

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 383**

51 Int. Cl.:

A61K 31/202 (2006.01)
A23L 33/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A23L 33/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2013** **PCT/EP2013/077356**
87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015** **WO15090394**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2013** **E 13830184 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2020** **EP 3082795**

54 Título: **Composición de ácidos grasos omega 3 para tratar enfermedades que implican daños en el sistema nervioso**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2021

73 Titular/es:

GEORGIU, TASSOS (100.0%)
Ophthalmos Eye and Laser Centre, Morfou 48,
Egkomi
2417 Nicosia, CY

72 Inventor/es:

GEORGIU, TASSOS

74 Agente/Representante:

LORENTE BERGES, Ana

ES 2 813 383 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 ácidos grasos omega 3 para tratar enfermedades que implican daños en el sistema nervioso

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere en general a los campos de la medicina, comida, y suplementos alimenticios saludables. Más particularmente, se refiere a composiciones que comprenden ácidos grasos omega 3 para su uso en el tratamiento de una enfermedad, y en particular a composiciones que comprenden ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) para su uso en el tratamiento, mejora o prevención de varias condiciones, desórdenes y enfermedades que implican daños al sistema nervioso, como la neuropatía del sistema nervioso periférico y el glaucoma.

15 **Antecedentes de la invención**

La neuropatía es el daño o enfermedad relativa a los nervios, que pueden afectar a la sensación, movimiento, glándula o función de órganos, así como a otros aspectos de la salud dependiendo del tipo de nervio afectado. Causas comunes incluyen enfermedades sistémicas (tales como la diabetes o la lepra), deficiencia de vitaminas, medicación (por ejemplo, quimioterapia), daño traumático, consumo excesivo de alcohol, infección o enfermedad del sistema inmune, o puede ser heredadas (presentes desde el nacimiento).

La neuropatía periférica (PN) es el daño o enfermedad relativa a los nervios, que puede afectar a la sensación, movimiento, glándula o función de órgano y otros aspectos de la salud dependiendo del tipo de nervio afectado. Causas comunes incluyen enfermedades sistémicas (tales como la diabetes o la lepra), deficiencia de vitaminas, medicación (por ejemplo, quimioterapia), daño traumático, consumo excesivo de alcohol, infección o enfermedad del sistema inmune, o puede ser heredadas (presentes desde el nacimiento).

La prevalencia de la neuropatía periférica en el contexto de la medicina de familia es de 8 por ciento en personas de 55 años o más. (Martyn & Hughes 1997, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 62(4):310-318. La prevalencia en la población general puede ser de hasta 2,4 por ciento (Hughes 2002, BMJ. 324(7335):466-469). Un estudio en comunidad estimó la prevalencia de la neuropatía periférica en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 en el 26,4 por ciento (Davies et al., 2006. Diabetes Care. 29(7):1518-1522).

El sistema nervioso periférico (PNS, u ocasionalmente PeNS) es la parte del sistema nervioso que consiste en los nervios y los ganglios fuera del cerebro y la médula espinal. Los nervios craneales son parte del PNS con la excepción del nervio craneal II, el nervio óptico, junto con la retina. El segundo nervio craneal no es un nervio periférico verdadero sino un tracto del diencefalo. Los ganglios del nervio craneal se originan en el CNS. Sin embargo, los restantes once axones de nervio craneal se extienden más allá del cerebro y por tanto se consideran parte del PNS.

40 Neuropatías craneales 3ª, 4ª, 6ª y 7ª

La neuropatía facial produce debilidad de los músculos de la expresión facial y cierre de los ojos. Puede no ser posible el cierre voluntario de los ojos y ello puede resultar en daños en la córnea y la conjuntiva.

Los movimientos oculares son insuficientemente soportados por los nervios motores oculares (nervios craneales 3, 4 y 6) que inervan los 6 músculos de cada ojo. El nervio oculomotor (3º) inerva el recto medial, el recto inferior, el recto superior y el oblicuo inferior, así como el elevador del párpado. El nervio troclear (4º) inerva el músculo oblicuo superior y el nervio abducens (6º) inerva el músculo recto lateral. Las neuropatías de los nervios motores facial y ocular pueden deberse a isquemia, inflamación y/o trauma. Actualmente no existe tratamiento para estas patologías oculares.

50 Otras patologías oculares debido a inflamación

Condiciones tales como la escleritis, la enfermedad ocular tiroidea, la uveítis crónica y la queratoconjuntivitis se deben a inflamación. Los tratamientos actuales incluyen esteroides y agentes inmunosupresores.

Las heridas en la córnea y la conjuntiva pueden deberse a inflamación o a una sensación inferior de la innervación.

Existe una necesidad de terapias más efectivas y/o alternativas para tratar las condiciones anteriores.

60 Daños en el nervio óptico

Pueden producirse daños en el nervio óptico debido a glaucoma, isquemia, inflamación o trauma. Actualmente, no hay tratamiento para limitar el daño axonal y mejorar la función neuronal de estos pacientes.

65 Daños en el nervio óptico debido a glaucoma

El glaucoma es la segunda causa más frecuente de ceguera en el mundo, afectando a aproximadamente 80 millones, de los que aproximadamente 7 millones sufren ceguera. Afecta al 1-2% de la población de los Estados Unidos.

El glaucoma consiste en un grupo de desórdenes que conducen a la muerte de las células de los ganglios retinianos. En la mayor parte de formas de glaucoma, se considera que una presión intraocular elevada es el factor singular más importante para el desarrollo del glaucoma. Sin embargo, la alta presión intraocular no está presente en algunas formas de glaucoma tales como el Glaucoma de Tensión Normal.

Se caracteriza por un daño progresivo del nervio óptico, acompañado por la pérdida gradual del campo visual, empezando por la periferia y extendiéndose hacia el centro. Puede o puede no estar relacionado directamente con el nivel de presión intraocular.

Se puede dividir en tres grupos:

1) Glaucoma de ángulo abierto, que se subdivide en glaucoma de alta presión (glaucoma primario de ángulo abierto), y glaucoma de presión normal (glaucoma de tensión normal).

2) Glaucoma de ángulo cerrado

3) Glaucoma secundario

En el glaucoma hay una rotura de la barrera sangre-retina. Esto resulta en una respuesta inflamatoria y daños en las células de los ganglios retinianos por una desregulación vascular que resulta en períodos de daños por isquemia y reperfusión. Como resultado de la isquemia, se produce una elevación de las quimiocinas y citoquinas inflamatorias tales como VEGF, TNF- α , IL, CRP, NO, etc. También un aumento de la endotelina-1, que es vasoconstrictiva, promoviendo así la hipoxia y la isquemia que resultan en la muerte de las células de los ganglios retinianos.

Es una enfermedad crónica y el soporte actual de la terapia está dirigido a reducir la presión intraocular para ralentizar la progresión de la enfermedad.

La medicación en términos de gotas oculares es la primera línea de tratamiento normalmente aceptada, seguida del tratamiento con láser y la cirugía con incisión. El objetivo de la terapia es reducir la presión intraocular al menos un 20% dados los resultados de los estudios OHTS, AGIS y EMGT, que mostraron una reducción de al menos el 40% de las velocidades de empeoramiento de la prueba de campo en comparación con la ausencia de tratamiento. Existe un riesgo más alto de pérdidas de campo entre pacientes que tienen grandes oscilaciones de presión intraocular en diferentes momentos del día.

El diagnóstico tardío o la pérdida de campo visual avanzada en el momento del diagnóstico están entre los principales factores de riesgo para la progresión del glaucoma hacia la ceguera. Se ha estimado que la presentación tardía es la causa principal de ceguera en un tercio de los pacientes de glaucoma que quedan ciegos.

Con una población cada vez más envejecida, se produce un aumento de la ceguera causada por el glaucoma en el mundo. Comprendiendo la fisiopatología del glaucoma podemos mejorar mejor nuestros tratamientos para mejorar el cuidado de nuestros pacientes de glaucoma.

El 60% de los pacientes de glaucoma sufren de enfermedad de sequedad ocular que puede reducir la calidad de vida y el cumplimiento del tratamiento de glaucoma. Múltiples exposiciones diarias de la superficie ocular a compuestos y conservantes activos puede empeorar la carga de la enfermedad de sequedad ocular en esta población.

La investigación del glaucoma se ha centrado cada vez más en la neuroprotección. Incluso una mejora pequeña en pacientes con daños avanzados por glaucoma con visión reducida puede ser beneficioso.

Se ha observado degeneración de las células de los ganglios retinianos en enfermedades del sistema nervioso tales como la enfermedad de Parkinson y el Alzheimer sin glaucoma. La inflamación juega un papel en estas enfermedades del sistema nervioso que también provocan daño a las células de los ganglios retinianos.

Durante los últimos 20 años, pruebas clínicas controladas han mostrado que hacer descender la presión intraocular puede ralentizar la progresión del glaucoma. Cualquier tratamiento nuevo debería tener un efecto neuroprotector para reducir la tasa de progresión restante por debajo de la conseguida solamente mediante terapia intraocular basada en presión. El tratamiento neuroprotector debe tener mínimos efectos secundarios visuales o sistémicos, ya que en caso contrario no sería tolerado por los pacientes.

La terapia de descenso de presión intraocular ralentiza la tasa de progresión no tratada en alrededor del 50%. Por tanto, el objetivo de la neuroprotección es reducir la progresión otro 50%.

Neuropatía óptica isquémica (ION)

El 95% de las IONs son efectos secundarios de una enfermedad de vaso pequeño no inflamatoria. El resto se deben a vasculitis secundaria. La neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) es la causa más común de neuropatía óptica aguda en pacientes por encima de la edad de 50 años. Afecta a hasta 10 personas por 100000. Los síntomas incluyen pérdida indolora de visión unilateral aguda. Cualquier región del campo visual puede estar afectada. Más del 50% de pacientes con ION están ciegos (<20/200 de visión) con campos visuales restringidos.

El mecanismo de la isquemia permanece desconocido. Los estudios han mostrado que la hipertensión (47%-49%) y la diabetes (24%-26%) estaban presentes en la NAION. La apnea del sueño, hipoperfusión, anemia severa e hipotensión nocturna son todos factores potenciales de riesgo de NAION, aunque no demostrados.

En la mayoría de los casos la visión de neuropatía óptica isquémica empeora progresivamente a lo largo de dos semanas y luego permanece estable a lo largo del tiempo. El riesgo en el otro ojo es del 15% en los siguientes 5 años. La agudeza visual parece estancarse aproximadamente el tiempo durante el cual el edema del disco es sustituido por la atrofia óptica.

Actualmente no existe un tratamiento generalmente aceptado para la neuropatía óptica isquémica. Se han usado esteroides sistémicos para tratar de disminuir la permeabilidad capilar y resolver el edema más rápidamente. Esto reduciría la compresión de los capilares y mejoraría el flujo sanguíneo. En un estudio, los pacientes que recibieron esteroides por vía oral vieron solucionado el edema en 6,8 semanas, en comparación con 8,2 semanas en los casos no tratados. Los campos visuales y la visión pueden mejorar hasta un máximo de 6 meses pero no más allá. Se ha utilizado tramcinolona intravítrea y VEGF intravítreo y se reportaron los casos.

Neuritis óptica

La neuritis óptica es un desorden demielizador inflamatorio agudo del nervio óptico que se produce en la mayoría de los casos en adultos jóvenes y que puede estar asociado a la esclerosis múltiple. Incluso aunque se aprecia una buena recuperación de la visión funcional en la mayoría de los pacientes, algunos pacientes no se recuperan (5-10%). La neuritis óptica es la presentación inicial de la esclerosis múltiple en hasta un 20% de los pacientes. Los oftalmólogos son normalmente los primeros médicos en ver a pacientes con esclerosis múltiple relacionada con síntomas visuales. Es una enfermedad autoinmune con una infiltración perivascular de células inmunes a través de la barrera sangre-cerebro. Estas células inmunes destruyen la mielina y provocan demielización. Mecanismos inmunes inflamatorios celulares y humorales juegan un papel importante en la neuritis óptica.

