ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102012902090479A1

Publication Date

20140409

Applicant

EYE TECH SRL

Title

COMPOSIZIONI CONTENENTI FENILETILAMMINA

Front page automatically generated by WIPO

Domanda di brevetto per invenzione industriale dal titolo:

"Composizioni contenenti feniletilammina"

a nome: EYE-TECH Srl

residente in: via Borghero, 9 – 16148 Genova

****

DESCRIZIONE

La presente invenzione riguarda una composizione contenente feniletilammina per la prevenzione della miopia e, più in particolare, riguarda una composizione contenente feniletilammina come estratto di alga Klamath per la prevenzione della miopia.

La miopia è il vizio di refrazione nel quale, in condizione di refrazione statica, i raggi luminosi che provengono da distanza infinita vengono messi a fuoco anteriormente alla retina in quanto il potere refrattivo del diottro oculare è eccessivo rispetto alla lunghezza del bulbo.

In Italia, la miopia interessa circa il 25% della popolazione e diverse malattie umane sono associate a questo difetto refrattivo.

Alla nascita, nella maggior parte dei casi, molte specie animali, incluso l'uomo, sono ipermetropi, cioè con la lunghezza assiale dell'occhio inferiore al potere diottrico. Il fuoco è quindi posto dietro la retina. Durante lo sviluppo, l'occhio tende ad accrescersi in direzione antero-posteriore mediante un processo visione-dipendente, chiamato emmetropizzazione.

Ciò consente un corretto bilanciamento tra potere refrattivo e lunghezza oculare affinché il fuoco si trovi sulla retina. La maggior parte degli occhi ipermetropi diventa emmetropi (intervallo tra +1 D e -1 D) tra il primo e il secondo anno di vita. Tuttavia, l'occhio continua ad accrescersi come il resto del corpo finché non raggiunge la pubertà. Quindi, raggiunta l'emmetropia, l'occhio resta vulnerabile allo sviluppo di una eventuale miopia finché continua la crescita del corpo umano. La lunghezza assiale fisiologica del bulbo oculare umano oscilla tra i 23 e i 24 mm; per valori superiori si ha una miopia che corrisponde a circa 2,5-3 D per millimetro di aumento della lunghezza antero-posteriore. Per ogni millimetro di riduzione del bulbo oculare si ha un incremento dell'ipermetropia di circa 3 D. Nel momento in cui, per alterazione del normale processo di crescita, si verificasse un incremento della lunghezza assiale, non seguita da una diminuzione del potere refrattivo del diottro oculare, il soggetto dovrebbe utilizzare lenti negative per riportare di nuovo il fuoco dell'immagine sulla retina.

Si ritiene che alla base di un'alterazione della crescita assiale del bulbo oculare vi sia un'azione sinergica tra fattori genetici e ambientali. Evidenze cliniche e sperimentali suggeriscono che lo sviluppo di un errore refrattivo è influenzato dal background genetico e dalle condizioni ambientali, anche se i meccanismi che regolano la crescita dell'occhio e lo sviluppo del sistema

oculare non sono ancora chiari. Nell'uomo, sono stati individuati alcuni geni associati alla miopia e all'ipermetropia. Vari studi hanno messo in risalto il ruolo svolto da un'eccessiva visione per vicino (videoterminali, lettura, videogiochi, ecc.), un maggior livello di istruzione, ambienti urbanizzati, diete con alto contenuto di zuccheri e cereali. Quest'ultimi incrementerebbero la lunghezza assiale interagendo con l'insulin-like growth factor.

Un fattore protettivo è svolto da una maggior attività all'aperto.

Una visione sfuocata dà inizio ad una cascata del segnale che dalla retina, attraverso l'epitelio pigmentato retinico (EPR), giunge alla sclera per alterarne la crescita. E' noto che diverse molecole agiscono regolando la crescita assiale dell'occhio: sistemi dopaminergici, muscarinici e glucagonergici. È stata anche ipotizzata l'esistenza di segnali "stop and go" che regolano la crescita assiale. Segnali di "stop" includono la dopamina, il glucagone e il fattore di crescita dei fibroblasti. Invece, tra i potenziali fattori di "go" si possono citare l'acetilcolina, il fattore di crescita trasformante β, l'ossido nitrico e l'acido retinoico. Per gli ultimi due, è stato dimostrato anche un ruolo inibitorio sulla crescita assiale. Questo doppio effetto è un ulteriore conferma all'ipotesi che esiste un meccanismo multifattoriale molto complesso guidato dall'interazione genetica e ambientale.

