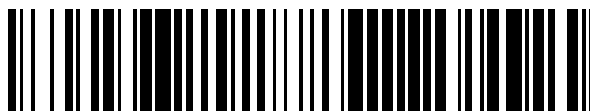


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 037**

51 Int. Cl.:

A23L 1/30 (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01)
A61K 31/221 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2006 E 06777532 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 1904044**

54 Título: **Uso de una combinación que comprende L-carnitina o alcanoil-L-carnitina, benzoquinona soluble en lípidos y ácido graso omega-3-poliinsaturado para la preparación de un suplemento o medicamento dietético para el tratamiento de enfermedades de la córnea**

30 Prioridad:

08.07.2005 EP 05014812

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

24.06.2013

73 Titular/es:

**SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE
RIUNITE S.P.A. (100.0%)
VIALE SHAKESPEAR, 47
00144 ROME, IT**

72 Inventor/es:

**GAETANI, FRANCO y
FEHER, JANOS**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 409 037 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 una combinación que comprende L-carnitina o alcanoil-L-carnitina, benzoquinona soluble en lípidos y ácido graso omega-3-poliinsaturado para la preparación de un suplemento o medicamento dietético para el tratamiento de enfermedades de la córnea.

- 5 La presente invención se refiere a una composición de combinación que comprende L-carnitina y/o una o más alcanoil-L-carnitina(s) en combinación con una benzoquinona soluble en lípidos y un ácido graso omega-3-poliinsaturado, para el tratamiento de enfermedades de la córnea.

10 El epitelio corneal es la capa más externa de la córnea, muchas enfermedades pueden dañar esta delicada estructura y provocar la desepitelización. Las causas principales del deterioro de la estructura epitelial de la córnea son el síndrome de ojo seco, las abrasiones y lesiones corneales, la acción mecánica debida a la aplicación de lentes de contacto y a la cirugía refractiva con láser.

15 Otras enfermedades de la córnea se asocian al deterioro de la transparencia normal de la superficie corneal, provocada, por ejemplo, por daño como secuela de una queratitis, particularmente queratitis bacteriana, viral o fúngica; por daño resultante de un traumatismo o de cirugía refractiva con láser; así como enfermedades degenerativas o hereditarias, tales como queratocono crónico y agudo.

20 La película lacrimal, que reviste el epitelio corneal y es esencial para la homeostasis de la superficie ocular, realiza una importante función óptica, actuando como lubricante entre los párpados y el globo ocular y como vehículo para el oxígeno, garantizando el metabolismo de las células del epitelio corneal; realiza también una función de arrastre, que asegura la eliminación de agentes externos. También es importante su función como vehículo de factores del crecimiento, neuropéptidos y neuromoduladores que regulan la activación, proliferación y diferenciación de las células epiteliales de la córnea y la conjuntiva. También transporta inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgE), factores del complemento (C3, C4, C5), metaloproteasas (MMP-2, 4, 9), enzimas (lisozima, lactoferrina) y células del sistema inmunitario, realizando así una función defensiva fundamental contra las infecciones.

Como se ha mencionado antes, existen enfermedades en las que se deteriora esta homeostasis.

25 El síndrome de ojo seco se caracteriza por un deterioro cuantitativo (hipolacrimación) y/o cualitativo (deslacrimación) de la película lacrimal de origen multifactorial que puede provocar o no un daño clínicamente significativo a la superficie ocular. La prevalencia del síndrome de ojo seco varía del 10 al 40% en la población adulta y existe una correlación muy significativa con la edad.

30 En Estados Unidos la prevalencia del síndrome de ojo seco de leve a moderado es hasta aproximadamente 10 millones de personas (*Am. J. Ophthalmol.*, 1997; 124:723-728; *Arch. Ophthalmol.*, 2000; 118:1264-1268).

35 Varios estudios realizados con el fin de entender los mecanismos activados en esta enfermedad han demostrado que las lágrimas de sujetos afectados por el síndrome de ojo seco presentan: una mayor velocidad de evaporación, una mayor tensión superficial, una reducida concentración de vitamina A, una mayor osmolaridad, una concentración reducida de varias proteínas (lisozima, lactoferrina), una insuficiente producción de mucosidad o cambios cualitativos en la producción de mucosidad, con la consiguiente reconstrucción inadecuada de la capa mucosa, reducciones en el número de factores del crecimiento (EGF, TGF- α , aFGF-bFGF, LG-F, HGF) (*Contactologia*, 1982; 4:34-37), cambios en la concentración de elementos inorgánicos, menor cantidad de andrógenos y desregulación de la actividad de los linfocitos T (*Cornea*, 2005; 24:1-7).