El ensayo de tratamiento para la neuritis óptica mostró que 3 días de metilprednisona intravenosa acelera la recuperación visual, aunque muchos pacientes recuperan visión en cualquier caso. Dosis bajas de esteroides por vía oral muestran un aumento en la probabilidad de que se produzca neuritis óptica recurrente y el motivo no está claro.

Otras patologías oculares debido a inflamación

Condiciones como la escleritis, la enfermedad ocular tiroidea, uveítis crónica y queratoconjuntivitis están causadas por inflamación. Los tratamientos actuales incluyen esteroides y agentes inmunosupresores.

Las heridas conjuntivas y en la córnea pueden deberse a inflamación o deberse a una menor sensibilidad de la innervación.

En resumen, existe una necesidad de terapias más efectivas y/o alternativas para tratar las condiciones anteriores.

El documento US 2012/0053242 describe un procedimiento para obtener una composición rica en ácidos grasos omega 3 a partir de aceite de origen marino, con niveles de PhA por debajo de 90 µg/g. La composición puede incluir DHA (13,38%) y EPA (5,07%), es decir, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico en una relación de masas de 2,6:1 y se considera que el DHA es el cofactor más relevante para el tratamiento y prevención de enfermedades neurodegenerativas tales como el Alzheimer o la esquizofrenia; enfermedades degenerativas de retina, cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias dermatológicas y articulares crónicas, enfermedades renales y urológicas (próstata), alopecia androgénica, alteraciones en la fertilidad masculina y femenina, desorden o hiperactividad de atención primaria, desarrollo intelectual y cognitivo, así como necesario para el desarrollo visual y particularmente de la región macular, enfermedades cardiovasculares, diabetes e hipertrigliceridemia.

Las composiciones descritas en esta patente representan un método terapéutico novedoso para reducir la morbilidad resultante de enfermedades que implican daños en el sistema nervioso, y en particular para su uso en el tratamiento de neuropatía del 2º nervio craneal (óptico), neuropatía del 3º nervio craneal (oculomotor), neuropatía del 4º nervio craneal (troclear), neuropatía del 6º nervio craneal (abducens), neuropatía del 7º nervio (facial), daños en el nervio óptico, y otras patologías oculares debidas a inflamación.

Breve descripción de la invención

La invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier materia que esté fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente por motivos de información. La presente invención proporciona formas de dosificación y composiciones novedosas que comprenden ácidos grasos omega 3 para el uso en el tratamiento, mejora o prevención de daños en el nervio óptico. En particular, la presente invención está dirigida a una composición o un conjunto de partes que comprende al menos 3 g de ácido eicosapentaenoico, que tiene ácido docosahexaenoico según una relación de masas EPA:DHA desde 1:1 hasta 5:1 para su uso en el tratamiento, mejora o prevención de daños en el nervio óptico, donde la cantidad de EPA administrada es de al menos 3 g al día. Un primer aspecto de la presente descripción se refiere a una composición que comprende al menos 3 g de ácidos grasos omega 3. En una realización preferida del primer aspecto de la descripción, la composición comprende al menos 3,4 g de ácidos grasos omega 3, y más preferiblemente al menos 5 g de ácidos grasos omega 3.

En otra realización preferida del primer aspecto de la descripción, la composición comprende desde 5 g hasta 15 g de ácidos grasos omega 3.

En otra realización preferida del primer aspecto de la descripción, el ácido graso omega 3 se selecciona de entre la lista consistente en: ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido alfa linoleico (ALA), ácido estearidónico (SA), ácido eicosatetraenoico, o una combinación de los mismos. En una realización más preferida del primer aspecto de la descripción, el ácido graso omega 3 es ácido eicosapentaenoico (EPA).

En otra realización preferida del primer aspecto de la descripción, los ácidos grasos omega 3 son una combinación de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). En aún otra realización preferida del primer aspecto de la descripción, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) están en una relación de masas desde 1:1 hasta 5:1. Todavía más preferiblemente, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) están en una relación de masas de alrededor de 2:1.

En un primer aspecto de la invención, dicha composición es una composición farmacéutica que comprende opcionalmente un portador farmacéutico aceptable y/o ingredientes activos adicionales. Más preferiblemente, la composición farmacéutica comprende al menos un 50% en peso de ácidos grasos omega 3.

En otra realización preferida, la composición está en forma de dosis oral. Más preferiblemente, la forma de dosis oral se elige de entre el grupo que comprende tabletas, cápsulas, comprimidos, jarabes, parches, suspensiones, chicle y formulaciones en polvo que pueden disolverse en un líquido. En una realización aún más preferida, la forma de dosis oral es una suspensión. En otra realización todavía más preferida, la forma de dosis oral es un polvo. En otra realización preferida, la composición de la invención es una composición alimenticia o un suplemento alimenticio saludable. Más preferiblemente, la composición alimenticia comprende al menos un 50% en peso de ácidos grasos omega 3.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a un conjunto de partes que comprende ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) en una relación de masas de 1:1 a 5:1.

En una realización preferida del segundo aspecto de la invención, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) están en una relación de masas de alrededor de 2:1.

En aún otra realización preferida del segundo aspecto de la invención, dicho conjunto de partes es un conjunto de partes farmacéutico que opcionalmente comprende un portador farmacéuticamente aceptable y/o ingredientes activos adicionales. Más preferiblemente, el ingrediente activo adicional es un esteroide, un anti-droga o un suplemento alimenticio.

En otra realización del primer aspecto de la invención, dicho conjunto de partes es una composición alimenticia.

Un tercer aspecto de la descripción se refiere a la composición o el conjunto de partes para su uso en terapia o para su uso como medicamento.

Un cuarto aspecto de la descripción se refiere a la composición o el conjunto de partes para su uso en el tratamiento, mejora o prevención de enfermedades que cursan con daños en el sistema nervioso, como la neuropatía de sistema nervioso periférico y el glaucoma.

En una realización preferida del cuarto aspecto de la descripción, las enfermedades que cursan con daños en el sistema nervioso se seleccionan de entre el grupo que consiste en neuropatía del 2º nervio craneal (óptico), neuropatía del 3º nervio craneal (oculomotor), neuropatía del 4º nervio craneal (troclear), neuropatía del 6º nervio craneal (abducent), neuropatía del 7º nervio craneal (facial), daños en el nervio óptico, y otras patologías oculares debidas a inflamación.

Los daños en el nervio óptico pueden producirse fundamentalmente debido a glaucoma, isquemia, inflamación o trauma.

En una realización más preferida del cuarto aspecto de la invención, los daños en el nervio óptico se seleccionan de entre el grupo que consiste en daños en el nervio óptico debido al glaucoma, neuropatía óptica isquémica (ION), y neuritis óptica, o cualquier combinación de los mismos. En otra realización preferida del quinto aspecto de la descripción, la patología ocular debida a inflamación se selecciona de entre el grupo que consiste en escleritis, enfermedad ocular tiroidea, uveítis crónica, queratoconjuntivitis atópica y vernal, daños en la conjuntiva y la córnea. Una realización particular del cuarto aspecto de la invención se refiere a la composición o el conjunto de partes de la invención para su uso en el tratamiento, mejora o prevención del glaucoma.

En una realización más preferida, la composición farmacéutica o conjunto de partes de la invención puede administrarse una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 veces al día, en un total diario típicamente superior a 5 g por día de ácidos grasos omega 3, más preferiblemente por encima de 5 g diarios de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), y más preferiblemente comprendido entre 5 g a 15 g por día. Preferiblemente, la dosis combinada va desde 7,5 g a 10 g por día. En una realización más preferida, la composición farmacéutica o conjunto de partes de la invención puede administrarse en una dosis donde la combinación de EPA y DHA es tal que la relación de masas entre ácido araquidónico/ácido eicosapentaenoico en la sangre está en el rango de 0,8 a 3, preferiblemente desde 1 a 1,5.

Un quinto aspecto de la descripción se refiere al uso de la composición alimenticia para el tratamiento, mejora o prevención de enfermedades que cursan con daños en el sistema nervioso, tal como la neuropatía del sistema nervioso periférico y el glaucoma.

En una realización preferida del quinto aspecto de la descripción, las enfermedades que cursan con daños en el sistema nervioso se seleccionan de entre el grupo que consiste en neuropatía del 2º nervio craneal (óptico), neuropatía del 3º nervio craneal (oculomotor), neuropatía del 4º nervio craneal (troclear), neuropatía del 6º nervio craneal (abducent), neuropatía del 7º nervio craneal (facial), daños en el nervio óptico, y otras patologías oculares debidas a inflamación.

Los daños en el nervio óptico pueden producirse principalmente debido a glaucoma, isquemia, inflamación o trauma.

En una realización más preferida del quinto aspecto de la invención, los daños en el nervio óptico se seleccionan de entre el grupo que consiste en daños en el nervio óptico debido al glaucoma, neuropatía óptica isquémica (ION), y neuritis óptica, o cualquier combinación de los mismos. En otra realización preferida del quinto aspecto de la descripción, la patología ocular debida a inflamación se selecciona de entre el grupo que consiste en escleritis, enfermedad ocular tiroidea, uveítis crónica, queratoconjuntivitis atópica y vernal, daños en la conjuntiva y la córnea. Una realización particular del quinto aspecto de la invención se refiere al uso de la composición alimenticia de la invención para el tratamiento, mejora o prevención del glaucoma. Más preferiblemente, la composición o el conjunto de partes de la invención es para el uso en el tratamiento de pacientes que no presentan una respuesta escasa o ninguna respuesta a los esteroides.

En una realización más preferida, la composición alimenticia puede administrarse una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 veces al día, en un total diario típicamente superior a 5 g por día de ácidos grasos omega 3, más preferiblemente por encima de 5 g diarios de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), y más preferiblemente comprendido entre 5 g a 15 g por día. Preferiblemente, la dosis combinada va desde 7,5 g a 10 g por día. En una realización más preferida, la composición farmacéutica o conjunto de partes de la invención puede administrarse en una dosis donde la combinación de EPA y DHA es tal que la relación de masas entre ácido araquidónico/ácido eicosapentaenoico en la sangre está en el rango de 0,8 a 3, preferiblemente desde 1 a 1,5.

Descripción de las figuras

Fig. 1. Número de líneas ganadas para daños en el nervio óptico avanzados debido al glaucoma. Muestra el número de líneas ganadas y el número de ojos a lo largo del período de estudio. Existe un incremento de 1,5 líneas de agudeza visual a las 6 semanas y 2,1 líneas a los 3 meses. En todos los casos, la prueba de campo visual ha mejorado. La media de líneas ganadas a los 3 meses es de 2 líneas.

Fig. 2. Muestra un ejemplo de un hombre de 65 años con presiones intraoculares controladas con gotas anti-glaucoma. La prueba de campo muestra una mejora a los 3 meses de comenzar con 10 g por día de la invención. La agudeza visual también mejoró 3,5 líneas en 3 meses. No hay técnica anterior que presente ninguna mejora en la agudeza visual o ninguna mejora en la función del nervio óptico, es decir, el campo visual.

Fig. 3. Muestra otro ejemplo de un hombre de 53 años con glaucoma avanzado. Sus presiones intraoculares están controladas con gotas oculares anti-glaucoma. Su agudeza visual en el ojo izquierdo fue de 20/50 y tiene una avanzada pérdida de campo como muestra la prueba de campo. Comenzó con 8 g de la composición de la invención por día. A los 2,5 meses, ganó dos líneas de visión y su prueba de campo mejoró según se muestra. No hay técnica anterior que muestre ninguna mejora clínica en la visión o prueba de campo.