Studi su modelli animali (scimmie, pollo, coniglio, topo, ecc.) e su esseri

umani con ptosi neonatale, cataratta o cheratiti associate a miopia hanno permesso di studiare e cercare di capire le possibili cause e i meccanismi molecolari, biologici e cellulari responsabili di un aumento della lunghezza assiale. Per alterare e studiare la crescita assiale i ricercatori hanno indotto su modelli animali, la miopia da privazione (MDP); hanno studiato le variazioni della lunghezza assiale dopo aver rimosso l'occlusore e hanno utilizzato lenti negative o positive.

Osservazioni dopo privazione visiva unilaterale hanno indicato che la qualità dell'immagine retinica influenza la crescita post-natale. La privazione della visione in giovani scimmie, pulcini, conigli o nell'uomo altera la normale crescita del bulbo oculare e comporta un'eccessiva lunghezza assiale degli occhi; quindi questi occhi diventeranno miopi. Questa relazione tra qualità visiva e dimensioni dell'occhio risalta il ruolo svolto dal sistema nervoso centrale nel controllo della crescita. Inoltre, recenti osservazioni hanno suggerito che tale controllo è in gran parte locale. Infatti, la miopia da privazione sia nelle scimmie che nei pulcini si verifica anche dopo aver danneggiato il nervo ottico che collega la retina al cervello. Nei pulcini, l'occlusione parziale per limitare la visione su uno dei due campi visivi nasale o temporale induce una crescita eccessiva della porzione retinica corrispondente. Ad esempio, l'occlusione del campo visivo nasale provoca una crescita eccessiva della parte temporale del globo. E'

noto che applicando ad occhi di pollo lenti negative i livelli di dopamina e del suo principale metabolita l'acido 3,4-diidrossifenilacetico (DOPAC) si riducono con un incremento della lunghezza assiale mentre con le lenti positive si ha un effetto contrario; aumentano i livelli di dopamina e DOPAC con conseguente diminuzione della lunghezza assiale. Questo dato dimostra come la qualità dell'immagine e la localizzazione del fuoco rispetto alla retina, attraverso la dopamina, regolano la crescita e lo sviluppo della porzione assiale dell'occhio, comportando un arresto della crescita al raggiungimento dell'emmetropia. Studi condotti su polli e scimmie hanno evidenziato che inducendo una MDP i livelli di dopamina retinica diminuiscono con conseguente aumento della velocità della crescita assiale. Contrariamente, la concentrazione di dopamina aumenta, riducendo la crescita assiale, quando viene rimosso l'occlusore.

La dopamina è sintetizzata e rilasciata dalle cellule amacrine dopaminergiche e dai neuroni interplessiformi retinici. Le funzioni attribuite alla dopamina sono numerose. Tra le più importanti sono: l'adattamento alla luce, le variazioni nei circuiti retinici e nella fisiologia dell'EPR (movimento dei fotorecettori, dispersione dei pigmenti delle cellule dell'EPR) e disaccoppiamento delle cellule orizzontali. Svolge anche una funzione importante nel regolare il ritmo circadiano retinico. Infatti, la sua concentrazione aumenta durante il giorno e diminuisce la notte

influenzando in maniera reciproca le concentrazioni di melatonina. Inoltre, come riportato sopra, alcuni studi hanno evidenziato il ruolo della dopamina e del DOPAC nel regolare la crescita assiale.

La dopamina si lega a cinque diversi sottotipi di recettore (D1-D5). I recettori dopaminergici sono raggruppati in due famiglie distinte: i recettori D1-like, che comprendono il D1 e D5, e i recettori D2-like, in cui troviamo il D2, D3 e D4. Nell'EPR sono presenti i recettori D5 e D2, mentre sia i bastoncelli che i coni hanno recettori D2-like. I neuroni bipolari e le cellule orizzontali, amacrine e gangliari hanno recettori D1. Inoltre, sul neurone dopaminergico è presente il recettore D2, che agendo da autorecettore inibisce il rilascio di dopamina. La dopamina, inoltre, agisce anche sulla cellule gliali retiniche di alcuni vertebrati e sui periciti dei vasi sanguigni della retina di mammiferi.