40 Los signos clínicos que se consideran que están más estrechamente relacionados con este estado patológico son un tiempo de ruptura lacrimal reducido (ensayo BUT (por la expresión inglesa *Break-Up Time*)) y los resultados del ensayo de Schirmer que están descritos en todos los libros de texto para estudiantes universitarios (Pescosolido N.: *Le alterazioni del film lacrimale*. En Stendler P.: "il sistema lacrimale", Fabiano editore, Canelli (AT), 2000; pp. 237-330; de aquí en adelante esta referencia se denominará *Pescosolido 2000*).

45 El ensayo BUT está relacionado con el contenido de mucina de la película lacrimal y, en el ojo seco, da sólo valores inferiores a 5 segundos. Por otro lado, el ensayo de Schirmer, está relacionado con el contenido de agua de la película lacrimal y, en el ojo seco, da valores inferiores a 5 milímetros en 5 minutos.

El paciente presenta los siguientes síntomas: sensación de cuerpo extraño, escozor, dificultad de parpadeo, soplo al abrir los párpados, prurito, fatiga del ojo, fotofobia, visión borrosa y extravasación mucosa en los cantos internos.

El tratamiento de este síndrome se basa en el uso de lo siguiente:

- 50 (1) lágrimas artificiales cuya función es la humectación regular de la córnea, pero que no ejercen ninguna acción sobre las causas básicas de la enfermedad y sólo poseen una eficacia a muy corto plazo;
 (2) inserciones (tapones) en el canalículo lacrimal;
 (3) inmunorreguladores, tal como ciclosporina tópica; esteroides tópicos; agentes anti-inflamatorios (rumexilona y loteprednol); suero autólogo (inhibidores de citoquinas);

(4) andrógenos tópicos o sistémicos;

(5) sustancias segregadoras de la mucosidad (icosanoide HETE) y acuosas (agonistas de P2Y2);

(6) acuaporinas y agentes tales como antibióticos y detergentes para el tratamiento de la blefaritis (*Cornea*, 2005; 24:1-7).

- 5 También se usa el tratamiento de iontoforesis con yoduro debido a su actividad eliminadora como agente reductor y donador de electrones (*Adv. Clin. Path.*, 2000; 4:11-17; *Br. J. Ophthalmol.*, 2005; 89:40-44).

Incluso estos últimos tratamientos, a pesar de ejercer una acción que puede ser considerada como más relevante para tratar las causas de la enfermedad, no han podido obtener los resultados anticipados.

- 10 La transparencia normal de la córnea se puede deteriorar por la secuela de numerosas enfermedades que dañan la delicada estructura de los diversos componentes constituyentes. Los estados morbosos más comúnmente implicados son lesión post-queratitis, particularmente después de queratitis herpética, y lesiones que se producen como secuela de un traumatismo o de cirugía refractiva con láser. El denominador común mínimo es la formación de opacidades en la córnea (leucomas) que ponen en peligro funcionalmente la visión. Los episodios implicados en la cicatrización que tienen lugar en el tejido corneal después de una infección, herida y cirugía ablativa refractiva tienen
15 un efecto profundo sobre las consecuencias morfológicas y refractivas finales del proceso de restitución íntegra.

- Las lesiones agudas del epitelio y estroma corneal que tienen lugar inmediatamente después de una herida y ablación con láser están implicadas probablemente en la regulación de los episodios de reparación del tejido corneal subsiguientes y, entre estos, la apoptosis de queratinocitos desempeña probablemente un papel importante (*Cornea*, 2000;19. S7-12). Este episodio es responsable del proceso de reparación de la córnea, puesto que la apoptosis de
20 queratinocitos es la fuerza motriz del estímulo repoblante. Los queratinocitos del estroma que sustentan el estroma acelular inicial representan por consiguiente la fuente celular que media la curación subsiguiente del estroma superficial bajo el epitelio. Como resultado de la repoblación celular, los queratinocitos activados experimentan una transformación miofibroblástica (*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1998; 39:487-501), siendo por tanto responsables de la producción de fibras de colágeno y de sustancias básicas implicadas en el proceso de restitución
25 íntegra. Sin embargo, este proceso no se autocontrola y, en muchos casos, tiene lugar una curación excesiva anómala seguida de una mayor producción de colágeno y un aumento de la desorganización laminar (*Arch. Ophthalmol.*, 1990; 108:665-675). Estas anomalías están implicadas en la patogénesis de la complicación más temida de regeneración del estroma después de queratectomía fotorrefractiva (abreviadamente PRK, por la expresión inglesa *Photorefractive Keratectomy*), es decir, opacidad parcial (*haze*), con deterioro consecuente del
30 resultado funcional. La opacidad parcial se clasifica según Heitzmann en 5 grados, basándose en el deterioro visual debido a la transparencia reducida de la córnea. Aunque la incidencia de la opacidad parcial se ha reducido sustancialmente en los últimos años, como resultado de los avances tecnológicos en el campo de los láseres de excímeros, es todavía una complicación bastante frecuente incluso hoy día y, en raros casos, parece difícil revertirla, incluso después de meses de terapia con cortisona. En casos de opacidad parcial persistente (más de 15-18 meses)
35 que no responda a la terapia médica (un episodio que puede presentarse con opacidad parcial de iniciación tardía), el único procedimiento factible es la queratectomía fototerapéutica (abreviadamente PTK por la expresión inglesa *Phototherapeutic Keratectomy*) con un láser de excímeros, un procedimiento utilizado para la eliminación quirúrgica asistida por láser de opacidades estromales superficiales.