Fig. 4. Número de líneas ganadas para la neuropatía óptica isquémica. Muestra el número de líneas ganadas y el número de ojos durante el período de 4,5 meses del ejemplo 2. Existe un incremento de 1,6 líneas de agudeza visual en 6 semanas, 2,4 líneas en 3 meses y 2,5 líneas en 4,5 meses. También se produjo una mejora en el campo visual testado en todos los casos testados. La media de líneas ganadas a los 3 meses es de 2.

Fig. 5. Muestra un ejemplo de un hombre de 55 años que tuvo neuropatía óptica isquémica 6 meses antes de la presentación en la clínica. Su agudeza visual era de 20/50. Comenzó con 10 g / día de la composición de acuerdo con la invención. Tras 5 meses siguiendo el tratamiento su visión mejoró en 4 líneas y la prueba del campo visual mejoró según se muestra.

Fig. 6. Muestra un ejemplo de un chico de 15 años que se presentó 14 meses después de un accidente de tráfico. Su agudeza visual era de 20/40 y tenía daños en el nervio óptico tal como se muestra en la prueba de campo. Comenzó con 7,5 g por día de la composición de la invención. 5,5 meses después del inicio del tratamiento su agudeza visual mejoró en 2,5 líneas y la prueba de campo mejoró como se muestra.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se enfrenta al problema de mejorar la agudeza visual y el campo visual de pacientes con daños en el nervio, y en particular con daños en el nervio óptico debidos a inflamación/isquemia debida a glaucoma o trauma.

El inventor ha descubierto que se pueden conseguir mejoras significativas en la agudeza visual (usando la tabla electrónica EDTRS) y en los signos y síntomas de estos estados utilizando altas dosis de EPA, y preferiblemente de EPA y DHA, en las relaciones y dosis indicadas. La terapia es efectiva incluso para pacientes que no responden o responden pobremente a otras terapias. La terapia de la invención es particularmente adecuada para administración oral. El uso de EPA y DHA en las relaciones y dosis indicadas también evita los efectos secundarios que presentan los tratamientos conocidos (por ejemplo, esteroides).

En algunas realizaciones, el EPA y DHA se usan conjuntamente con un agente terapéutico adicional para una administración simultánea, secuencial o separada. Preferiblemente, el agente terapéutico adicional es un esteroide y/o un fármaco inmunosupresor y/u otro suplemento alimenticio.

Las composiciones y conjunto de partes descritos en este documento también se pueden usar para neuropatías craneales, escleritis, enfermedad ocular tiroidea, uveítis crónica, queratoconjuntivitis vernal/atópica, daños en la conjuntiva y la córnea, y otras condiciones del cuerpo debido a inflamación y daños en el nervio. Altas dosis de suplemento de ácidos grasos omega 3 pueden representar una opción terapéutica significativa para tales pacientes.

COMPOSICIÓN Y CONJUNTO DE PARTES DE LA DESCRIPCIÓN

Por tanto, de acuerdo con un primer aspecto de la presente descripción, se proporciona una composición que comprende al menos 3 g de ácidos grasos omega 3, y más preferiblemente 5 g de ácidos grasos omega 3.

En una realización preferida del primer aspecto de la descripción, la composición comprende desde 5 g a 15 g de ácidos grasos omega 3.

Un ácido graso omega 3 es un ácido graso insaturado que contiene un enlace final doble carbono-carbono como el tercer enlace desde el extremo de alquilo de la molécula (es decir, el extremo que está más lejos del grupo carboxílico). Ejemplos de ácidos grasos omega 3 se indican en la Tabla 1.

Tabla 1: ácidos grasos omega 3

Nombre común	Nombre de lípido	Nombre químico	PM
Ácido tetracosahexaenoico	24:6 (n-3)	all-cis-6,9,12,15,18,21-ácido tetracosahexaenoico	357
Ácido tetracosapentaenoico	24:5 (n-3)	all-cis-9,12,14,18,21-ácido tetracosapentaenoico	359
Ácido docosahexaenoico (DHA)	22:6 (n-3)	all-cis-4,7,10,13,16,19-ácido docosahexaenoico	328
Ácido docosapentaenoico (DPA)	22:5 (n-3)	all-cis-7,10,13,16,19-ácido docosapentaenoico	331
Ácido eicosapentaenoico (EPA)	20:5 (n-3)	all-cis-5,8,11,14,17-ácido eicosapentaenoico	302

Ácido eicosatetraenoico (ETA) 20:4 (n-3) all-cis-8,11,14,17-ácido eicosatetraenoico 304

Ácido eicosatrienoico (ETE) 20:3 (n-3) all-cis-11,14,17-ácido eicosatrienoico 306

Ácido estearidónico (SDA) 18:4 (n-3) all-cis-6,9,12,15-ácido octadecatetraenoico 276

Ácido linoléico (ALA) 18:3 (n-3) all-cis-9,12,15-ácido octadecatrienoico 278

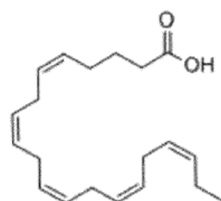
Ácido hexadecatrienoico (HTA) 16:3 (n-3) all-cis-7,10,13-ácido hexadecatrienoico 250

En una realización preferida del primer aspecto de la descripción, el ácido graso omega 3 se selecciona de la lista que consiste en: ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido alfa linoléico (ALA), ácido estearidónico (SA), ácido eicosatetraenoico (ETA), o cualquier combinación de los mismos. En una realización preferida del primer aspecto de la descripción, el ácido graso omega 3 es ácido eicosapentaenoico (EPA). Como se

muestra en el ejemplo 1, se requiere un mínimo de 3000 mg (3,0 g), preferiblemente 3400 mg (3,4 g) de EPA para observar resultados clínicamente útiles.

En otra realización preferida del primer aspecto de la descripción, los ácidos grasos omega 3 son una combinación de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), o cualquiera de sus sales, ésteres, solvato, profármaco, derivados o análogos de EPA y DHA, o cualquier combinación de los mismos. En otra realización preferida más del primer aspecto de la descripción, se usan ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) en una relación de masas desde 1:1 hasta 5:1. Preferiblemente, en el rango desde 1:1 hasta 4:1, más preferiblemente 1:1 hasta 3:1, aún más preferiblemente 1,5:1 a 2,5:1, todavía más preferiblemente 2,1:1 hasta 2,4:1, todavía aún más preferiblemente desde 2,1:1 hasta 2,2:1. Aún más preferiblemente, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) están en una relación de masas de alrededor de 2:1.

Como se define en la presente invención, el ácido eicosapentaenoico (EPA o también ácido icosapentaenoico), Número de Registro CAS 10417-94-4, nombre IUPAC (5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-5,8,11,14,17-ácido icosapentaenoico es un ácido graso omega 3. En la literatura fisiológica, recibe el nombre 20:5(n-3). También tiene el nombre común de ácido timnodónico. En cuanto a su estructura química, el EPA es un ácido carboxílico con una cadena de 20 carbonos y cinco dobles enlaces cis: el primer doble enlace está situado en el tercer carbono desde el extremo omega. Es un compuesto de fórmula (I):

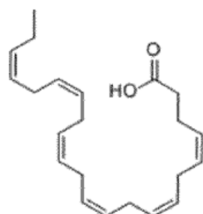


Formula (I)

o cualquiera de sus sales, ésteres, solvatos, del mismo.

El EPA es un ácido graso poliinsaturado (PUFA) que actúa como precursor de los grupos prostaglandina-3 (que inhibe la agregación de plaquetas), tromboxano-3, y leucotrieno-5 (todos eicosanoides).

Según se define en la presente invención, el ácido docosahexaenoico (DHA) es un ácido graso omega 3 que es principalmente un componente estructural del cerebro humano, corteza cerebral, piel, esperma, testículos y retina. Puede sintetizarse a partir de ácido alfa-linoleico u obtenerse directamente de la leche materna o aceite de pescado. La estructura del DHA es un ácido carboxílico (ácido ω -ico) con una cadena de 22 carbonos (docosa- significa 22 en griego) y seis (griego "hexa") dobles enlaces cis (-en-); [2] el primer enlace doble está situado en el tercer carbono desde el extremo omega. Su nombre común es ácido cervónico, su nombre sistemático es ácido all-cis-docosa-4,7,10,13,16,19-hexa-enoico, y su nombre abreviado es 22:6(n-3) en la nomenclatura de los ácidos grasos. Número de Registro CAS: 6217-54-5, nombre IUPAC (4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-ácido hexaenoico; Doconexent. Tiene una fórmula de compuesto (II):



Formula (II)

o cualquiera de sus sales, ésteres, solvatos, del mismo.

Según se usa en este documento, el término "derivado" incluye componentes farmacéuticamente aceptables, es decir, derivados de la fórmula del compuesto (I) o (II) que pueden usarse en la preparación de un medicamento, así como derivados farmacéuticamente inaceptables, ya que éstos pueden utilizarse en la preparación de derivados farmacéuticamente aceptables o la preparación de composiciones alimenticias.

También están dentro del alcance de esta descripción profármacos de los compuestos de fórmulas (I) o (II). El término "profármaco" utilizado en este documento incluye cualquier compuesto derivado de un compuesto de fórmula (I) o (II), por ejemplo ésteres, incluyendo ésteres de ácido carboxílico, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de

sulfonato de sales metálicas, etc., carbamatos, amidas, etc. que, cuando se administran a un sujeto es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, dicho compuesto de fórmula (I) o (II) en dicho sujeto. Ventajosamente, dicho derivado es un compuesto que aumenta la biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I) o (II) cuando se administra a un sujeto o mejora la liberación del compuesto de fórmula (I) en un compartimiento biológico. La naturaleza de dicho derivado no es crítica suponiendo que pueda ser suministrado a un sujeto y que proporcione el compuesto de fórmula (I) o (II) en un compartimiento biológico de un sujeto. La preparación de dicho profármaco puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos para el experto en la materia.

En algunas realizaciones, el EPA y/o DHA están en forma de sal. Sales adecuadas incluyen aquellas formadas con bases orgánicas o inorgánicas. Sales de base farmacéuticamente aceptable incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino, por ejemplo las de potasio y sodio, sales de metales de tierras alcalinas, por ejemplo las de calcio y magnesio, y sales con bases orgánicas, como por ejemplo diciclohexilamina, N-metil-D-glucomina, morfina, tiomorfina, piperidina, pirrolidina, una mono-, di- o tri- alquilamina inferior, por ejemplo etil-, tert-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- o dimetil- propilamina, o una mono-, di- o trihidroxi alquilamina inferior, por ejemplo mono-, di- o trietanolamina.

En otras realizaciones, el EPA y/o DHZ está/están en forma de éster. Grupos de éster incluyen los formados partir de la porción terminal de ácido carboxílico del ácido graso omega 3 y un alcohol, tal como éster alquil C_{1-12} , formado por reacción con el ácido graso omega 3 con un alcohol que tiene de 1 a 12 carbonos, preferiblemente un éster alquil C_{1-6} formado por reacción con el ácido omega 3 con alcohol que tiene de 1 a 6 carbonos, por ejemplo éster metil, etil, n-propil, isopropil, butil, pentil, o hexil, formado por reacción del ácido graso omega 3 con metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, butanol, pentanol o hexanol. Preferiblemente, el éster es un éster etil o un éster metil, más preferiblemente un éster etil.

En una realización preferida, el EPA o sal o éster del mismo comprende EPA y/o EPA etil éster, y el DHA o sal o éster del mismo comprende DHA y/o DHA etil éster. Más preferiblemente, se usa una combinación de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico (es decir, se usan los ácidos libres de EPA y DHA, en lugar de sales o ésteres).