Le concentrazioni di dopamina retinica non sono costanti. Infatti, viene prodotta seguendo un ritmo circadiano e il suo rilascio dalle vescicole sinaptiche aumenta durante le ore diurne per diminuire durante la notte. Il diverso grado di diffusione locale e la distanza variabile dei recettori cellulari dopaminergici dai neuroni dopaminergici influenza la concentrazione extracellulare di dopamina nella retina e ciò si ripercuote sulla diversa sensibilità dei vari sottotipi di recettori dopaminergici. I recettori D5 hanno un’affinità per la dopamina 10-20 maggiore rispetto ai

recettori D1; questa maggiore sensibilità è necessaria poiché i primi si trovano sulle cellule dell'EPR, la porzione retinica più distante dai neuroni dopaminergici e quindi con una minore concentrazione di dopamina. Allo stesso modo la maggiore sensibilità dei recettori D2 rispetto ai D1 permette alla dopamina di legarsi sui primi durante la notte quando le sue concentrazioni diminuiscono per effetto inibente della melatonina. Diversi studi hanno dimostrato che i recettori dopaminergici sono down o up regolati a seconda se le concentrazioni di dopamina aumentano o diminuiscono.

Il ritmo giornaliero di sintesi e rilascio di dopamina retinica dipende dall'interazione tra i fotorecettori e i neuroni dopaminergici. La melatonina agisce inibendo la sintesi e il rilascio di dopamina, mentre la dopamina legandosi ai recettori D2-like dei fotorecettori inibisce la produzione di melatonina. Il risultato è di due ritmi sfasati: la melatonina raggiunge il suo picco durante la notte, mentre la dopamina durante il giorno.

Quindi, il sistema dopaminergico ha un ruolo importante nello sviluppo della miopia, anche se il suo meccanismo d'azione non è ancora del tutto chiaro.

Un aumento di quantità di dopamina specie nell'età della emmetropizzazione dovrebbe sfavorire la miopia agendo sugli assi.

Tuttavia la dopamina e altri farmaci dopaminergici, per quanto efficaci nella prevenzione della miopia, presentano numerosi effetti collaterali che ne

impediscono un uso molto prolungato come sarebbe richiesto nel trattamento della miopia.

Esiste quindi l'esigenza di un metodo di prevenzione della miopia che presenti l'efficacia della somministrazione di dopamina senza presentarne gli effetti collaterali.

Abbiamo ora trovato che la miopia può essere efficacemente prevenuta somministrando feniletilmmina come integratore alimentare, in particolar modo in associazione con ficocianine.

Costituisce pertanto oggetto della presente invenzione una composizione contenente feniletilammina per la prevenzione della miopia.

Nel presente contesto prevenzione della miopia viene utilizzato sia per indicare un effetto sullo sviluppo della miopia nell'età dell'emmetropizzazione sia un effetto di riduzione o di non-progressione della miopia in soggetti miopi.

Particolarmente preferito è l'uso della composizione oggetto della presente invenzione per la prevenzione della miopia nei bambini e negli adolescenti.

La composizione oggetto della presente invenzione è preferibilmente solida e contiene feniletilammina (PEA) in miscela con uno o più eccipienti.

La quantità di PEA da somministrare è di 2,25-20 mg al giorno, preferibilmente per via orale.

Le posologie sono legate all'età ed al peso dei soggetti in trattamento.

Tra le forme solide orali particolarmente preferite sono le compresse.

E' noto che la PEA, un neurotrasmettitore endogeno, induce la sintesi di dopamina.

La PEA non è un medicinale e si può integrare con la dieta senza effetti collaterali.

La PEA può essere di origine sintetica o di origine naturale.

Infatti in natura si trovano cibi che contengono feniletilammina. Il più conosciuto è il cacao ma per assumere un milligrammo di PEA bisognerebbe mangiare 1 Kg di cioccolato.

La feniletilamina oltre che nel cioccolato ed in alcuni vini, come derivato da processi di fermentazione, si ritrova in più elevata concentrazione in un alga di acqua dolce appartenente alla famiglia delle alghe verdi azzurre. Si tratta dell'alga Klamath che prende il nome dal lago dell'Oregon (USA) dove cresce naturalmente. Oltre alla PEA, l'alga contiene tutti i minerali e tutte le vitamine in diverse quantità, acidi grassi polinsaturi, amminoacidi e ficocianine, sostanze che svolgono un'azione antiossidante ed antinfiammatoria.

L'alga Klamath viene utilizzata ormai da anni con l'approvazione della FDA come integratore alimentare ma, per quanto di nostra conoscenza, non è mai stata utilizzata per ottenere un'azione preventiva della miopia.

Un'azienda statunitense, la Desert Lake Company commercializza un

estratto secco (AfaninPlus™) dell'alga Klamath con un'elevata concentrazione di PEA (100 mg di estratto contengono 1,7 mg di PEA).

In un suo aspetto preferito, la composizione oggetto della presente invenzione contiene PEA sotto forma di estratto secco dell'alga Klamath.

Questo estratto contiene principalmente PEA, ficocianine, polisaccaridi complessi e minerali oltre a vitamine ed amminoacidi.