- 40 La L-carnitina y alcanoil-L-carnitinas son compuestos conocidos, cuyo proceso de preparación está descrito en las patentes de EE. UU. 4.439.438 y 4.254.053.

- Los ácidos grasos poliinsaturados (ácidos grasos omega-3) son conocidos por sus efectos de disminución de triglicéridos y por sus efectos de aumento de los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Estos ácidos grasos se pueden obtener por síntesis o, preferiblemente, a partir de aceite de pescado. En este caso, es posible
45 utilizar varias mezclas de ácidos grasos omega-3 dependiendo de sus características. Preferiblemente, los ácidos grasos omega-3 son ácidos de cadena larga (de 20 a 22 átomos de carbono). Los más preferidos son ácido 5,8,11,14,17-icosapentaenoico (EPA) y ácido cis-0,13,16,19-docosahexaenoico (DHA). En una realización preferida de la invención, el ácido graso omega-3 es ácido cis-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (DHA), más preferiblemente en una relación de 1:1. Estos ácidos grasos omega-3 posiblemente pueden estar esterificados o salificados, dando
50 derivados farmacéuticamente aceptables, con alcoholes o bases, respectivamente. Los ácidos grasos omega-3 o sus ésteres o sales, solos o mezclados, se pueden adquirir en el comercio o se pueden preparar por métodos conocidos. Las mezclas se pueden formular específicamente para la combinación de acuerdo con la invención.

- El documento WO 2004/004599 se refiere a un suplemento nutricional enriquecido con EPA y DHA entre otros para el tratamiento del ojo seco. En el caso práctico del Ejemplo 2 del documento, se describe que una mujer de 68 años con ojos secos indicó que el aceite de pescado había aumentado el efecto del tratamiento con aceite de linaza de
55 sus ojos secos. De este caso se saca la conclusión de que parece que la administración del aceite de pescado que contiene EPA y DHA a un paciente proporciona un efecto inesperado de aceleración y mejora del tratamiento del ojo seco. En el Ejemplo 3 del documento WO 2004/004599, se evaluó el riesgo de diagnosticar clínicamente el síndrome de ojo seco en mujeres por medio de un estudio epidemiológico de los alimentos. Como conclusión en el

documento, los resultados de este estudio muestran que las mujeres con una mayor ingesta dietética de ácidos grasos n-3 tienen menor riesgo de desarrollar síndrome de ojo seco.

La coenzima Q₁₀ es actualmente tan bien conocida en su uso para seres humanos que no requiere ninguna explicación particular y la sustancia está disponible comercialmente. Los expertos en el sector se pueden referir a los documentos de patentes presentados por los actuales solicitantes, en los que está ampliamente descrita dicha sustancia.

En el documento WO 01/37851 se reivindica el uso de la coenzima Q₁₀ para la producción de un fármaco para uso oftálmico tópico para la prevención y el tratamiento de patologías o traumatismos fortuitos o post-quirúrgicos, de la cámara anterior del ojo. Por otra parte, se proporcionan datos *in vitro* de las células del epitelio corneal de conejo (abreviadamente RCE, por la expresión inglesa *Rabbit Corneal Epithelial*). Igualmente, R. Brancato et al., en *European Journal of Ophthalmology*, vol. 10, nº. 1, 2000, pp. 32-38, tratan la prevención de la apoptosis de queratinocitos corneales después de irritación con láser de excímeros con fluoruro de argón usando ubiquinona Q₁₀. De nuevo, se recogen los ensayos *in vitro* de las células de RCE.

Son ya conocidos los usos previos de carnitina en el campo oftalmológico.

La Patente de EE.UU. 5.037.851 describe el uso de acetil-L-carnitina para el tratamiento de cataratas.

Las Patentes de EE.UU. 5.145.871 y 5.432.199 describen el uso de acetil-D-carnitina para el tratamiento de glaucoma.

La Patente de EE.UU. 5.883.127 describe el uso de acetil-L-carnitina para el tratamiento de maculopatía y degeneración macular.