En otra realización preferida más del primer aspecto de la invención, dicha composición es una composición farmacéuticas que comprende opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable y/o ingredientes activos adicionales. Más preferiblemente, la composición farmacéutica comprende al menos un 50% en peso de ácidos grasos omega 3. Preferiblemente, la composición comprende al menos un 30 % en peso de ácido graso omega 3, más preferiblemente al menos un 40% en peso de ácido graso omega 3, todavía más preferiblemente al menos un 50% en peso de ácido graso omega 3. Preferiblemente, la composición comprende al menos un 30" en peso, más preferiblemente al menos un 40% en peso, y aún más preferiblemente al menos un 50% en peso de ácido eicosapentaenoico. Más preferiblemente, la composición comprende al menos un 40% en peso de una combinación de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico en una relación de pesos desde 1:1 a 4:1, opcionalmente en forma líquida, más preferiblemente al menos un 50% en peso de una combinación de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico en una relación de pesos desde 1:1 a 4:1, opcionalmente en forma líquida. En una realización particularmente preferida, la composición comprende alrededor del 60% en peso de una combinación de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico en una relación de pesos de alrededor de 2:1, opcionalmente en forma líquida.

En otra realización preferida, la composición está en forma de dosis oral. Más preferiblemente, la forma de dosis oral se selecciona de entre el grupo que comprenden de tabletas, cápsulas, comprimidos, jarabes, parches, suspensiones, chicle y una formulación en polvo que se puede disolver en un líquido. En otra realización aún más preferida, la forma de dosis oral es una suspensión. En todavía otra realización más preferida, la forma de dosis oral es un polvo.

En otra realización preferida, la composición de la invención es una composición alimenticia o un suplemento alimenticio saludable. Preferiblemente, la composición comprende al menos un 30% en peso de ácido graso omega 3, más preferiblemente al menos un 40% en peso de ácido graso omega 3, todavía más preferiblemente al menos un 50% en peso de ácido graso omega 3. Preferiblemente, la composición comprende al menos un 30% en peso, más preferiblemente al menos un 40% en peso, todavía más preferiblemente al menos un 50% en peso de ácido eicosapentaenoico. Más preferiblemente, la composición comprende al menos un 40% en peso de una combinación de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico en una relación en peso desde 1:1 a 4:1, opcionalmente en forma líquida, opcionalmente en forma líquida, más preferiblemente al menos un 50% en peso de una combinación de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico en una relación de pesos desde 1:1 a 4:1, opcionalmente en forma líquida. En una realización particularmente preferida, la composición comprende alrededor del 60% en peso de una combinación de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico en una relación de pesos de alrededor de 2:1, opcionalmente en forma líquida.

Composiciones alimenticias preferidas se seleccionan de entre: una bebida, comida infusionada, leche, yogur, queso, leche fermentada, bebida de leche con sabor, leche de soja, cereales precocinados, pan, pastel, mantequilla, margarina, salsas, aceites de freír, aceites vegetales, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de soja, aceite de palma, aceite de girasol, aceite de algodón, condimentos, aliños para ensalada, zumos de fruta, siropes, postres, helados y rellenos, productos helados suaves, golosinas, chicle y comida intermedia.

Los ácidos grasos omega EPA y DHA o sales o ésteres de los mismos pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado. Entonces, un segundo aspecto de la invención se refiere a un conjunto de partes, en adelante conjunto de partes de la invención, que comprende ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) en una relación de masas desde 1:1 hasta 5:1. Preferiblemente, está en el rango desde 1:1 a 4:1, más preferiblemente 1:1 a 3:1, todavía más preferiblemente 1,5:1 a 2,5:1, aún más preferiblemente 2,1:1 a 1,4:1, todavía más preferiblemente en el rango de 2,1:1 a 2,2:1. Aún más preferiblemente, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) están en un rango de masas de alrededor de 2:1.

En todavía otra realización más preferida del segundo aspecto de la invención, dicho conjunto de partes es un conjunto de partes farmacéutico que comprende opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable y/o ingredientes activos adicionales. Más preferiblemente, el ingrediente activo adicional es un esteroide, un antifármaco o un suplemento alimenticio. Otros agentes pueden ser productos nutricionales adicionales tales como polifenoles y otros antioxidantes. En una realización preferida, el ingrediente activo adicional es un esteroide.

En otra realización preferida, la composición está sustancialmente libre de antioxidantes seleccionados de entre la lista que comprende vitamina E (incluyendo tocoferoles y tocotrienoles), epigallocatequina-3-galato (EGCG), vitamina C, luteína y zeaxantina. En una realización preferida, la composición está sustancialmente libre de antioxidantes. En una realización preferida, la composición no contiene antioxidantes.

En otra realización del primer aspecto de la invención, dicho conjunto de partes es un conjunto de partes alimenticio.

El conjunto de partes puede comprender formulaciones separadas de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Las formulaciones separadas de EPA y DHA pueden administrarse secuencialmente, por separado y/o simultáneamente (opcionalmente de manera repetida). Por tanto, los dos ingredientes activos pueden administrarse bien como parte de la misma composición (composición alimenticia o farmacéutica) o en composiciones separadas (composiciones alimenticia y farmacéutica). El EPA puede administrarse antes de, al mismo tiempo que, o después de la administración de DHA, o en alguna combinación de ambos.

Se debe remarcar que el término "conjunto de partes", "preparación combinada" o también denominada "yuxtaposición" de este documento significa que los componentes de la preparación combinada no es necesario que estén presentes como una unión (los componentes de la combinación no entran en interacción directa unos con otros), por ejemplo en una composición, para que estén disponibles para su uso por separado o secuencia. Por tanto, el término "yuxtapuesto" significa que no es necesariamente una combinación verdadera, en vista de la separación física de los componentes.

USOS DE LAS COMPOSICIONES Y CONJUNTO DE PARTES DE LA DESCRIPCIÓN

Un tercer aspecto de la descripción se refiere a la composición o el conjunto de partes para su uso en terapia o para su uso como un medicamento o medicina.

El término "medicina" o "medicamento" según se usa en este documento se refiere a cualquier sustancia usada para la prevención, diagnosis, alivio, tratamiento o cura de una enfermedad en el hombre y/o animales.

Como se muestra en ejemplos, el uso de EPA y DHA en las relaciones y dosis indicadas proporciona una terapia particularmente efectiva para dichas condiciones y evita los efectos secundarios de los esteroides. Actualmente, no existe ninguna terapia que mejore la visión y la prueba de campo en pacientes con el nervio óptico dañado debido al glaucoma.

Un cuarto aspecto de la descripción se refiere a la composición y conjunto de partes para su uso en el tratamiento, mejora, o prevención de enfermedades que cursan con daños al sistema nervioso, como la neuropatía del sistema nervioso periférico y el glaucoma.

En una realización preferida del cuarto aspecto de la descripción, las enfermedades que cursan con daños en el sistema nervioso se seleccionan de entre el grupo que consiste en neuropatía del 2º nervio craneal (óptico), neuropatía del 3º nervio craneal (oculomotor), neuropatía del 4º nervio craneal (troclear), neuropatía del 6º nervio craneal (abducent), neuropatía del 7º nervio craneal (facial), daños en el nervio óptico, y otras patologías oculares debidas a inflamación.

Los daños en el nervio óptico pueden producirse fundamentalmente debido a glaucoma, isquemia, inflamación o trauma. En una realización más preferida del cuarto aspecto de la invención, los daños en el nervio óptico se seleccionan de entre el grupo que consiste en daños en el nervio óptico debido al glaucoma, neuropatía óptica isquémica (ION), y neuritis óptica, o cualquier combinación de los mismos. En otra realización preferida del quinto aspecto de la descripción, la patología ocular debida a inflamación se selecciona de entre el grupo que consiste en escleritis, enfermedad ocular tiroidea, uveítis crónica, queratoconjuntivitis atópica y vernal, daños en la conjuntiva y la córnea. Una realización particular del cuarto aspecto de la invención se refiere a la composición o el conjunto de partes

de la invención para su uso en el tratamiento, mejora o prevención del glaucoma.

La dosis precisa del ingrediente activo adicional variará con la programación de la dosis, la potencia oral del agente adicional particular, la edad, tamaño, sexo y estado del sujeto, la naturaleza y severidad del desorden a tratar, y otros factores médicos y físicos relevantes. Por tanto, no puede especificarse con antelación una cantidad precisa farmacéuticamente activa, aunque puede ser determinada fácilmente por un cuidador o médico. Una cantidad adecuada puede determinarse a través de experimentación rutinaria a partir de modelos animales y estudios clínicos con humanos. Para los humanos, una dosis efectiva será conocida o bien se podrá determinar por parte de un experto en la materia.

El medicamento de la invención puede administrarse ventajosamente en una única dosis diaria, o el total de la dosis diaria puede administrarse en dosis de dos, tres o cuatro veces al día. Preferiblemente el EPA y DHA, o una sal o un éster de los mismos, se administra una vez al día o dos veces al día.

En una realización más preferida, la composición farmacéutica o conjunto de partes de la invención puede administrarse una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 veces al día, en un total diario típicamente superior a 5 g por día de ácidos grasos omega 3, más preferiblemente por encima de 5 g diarios de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), y más preferiblemente comprendido entre 5 g a 15 g por día. Preferiblemente, la dosis combinada va desde 7,5 g a 10 g por día. En una realización más preferida, la composición farmacéutica o conjunto de partes de la invención puede administrarse en una dosis donde la combinación de EPA y DHA es tal que la relación de masas entre ácido araquidónico/ácido eicosapentaenoico en la sangre está en el rango de 0,8 a 3, preferiblemente desde 1 a 1,5.

Un quinto aspecto de la descripción se refiere al uso de la composición alimenticia para el tratamiento, mejora o prevención de enfermedades que cursan con daños en el sistema nervioso, tal como la neuropatía del sistema nervioso periférico y el glaucoma.

En una realización preferida del quinto aspecto de la descripción, las enfermedades que cursan con daños en el sistema nervioso se seleccionan de entre el grupo que consiste en neuropatía del 2º nervio craneal (óptico), neuropatía del 3º nervio craneal (oculomotor), neuropatía del 4º nervio craneal (troclear), neuropatía del 6º nervio craneal (abducent), neuropatía del 7º nervio craneal (facial), daños en el nervio óptico, y otras patologías oculares debidas a inflamación.

Los daños en el nervio óptico pueden producirse principalmente debido a glaucoma, isquemia, inflamación o trauma. En una realización más preferida del quinto aspecto de la invención, los daños en el nervio óptico se seleccionan de entre el grupo que consiste en daños en el nervio óptico debido al glaucoma, neuropatía óptica isquémica (ION), y neuritis óptica, o cualquier combinación de los mismos. En otra realización preferida del quinto aspecto de la descripción, la patología ocular debida a inflamación se selecciona de entre el grupo que consiste en escleritis, enfermedad ocular tiroidea, uveítis crónica, queratoconjuntivitis atópica y vernal, daños en la conjuntiva y la córnea. Una realización particular del quinto aspecto de la invención se refiere al uso de la composición alimenticia de la invención para el tratamiento, mejora o prevención del glaucoma. Más preferiblemente, la composición o el conjunto de partes de la invención es para el uso en el tratamiento de pacientes que no presentan una respuesta escasa o ninguna respuesta a los esteroides.

