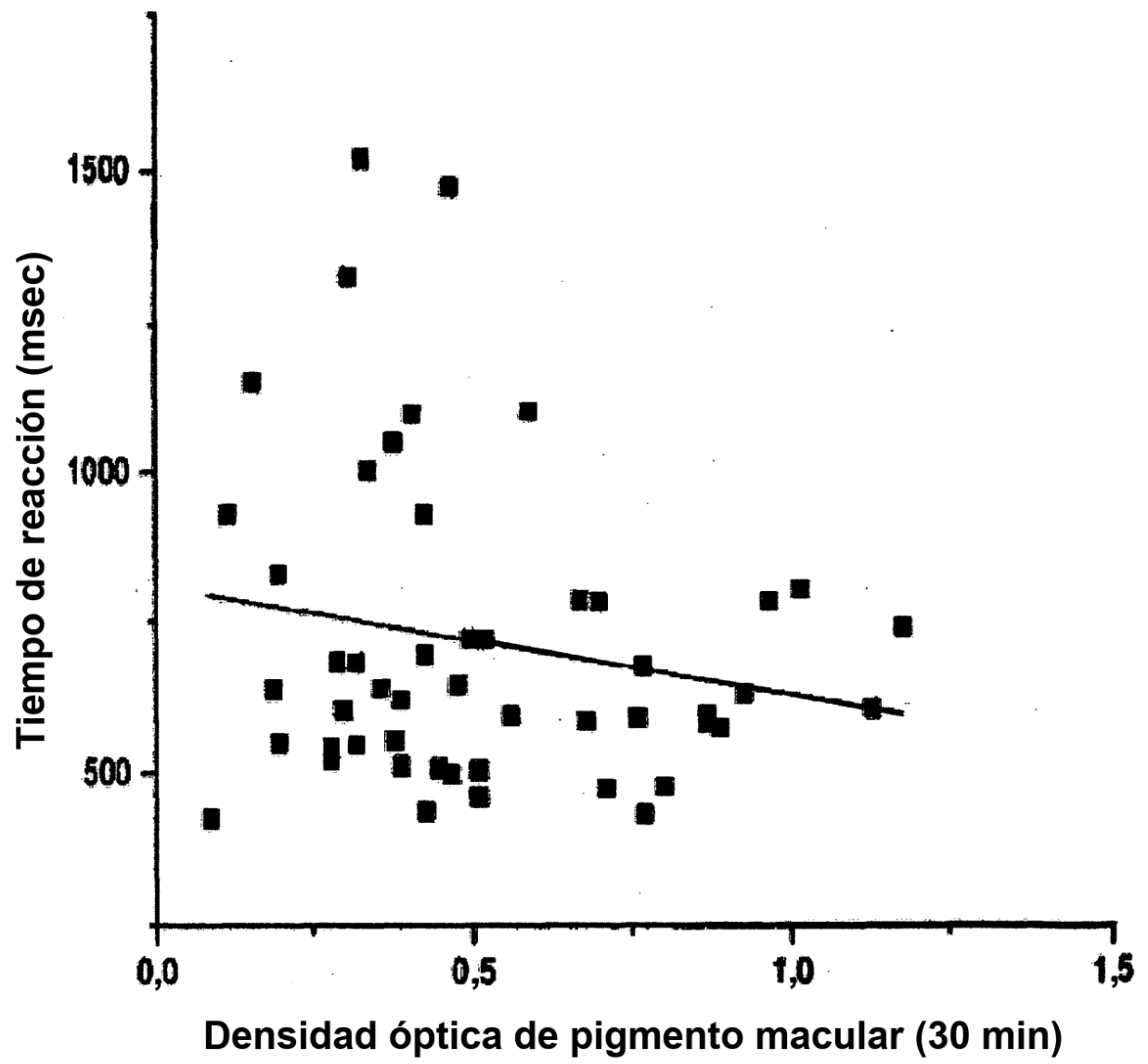


FIGURA 6C