La composizione di AfaninPlus™ è riportata sul sito http://www.desertlake.com/wholesale-products/afaninplus/.

AfaninPlus™ ha una notevole efficacia nel migliorare le funzioni cognitive ed è stato anche descritto un rapido miglioramento (entro 2-10 minuti) dell'acuità visiva dopo la sua assunzione. Questi risultati sono da mettere in relazione all'azione dopaminergica dell'AfaninPlus™ ed alla sua attività sui recettori dopaminergici D1 e D2.

Non è mai stato tuttavia descritto il suo uso prolungato per la prevenzione della miopia.

Le composizioni preferite secondo la presente invenzione contengono AfaninPlus™ in miscela con eccipienti comunemente usati per la preparazione di composizioni orali farmaceutiche e/o nutraceutiche.

Esempi di tali eccipienti sono diluenti, disgreganti, lubrificanti, aromatizzanti, coloranti, dolcificanti, antiagglomeranti, ecc.

Particolarmente preferite sono le composizioni solide orali quali le

compresse.

Le composizioni orali secondo la presente invenzione contengono preferibilmente una quantità di AfaninPlus™ corrispondente a 2,25-20 mg di PEA e 27-140 mg di ficocianine.

La combinazione di PEA ed altri componenti dell'alga Klamath, in particolare delle ficocianine, è particolarmente preferita in quanto le ficocianine agiscono come inibitori delle monoamminoossidasi sia inibendo l'ossidazione della PEA sia l'ossidazione della dopamina e degli altri neurotrasmettitori endogeni. (serotonina, noradrenalina, ecc.).

In una forma di realizzazione particolarmente preferita la composizione oggetto della presente invenzione contiene anche vitamina E.

Un esempio preferito di composizione secondo la presente invenzione è una compressa contenente estratto di alga Klamath, vitamina E, cellulosa microcristallina, calcio fosfato bibasico, amido di mais pregelatinizzato, amido modificato, antiagglomerante, magnesio stearato, silicio biossido e gomma di acacia.

Un esempio specifico di compressa secondo la presente invenzione è il seguente:

AfaninPlus ™ di cui:	0,15000 g	
- Ficocianine		0,02700 g
- Feniletilammina		0,00255 g

Cellulosa microcristallina	0,12000 g
Calcio fosfato bibasico	0,09100 g
Amido di mais	0,06400 g
Vitamina E acetato 50%	0,01800 g
Magnesio stearato	0,00500 g
Aerosil 200	0,00200 g
Totale	0,45000 g

Questa compressa è di piccole dimensioni e può essere facilmente deglutita anche da bambini piccoli (dai 5-6 anni). La posologia prevede la somministrazione da 1 a più compresse al giorno in momenti diversi della giornata in funzione del peso del soggetto.

La presenza di Vit E è utile sia nel ridurre i processi ossidativi a livello delle sostanze presenti nella compressa sia a svolgere un'azione antiossidante nel soggetto in trattamento.

RIVENDICAZIONI

1) Una composizione contenente feniletilammina per la prevenzione della miopia.

2) Una composizione secondo la rivendicazione 1 contenente 2,25-20 mg di feniletilammina.

3) Una composizione secondo la rivendicazione 1 in forma solida orale.

4) Una composizione secondo la rivendicazione 1 in cui la feniletilammina è in associazione con ficocianine.

5) Una composizione secondo la rivendicazione 4 contenente un estratto di alga Klamath.

6) Una composizione secondo una delle rivendicazioni precedenti contenente vitamina E.

7) Una composizione contenente estratto di alga Klamath, vitamina E, cellulosa microcristallina, calcio fosfato bibasico, amido di mais pregelatinizzato, amido modificato, antiagglomerante, magnesio stearato, silicio biossido e gomma di acacia.

8) Uso di una composizione secondo la rivendicazione 1 per la prevenzione della miopia in bambini e adolescenti.

CLAIMS

1) A composition containing phenylethylamine for the prevention of myopia.
2) A composition according to claim 1 containing 2.25-20 mg of phenylethylamine.
3) A composition according to claim 1 in oral solid form.
4) A composition according to claim 1 wherein phenylethylamine is in association with phycocyanins.
5) A composition according to claim 4 containing a Klamath algae extract.
6) A composition according to anyone of the preceding claims containing vitamin E.
7) A composition containing Klamath algae extract, vitamin E, microcrystalline cellulose, dibasic calcium phosphate, pregelatinised maize starch, modified starch, anti-agglomerating agent, magnesium stearate, silicon dioxide and acacia gum.
8) Use of a composition according to claim 1 for the prevention of myopia in children and teenagers.