En una realización más preferida, la composición alimenticia de la invención puede administrarse una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 veces al día, en un total diario típicamente superior a 5 g por día de ácidos grasos omega 3, más preferiblemente por encima de 5 g diarios de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), y más preferiblemente comprendido entre 5 g a 15 g por día. Preferiblemente, la dosis combinada va desde 7,5 g a 10 g por día. En una realización más preferida, la composición farmacéutica o conjunto de partes de la invención puede administrarse en una dosis donde la combinación de EPA y DHA es tal que la relación de masas entre ácido araquidónico/ácido eicosapentaenoico en la sangre está en el rango de 0,8 a 3, preferiblemente desde 1 a 1,5.

La terapia de la invención ha demostrado ser particularmente efectiva para el tratamiento de las condiciones indicadas. La administración de EPA y DHA en las dosis y relaciones utilizados ha mostrado dar como resultado una mejora de la visión en el paciente y/o síntomas mejorados. En pacientes con daños en el nervio óptico debido a glaucoma, el inventor ha visto mejoras en la agudeza visual y la prueba de campo. Esto sugiere que altas dosis de EPA y DHA en las dosis y relaciones indicadas pueden ser beneficiosas para proporcionar neuroprotección para el nervio óptico.

Se cree que las composiciones de la invención elimina la neuroinflamación y proporciona neuroregeneración de los axones nerviosos craneales. También actúa como un potente agente antiinflamatorio para el cerebro y la órbita.

En una realización preferida, la condición es neuropatía óptica debido a glaucoma/inflamación/isquemia/toxicidad o cirugía. La terapia de la invención se mostrado mejorar la agudeza visual y la prueba de campo, probablemente debido a neuroregeneración y eliminación de neuroinflamación.

En una realización preferida de la descripción, la condición es una neuropatía del nervio 3/4/6 que provoca diplopía.

La terapia descrita en este documento a mostrado que proporciona una resolución completa de la neuropatía. Esto es probablemente debido a la neuroregeneración y eliminación de la neuroinflamación.

En una realización preferida, la condición es una neuropatía del nervio facial. La terapia descrita en este documento ha mostrado proporcionar una resolución completa de la neuropatía.

En una realización preferida, la condición es cualquiera de las neuropatías del nervio craneal. La composición descrita en este documento puede proporcionar una resolución completa debido a la neuroregeneración y eliminación de neuroinflamación.

En una realización preferida, la condición es escleritis. La composición descrita en este documento ha mostrado mejorar los síntomas y signos de los pacientes. Esto es probablemente debido a la resolución de la neuroinflamación.

En una realización preferida, la condición es debida a la inflamación en o alrededor del eje, por ejemplo enfermedad ocular tiroidea, uveítis crónica, queratoconjuntivitis atópica o vernal. La composición descrita en este documento ha mostrado mejorar los síntomas y signos en estos pacientes. Esto es probablemente debido a la resolución de la neuroinflamación.

En una realización preferida, la condición es debida a heridas en la córnea o la conjuntiva. La composición descrita en este documento ha mostrado mejorar los síntomas y signos en estos pacientes.

DEFINICIONES

Según se emplea aquí, los términos “ingrediente activo”, “sustancia activa”, “sustancia farmacéutica activa”, “principio activo”, o “ingrediente farmacéutico activo” significa cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad farmacológica u otro efecto diferente en la diagnosis, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad, o que afecte a la estructura y función del cuerpo humano y de otros animales. El término incluye aquellos componentes que promuevan un cambio químico en la elaboración del medicamento y que están presentes en el mismo en una forma modificada prevista que proporcione la actividad o el efecto específico.

Tanto las composiciones de la presente invención como el conjunto de partes pueden formularse para la administración en un animal, y más preferiblemente en un mamífero, incluyendo humanos, en una variedad de formas conocidas en la técnica. Por tanto, pueden incluirse en una solución acuosa estéril o en fluidos biológicos, tales como suero. Las soluciones acuosas pueden estar tamponadas o no y pueden contener también otros ingredientes activos o inactivos. Los componentes adicionales incluyen sales para modular la fuerza iónica, conservantes, incluyendo agentes antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes y similares, y nutrientes que incluyen glucosa, dextrosa, vitaminas y minerales. Alternativamente, las composiciones pueden estar preparadas para su administración en forma sólida. Las composiciones pueden combinarse con otros varios vehículos u excipientes inertes, incluyendo: agente aglutinante tal como celulosa microcristalina, tragacanto, gelatina; excipientes tales como el almidón o la lactosa; agentes dispersantes tales como el ácido algínico o almidón de maíz; lubricantes tales como estearato de magnesio; agentes catalizadores tales como el dióxido de silicio coloidal; endulzantes tales como la sacarosa o la sacarina; o agentes aromáticos tales como la menta o el salicilato de metil.

El término “medicamento”, según se usa en este documento, hace referencia a cualquier sustancia usada para la prevención, diagnosis, alivio, tratamiento o cura de enfermedades en humanos o animales. En el contexto de la presente invención, la enfermedad son enfermedades que implican daños en el sistema nervioso.

Tales composiciones o preparaciones combinadas y/o sus formulaciones pueden administrarse en un animal, incluyendo un mamífero y por tanto humanos, en una variedad de formas, incluyendo intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal, intraventricular, oral, enteral, parenteral, intranasal o tópica.

La dosis para obtener una cantidad terapéuticamente efectiva depende de una variedad de factores, tales como por ejemplo la edad, sexo, peso, tolerancia del mamífero. En el sentido usado en esta descripción, el término “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad de ácidos grasos omega 3, preferiblemente ácido eicosapentaenoico (EPA), y más preferiblemente una combinación de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), que produce el efecto deseado y en general está determinada entre otros factores por las características intrínsecas del profármaco, derivados o análogos y por el efecto terapéutico a obtener. El “adyuvante” y “vehículos farmacéuticamente aceptables” que podrían usarse en tales composiciones son vehículos bien conocidos en la técnica.

Según se usa en la descripción y reivindicaciones adjuntas, el término “portador farmacéuticamente aceptable” pretende incluir cualquier formulación utilizada para estabilizar, solubilizar y en cualquier caso mezclarse con ingredientes activos para su administración a animales vivos, incluyendo humanos. Esto incluye cualquier disolvente, medio de dispersión, recubrimiento, agente antibacteriano y antifúngico, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, compatibles con la administración farmacéutica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente sea incompatible con el compuesto activo, dicho uso en la composición está contemplado.

La invención se describirá ahora con relación a los siguientes ejemplos; sin embargo, el alcance de la presente invención no pretende estar limitado por los mismos.

5 Ejemplos

Ejemplo 1

10 Método y materiales: Un estudio piloto de 10 ojos con daños avanzados en el nervio óptico debido a glaucoma. Todos los ojos tenían una agudeza visual reducida y una prueba de campo reducida. Se trataron con omega 3 consistente en ésteres de etil purificados ricos en EPA (400 mg) y DHA (200mg) por gramo de la formulación líquida. La dosis usada en este estudio piloto fue de 15 ml a 20 ml de formulación líquida que proporcionan aproximadamente 5,1 g a 6,8 g de EPA y 2,4 g a 3,2 g de DHA por día. La dosis se dividió en dos dosis diarias de 7,5 y 10 ml cada una. La dosis se ajustó de modo que la relación sangre AA/EPA estaba entre 1 y 1,5. Las presiones intraoculares en todos los ojos se controlaron adecuadamente con gotas anti-glaucoma.

Resultados estudio 1: Se registró la agudeza visual usando la tabla electrónica EDTRS a las 6 semanas y los 3 meses. También se registró la prueba de campo con una máquina de pruebas de campo (Zeiss, Humphreys).

20 La Fig. 1 muestra el número de líneas ganadas y el número de ojos a lo largo del período de estudio. Existe un incremento de 1,5 líneas de agudeza visual a las 6 semanas y de 2,1 líneas a los 3 meses. En todos los casos las pruebas de campo mejoran. El uso de la técnica anterior no resulta en ningún beneficio terapéutico para los sujetos con estas condiciones oftalmológicas. En particular, los niveles del ácido graso omega 3, ácido eicosapentaenoico (EPA), en la técnica anterior son demasiado bajos para tener ningún efecto terapéutico. Es el umbral crítico de EPA necesario para inducir un efecto terapéutico lo que constituye el descubrimiento de esta solicitud de patente.

30 La Fig. 2 muestra un ejemplo de un hombre de 65 años con presiones intraoculares controladas con gotas anti-glaucoma. La prueba de campo muestra la mejora a los 3 meses de comenzar 10 g por día de la composición de la invención. La agudeza visual también mejoró en 3,5 líneas en los 3 meses. No existe ninguna técnica anterior que presente una mejora en la agudeza visual o cualquier mejora en la función del nervio óptico, es decir, el campo visual.

35 La Fig. 3 muestra otro ejemplo de un hombre de 53 años con glaucoma avanzado. Sus presiones intraoculares están controladas con gotas oculares anti-glaucoma. Su agudeza visual en el ojo izquierdo fue de 20/50 y tenía una avanzada pérdida de campo como muestra la prueba de campo. Comenzó con 8 g de la composición de la invención por día. A los 2,5 meses, ganó dos líneas de visión y su prueba de campo mejoró según se muestra. No hay técnica anterior que muestre ninguna mejora clínica en la visión o prueba de campo.

40 Conclusión del estudio 1: No existen terapias actuales que mejoren la visión y la prueba visual en pacientes con daños en el nervio óptico provocadas por el glaucoma. A partir de nuestro estudio, nuestra invención puede usarse para mejorar la agudeza visual y el campo visual en pacientes con daños en el nervio óptico debido al glaucoma. Como no existe ningún tratamiento para los daños en el nervio óptico debido al glaucoma para detener la progresión de la enfermedad, las mejoras clínicas positivas obtenidas en este estudio piloto se deberían considerar notables debido a que el 100% de los ojos tuvieron una mejora en la agudeza visual y la prueba de campo. No existe técnica anterior que muestre ninguna mejora en la visión o la prueba de campo. De nuevo, esto indica que es necesario el descubrimiento de esta solicitud de patente relativo a una cantidad mínima de 3000 mg, preferiblemente 3400 mg de EPA para observar resultados clínicos útiles.

Ejemplo 2

50 Método y materiales: Un estudio piloto de 10 ojos con daños en el nervio óptico debido a isquemia, inflamación y post trauma. Estos pacientes pasaron un mínimo de 6 meses tras el daño en el nervio óptico antes de comenzar nuestro tratamiento. Se trataron con omega 3 consistente en ésteres de etil purificados ricos en EPA (400 mg) y DHA (200 mg) por gramo de la formulación líquida. La dosis usada en este estudio piloto fue de 15 ml a 20 ml de formulación líquida que proporciona aproximadamente entre 5,1 g a 6,8 g de EPA y de 2,4 g a 3,2 g de DHS por día. La dosis se dividió en dos dosis diarias de entre 7,5 a 10 ml cada una. La dosis se ajustó de modo que la relación AA/EPA fue de entre 1 y 1,5.

Resultados Estudio 2: Se registró la agudeza visual utilizando la tabla electrónica ADTRS a las 6 semanas, 3 meses y 4,5 meses.

60 La Fig. 4 muestra el número de líneas ganadas y el número de ojos a lo largo del período de 4,5 meses. Existe un incremento de 1,6 líneas de agudeza visual a las 6 semanas, 2,4 líneas a los 3 meses, y 2,5 líneas a los 4,5 meses.

También se observó una prueba de campo visual mejorada en todos los casos testados.

65 La Fig. 5 muestra un ejemplo de un hombre de 55 años que tuvo neuropatía óptica isquémica 6 meses antes de la

presentación en la clínica. Su agudeza visual fue de 20/50. Comenzó con 10g/día de acuerdo con la invención. 5 meses después del inicio del tratamiento su visión había mejorado 3n 4 líneas y la prueba de campo visual mejoró según se muestra.

5 La Fig. 6 muestra un ejemplo de un chico de 15 años que se presentó 14 meses después de un accidente de tráfico. Su agudeza visual era de 20/40 y tenía daños en el nervio óptico según se muestra en el campo visual. Comenzó con 7,5 g/día de la composición de la invención. A los 5,5 meses de comenzar el tratamiento su agudeza visual mejoró en 2,5 líneas y la prueba de campo mejoró según se muestra.

10 Conclusión del estudio 2: La invención puede utilizarse para mejorar la agudeza visual y los campos visuales en pacientes con daños en el nervio óptico debido a inflamación/isquemia o trauma. El uso de la técnica anterior no da como resultado ningún beneficio terapéutico a sujetos con estas condiciones oftalmológicas. En particular, los niveles de ácido graso omega 3, ácido eicosapentaenoico (EPA) en la técnica anterior son demasiado bajos para tener efectos terapéuticos.

15 **Ejemplo 3** (Ejemplo de referencia)

Dos pacientes con escleritis que solo se controlan con 10 mg de prednisolona debieron parar debido a los efectos secundarios del esteroide. En ambos casos, usando la invención con 8 g por día de EPA y DHA se controlaron sus síntomas al menos a lo largo de un año de seguimiento.

Ejemplo 4 (Ejemplo de referencia)

25 Se utilizó la invención en cuatro pacientes con neuropatía del 4º nervio craneal, tres pacientes con neuropatía del 3º nervio craneal, tres pacientes con neuropatía del 6º nervio craneal y 2 pacientes con neuropatía del 7º nervio craneal. Los síntomas de los pacientes se resolvieron en entre 2 y 3 meses usando 7,5 g a 10 g por día de EPA y DHA y con una relación de AA/EPA de entre 1 a 1,5.

Ejemplo 5 (Ejemplo de referencia)

30 La invención se usó en 3 pacientes con enfermedad ocular tiroidea moderada. Los pacientes se controlaron con 10 mg de prednisolona o con 7,5 g a 10 g de EPA y DHA con una relación de AA/EPA de entre 1 a 1,5.

Ejemplo 6 (Ejemplo de referencia)

35 Se trataron con la invención tres pacientes con más de 6 meses de defectos epiteliales en la córnea sin curar. Se produjo una recuperación completa tras entre 2 y 3 meses con 7,5 g a 10 g de EPA y DHA y con una relación AA/EPA de entre 1 a 1,5.

REIVINDICACIONES

1. Una composición o un conjunto de partes que comprende al menos 3 g de ácido eicosapentaenoico, y que tiene ácido docosahexaenoico en una relación de masas EPA:DHA de entre 1:1 a 5:1, para su uso en el tratamiento, mejora o prevención de daños en el nervio óptico de un paciente, donde la cantidad de EPA administrada es de al menos 3 g por día.
2. La composición o el conjunto de partes para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde los daños en el nervio óptico se seleccionan de entre el grupo que consiste en daños en el nervio óptico provocados por el glaucoma, neuropatía óptica isquémica (ION), y neuritis óptica, o cualquier combinación de los mismos.
3. La composición o el conjunto de partes para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde los daños en el nervio óptico están provocadas por neuritis óptica.
4. La composición o el conjunto de partes para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento, mejora o prevención del glaucoma.
5. La composición o el conjunto de partes para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la cantidad del ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico administrado comprende entre 5 g a 15 g por día.
6. La composición o el conjunto de partes para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la cantidad de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico administrado es superior a 7,5 g por día.
7. La composición o el conjunto de partes para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde la cantidad de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico administrado comprende entre 7,5 g y 10 g por día.
8. La composición o el conjunto de partes para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la composición es una composición farmacéutica o el conjunto de partes es un conjunto de partes farmacéutico.
9. La composición o el conjunto de partes para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la composición es una composición alimenticia o el conjunto de partes es un conjunto de partes alimenticio.
10. La composición o el conjunto de partes para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde la cantidad de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico es tal que la relación de masas de ácido araquidónico/ácido eicosapentaenoico en la sangre está en el rango de entre 0,8 a 3, preferiblemente de 1 a 1,5.

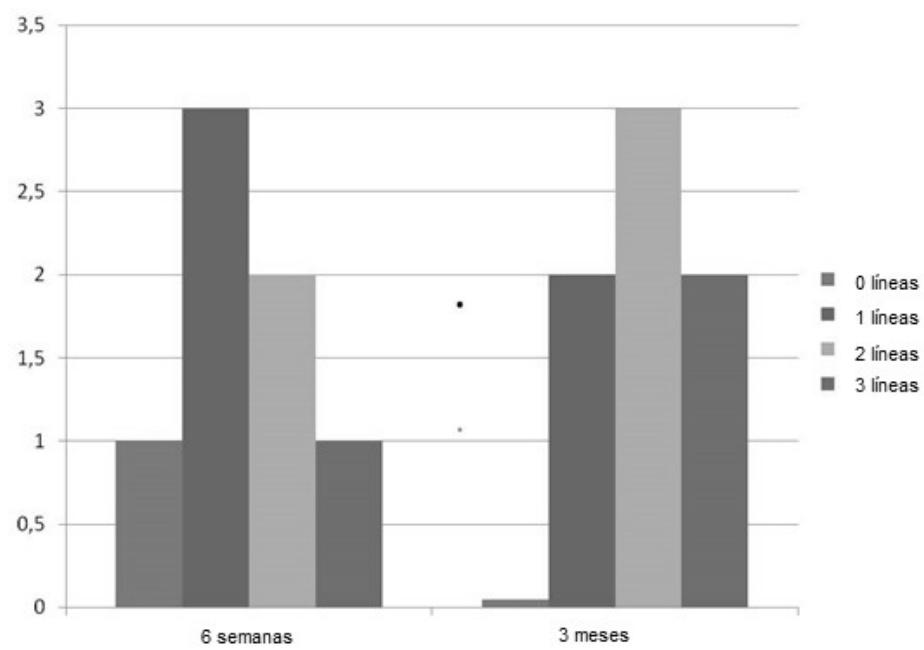


Fig. 1

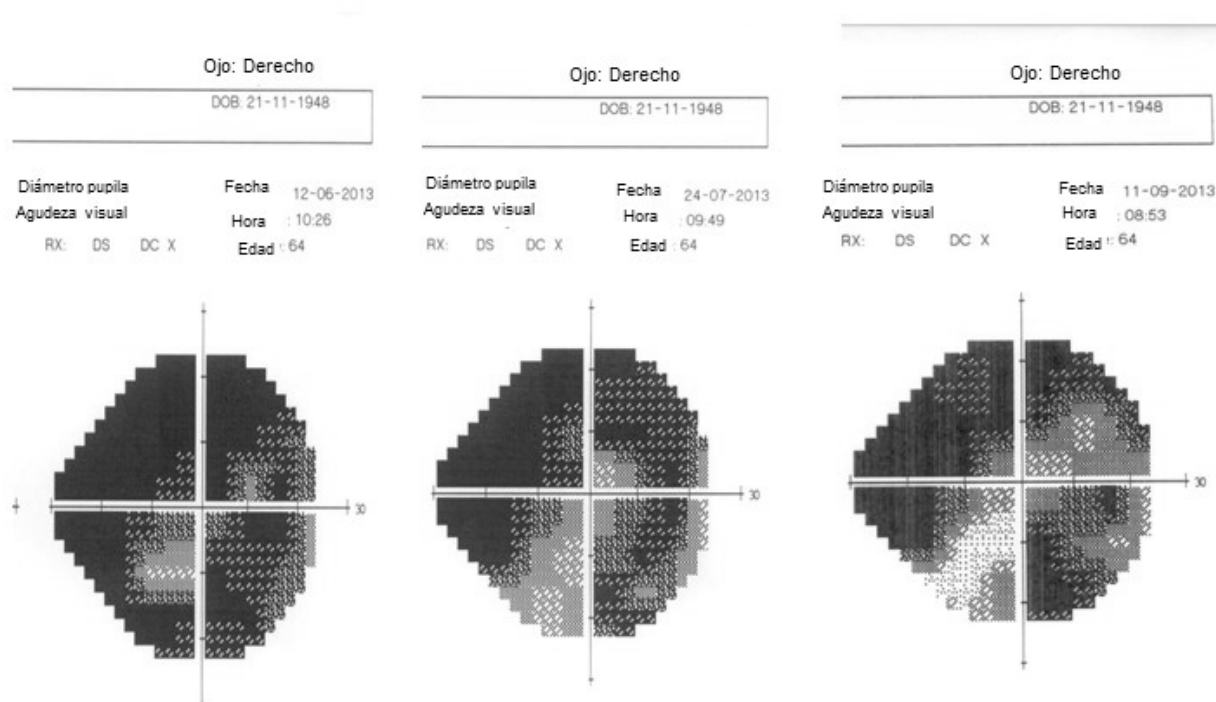


Fig. 2

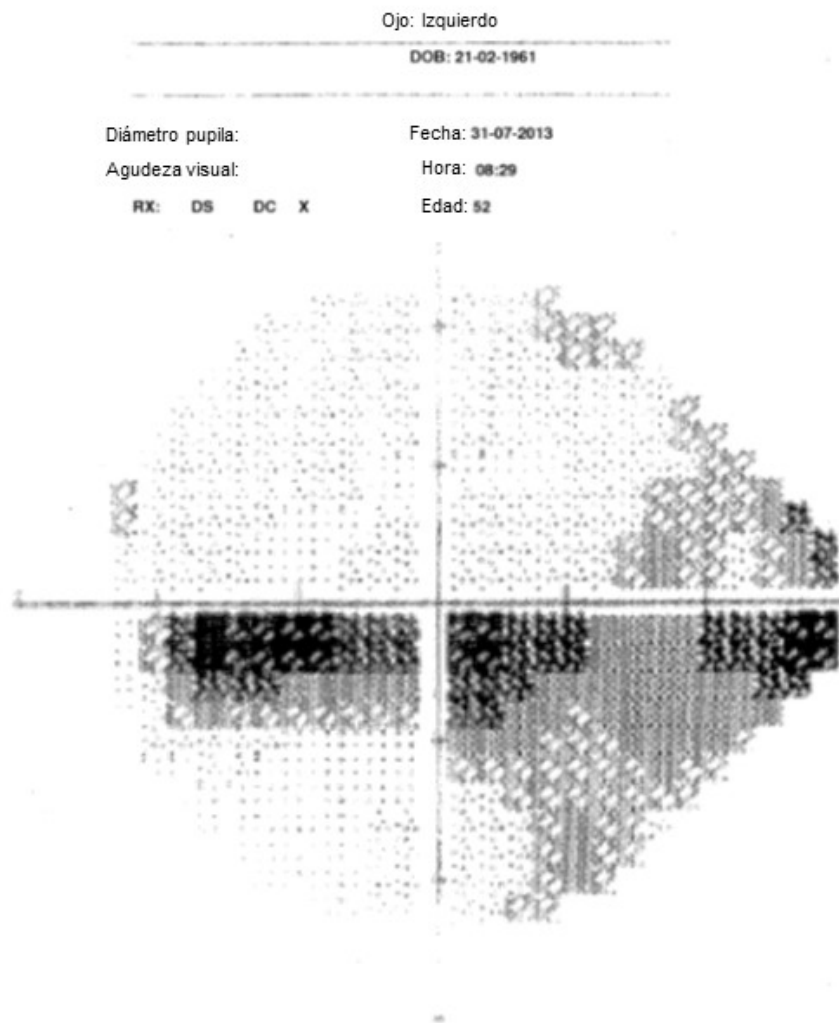


FIG. 3 A

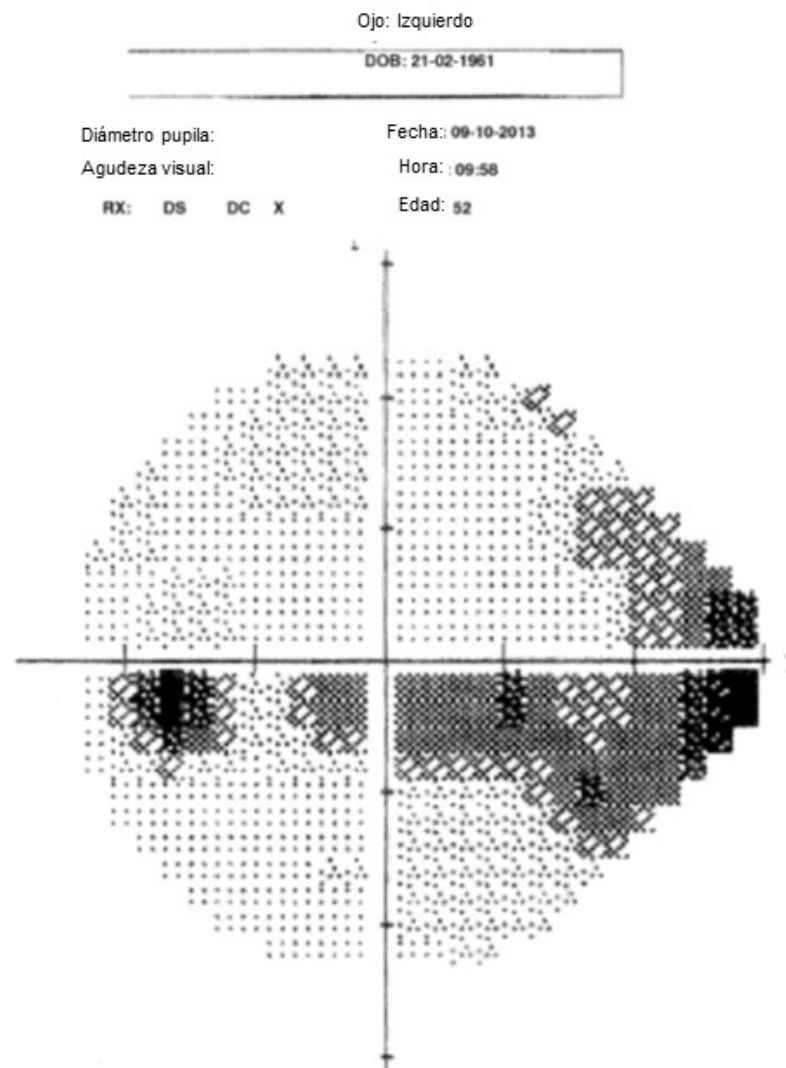


FIG. 3 B

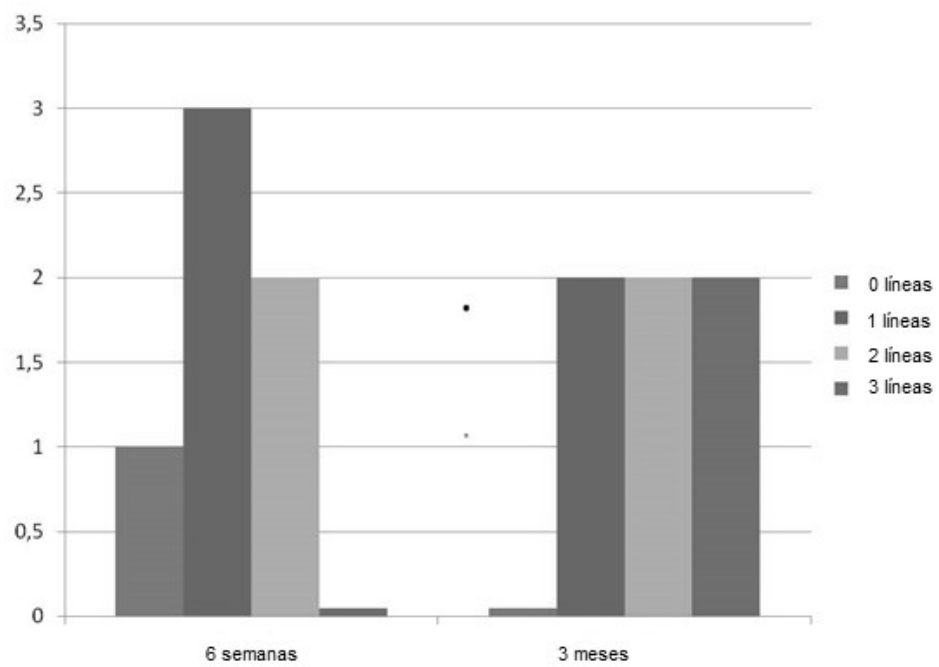
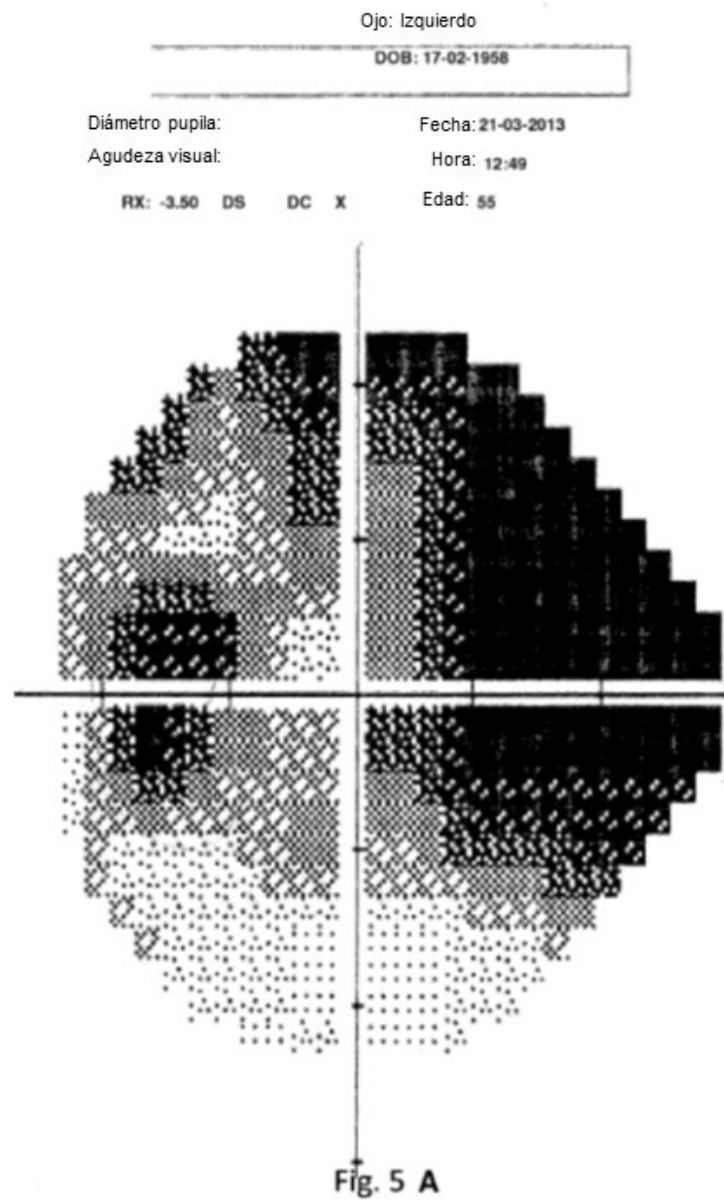


Fig. 4



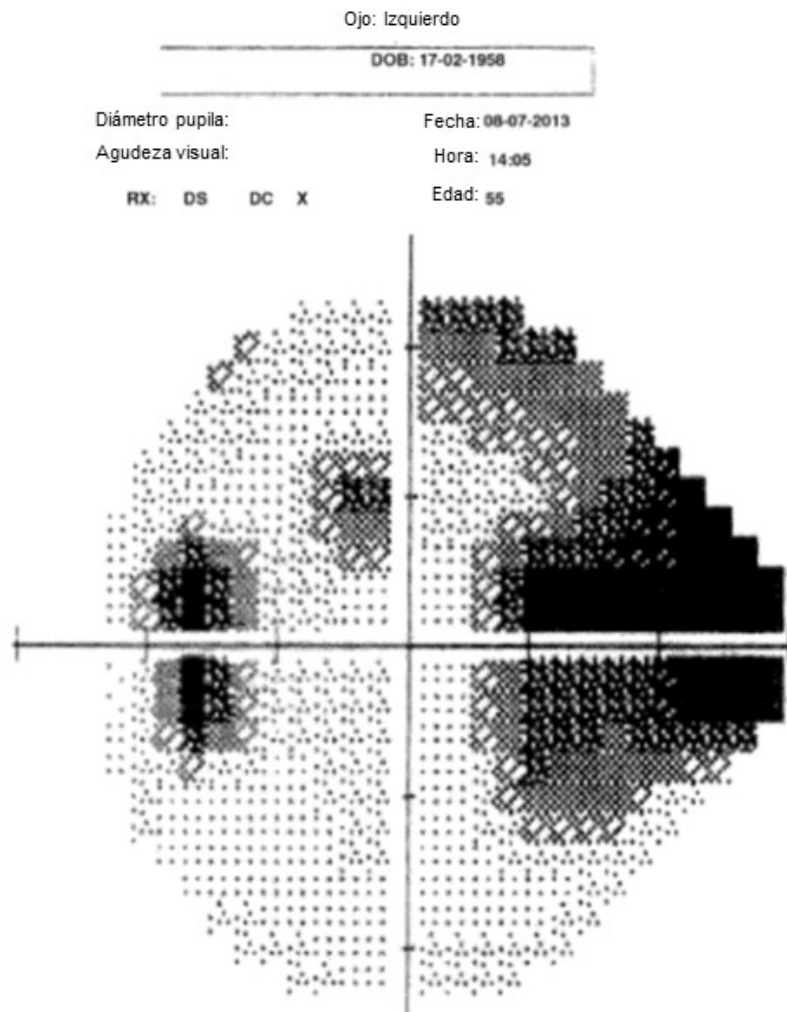


Fig. 5 B

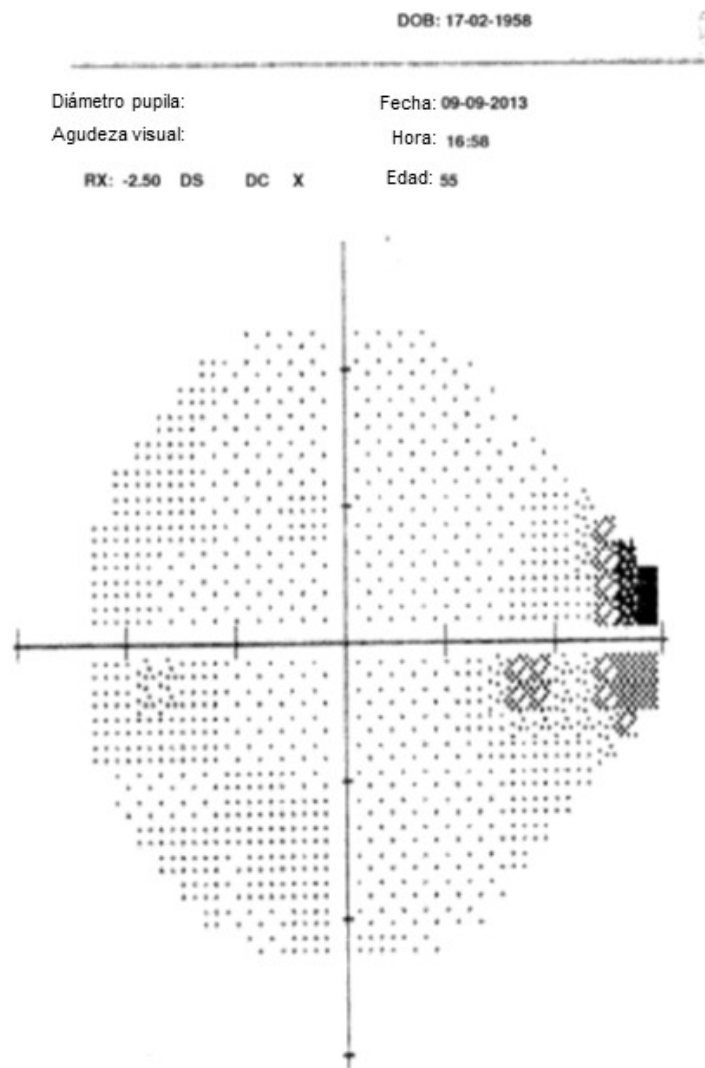
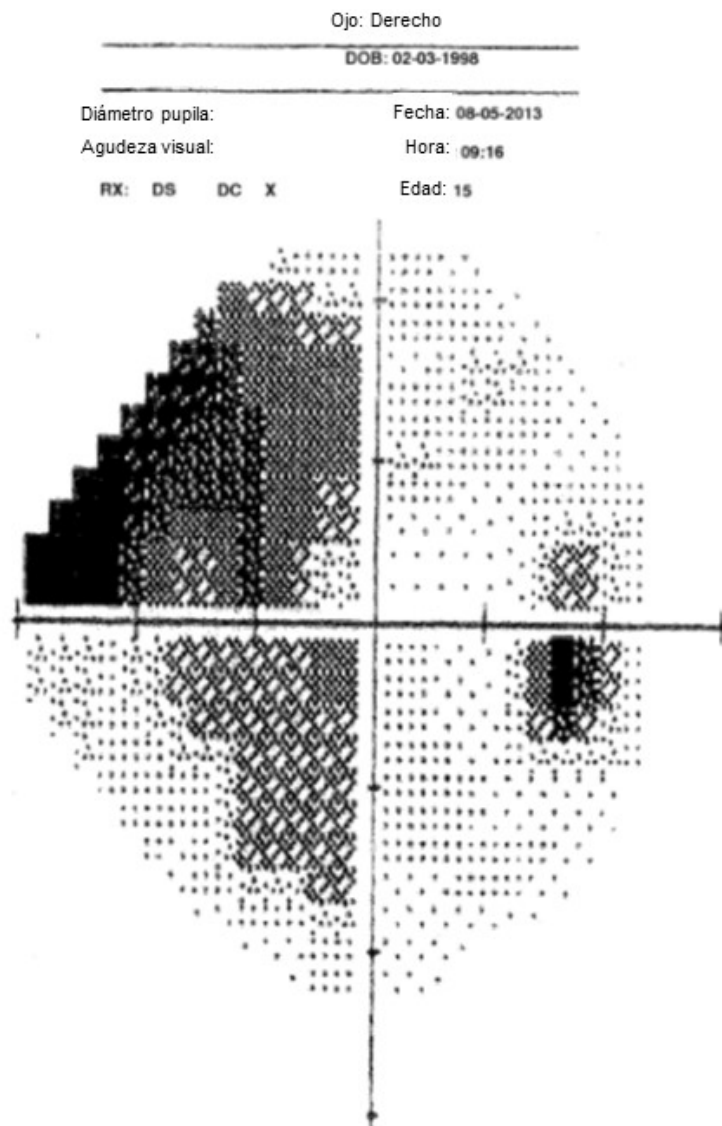
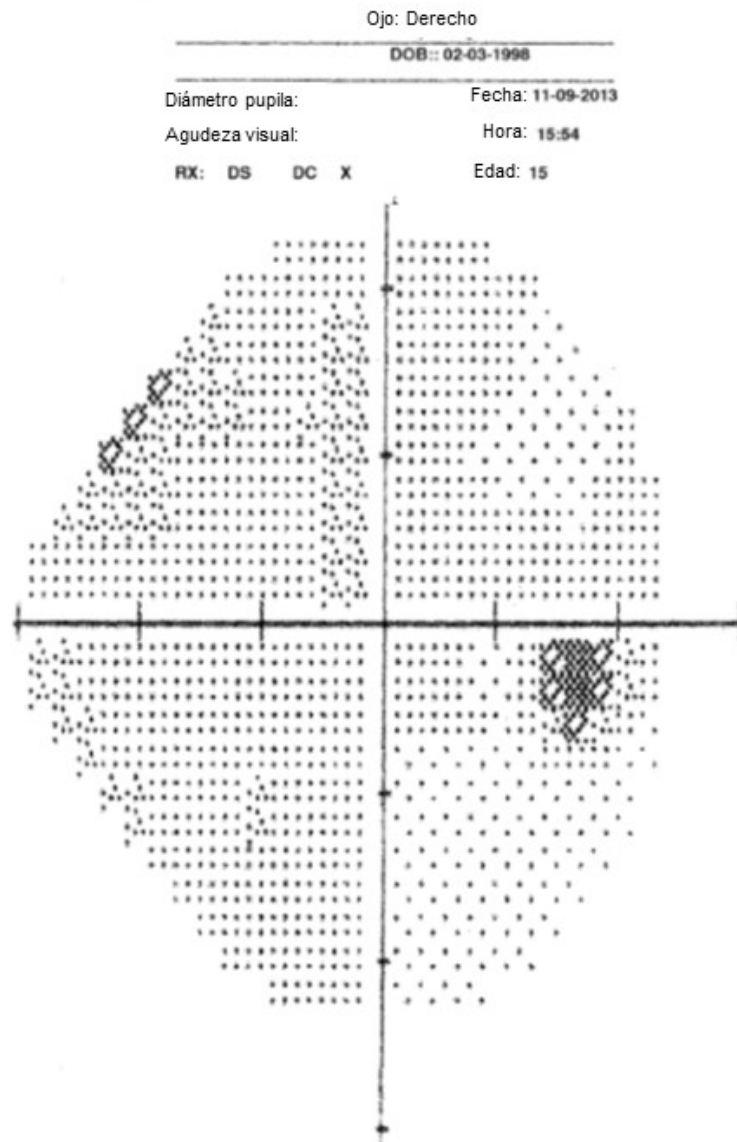
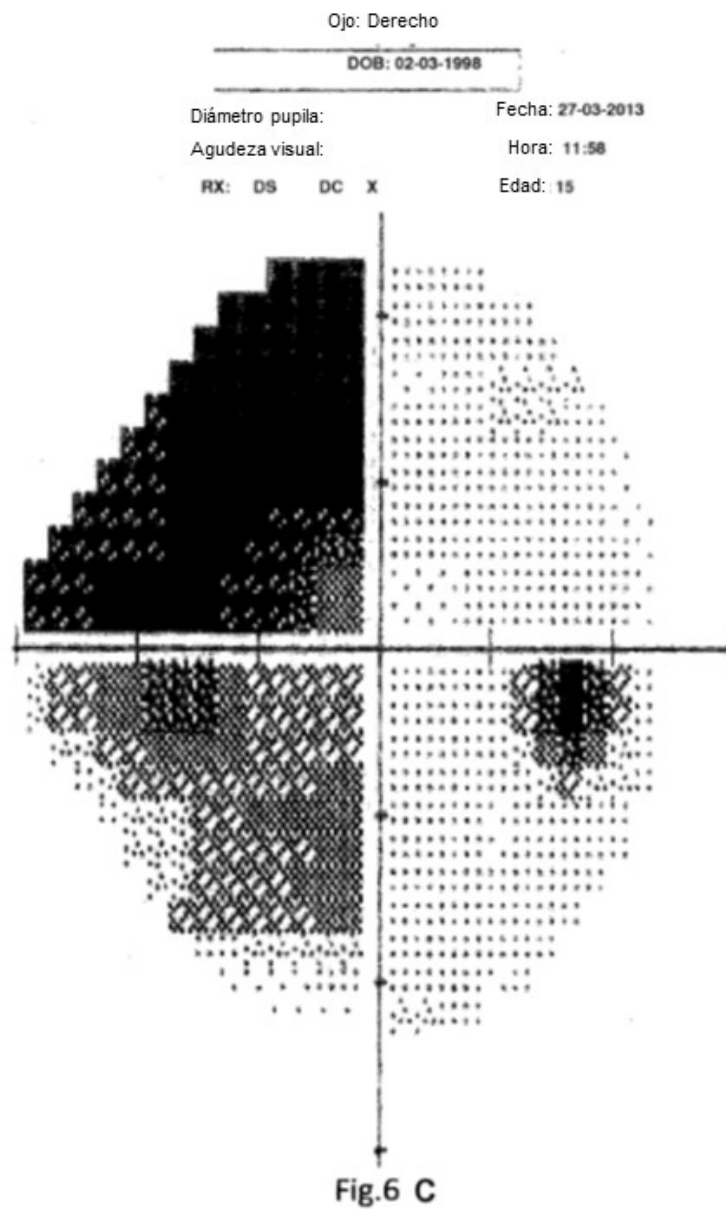


Fig.5 C







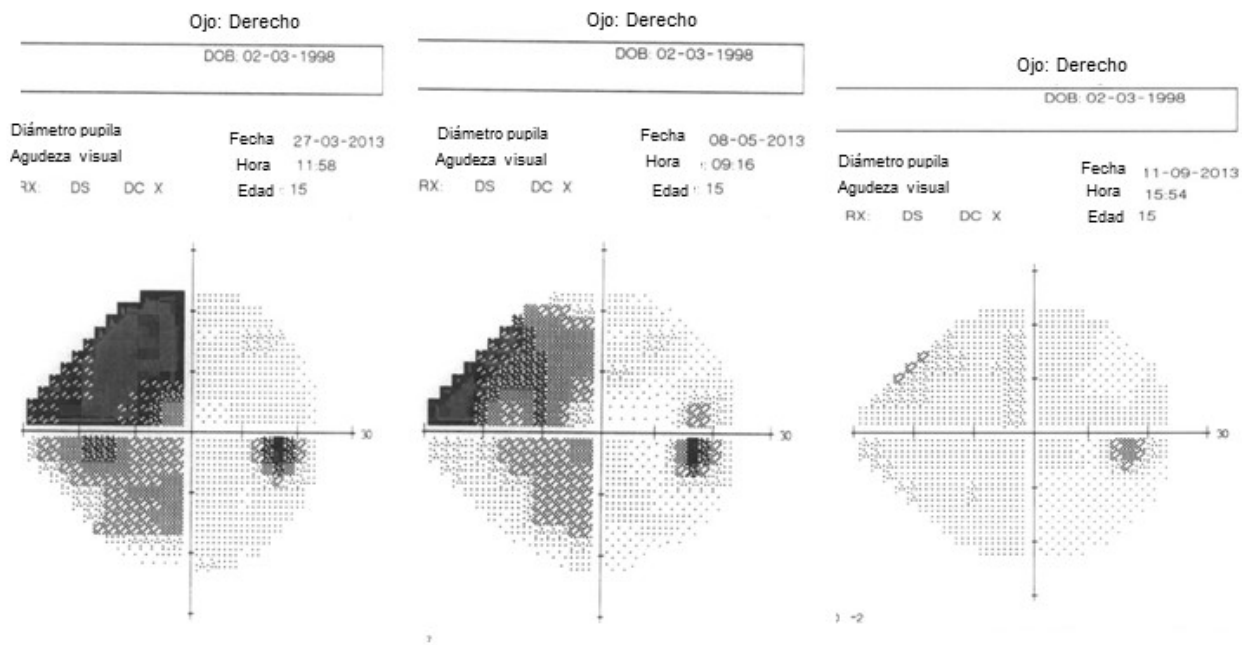


Fig. 7