La Patente de EE.UU. 4.599.232 describe una composición farmacéutica que contiene L-carnitina o acetil-L-carnitina y coenzima Q₁₀ adecuada para el tratamiento terapéutico de alteraciones ateroscleróticas, insuficiencia coronaria o de miocardio y estados patológicos derivados de anoxia tisular.

También se conocen otros usos de la carnitina.

La patente de EE.UU. 5.753.703 describe una composición farmacéutica que comprende L-carnitina o una alcanoil-L-carnitina en combinación con un ácido graso poliinsaturado de la serie omega-3 para la prevención y el tratamiento de trastornos del metabolismo de los lípidos y trastornos cardiovasculares.

En *Drugs Exp. Clin. Res.* 1992; 18 (8):355-65 se describe el uso de L-carnitina en el campo cardiológico.

La patente de EE.UU. 5.543.556 describe el uso de ésteres de acil-L-carnitina con ácido gamma-hidroxibutírico para la inhibición de la degeneración neuronal y en el tratamiento del coma.

La patente de EE.UU. 5.811.457 describe el uso de propionil-L-carnitina para el tratamiento de arteriopatía obliterante crónica.

Como se ha mencionado antes ya es conocido el uso de coenzima Q₁₀ y un ácido graso omega-3 poliinsaturado.

El documento WO 00/23069 describe composiciones que contienen como ingredientes activos coenzima Q₁₀ y un ácido graso omega-3 poliinsaturado para la prevención y/o tratamiento de mitocondriopatías hereditarias y entre las numerosas patologías citadas se mencionan el síndrome de oftalmoplegia externa progresiva crónica y la retinitis pigmentosa.

El documento WO 2004/006801 reivindica haber proporcionado una formulación para el tratamiento oral del síndrome de ojo seco, que comprende entre otros muchos ingredientes una cantidad eficaz de ácido omega-3, y opcionalmente una cantidad eficaz de L-carnitina. No se proporcionaron datos que muestren la eficacia de la formulación reivindicada.

Ninguna de las patentes o publicaciones antes citadas describe o sugiere el uso de L-carnitina o de alcanoil-L-carnitina en combinación con una benzoquinona soluble en lípidos y un ácido graso poliinsaturado para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de la córnea.

En el campo médico existe todavía una necesidad fuertemente percibida de disponer de agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de las enfermedades de la córnea antes mencionadas.

Ahora se ha encontrado que una composición de combinación que comprende como ingredientes activos:

- (a) L-carnitina y/o una o más alcanoil-L-carnitina(s) o sus sales farmacéuticamente aceptables,
- (b) una benzoquinona soluble en lípidos, y
- (c) al menos un ácido graso omega-3 poliinsaturado o uno de sus ésteres; es útil para la preparación de un suplemento dietético o un medicamento para el tratamiento de enfermedades de la córnea.

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición de combinación que comprende como ingredientes activos:

(a) L-carnitina y/o una o más alcanoil-L-carnitinas seleccionadas, por ejemplo, del grupo que consiste en acetil-, propionil-, valeril-, isovaleril-, butiril- e isobutiril-L-carnitina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

(b) una benzoquinona soluble en lípidos seleccionada, por ejemplo, del grupo que consiste en coenzima Q₁₀, (CoQ₁₀) y su forma reducida ubiquinol-10 (CoQ₁₀H₂), o sus mezclas;

(c) un ácido omega-3 poliinsaturado seleccionado, por ejemplo, del grupo que consiste en ácido icosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido linolénico (LNA), o sus mezclas, siendo los ésteres preferidos de LNA, EPA o DHA los triglicéridos y el éster etílico; por ejemplo, en forma de un suplemento dietético o un medicamento, para uso en el tratamiento de enfermedades de la córnea en el cual dicha enfermedad de la córnea puede seleccionarse del grupo que comprende: enfermedades desepitelizantes, síndrome de ojo seco; queratitis infecciosa; daños ácidos o cáusticos alcalinos; abrasiones y/o lesiones de la córnea debidas a una acción mecánica o a lentes de contacto; enfermedad degenerativa del estroma corneal, tales como queratocono agudo o crónico; daños estromales causados por cirugía refractiva con láser; y enfermedades distróficas:

en la cual:

- la L-carnitina (y/o una alcanoil-L-carnitina) está presente preferiblemente a una dosis de 0,1-4 g, y más preferiblemente a una dosis de 0,1 g;
- el ácido graso omega-3 poliinsaturado (aceite de pescado) está presente preferiblemente a una dosis de 0,1-1 g, y más preferiblemente a una dosis de 0,5 g;
- la coenzima Q₁₀ está presente preferiblemente a una dosis de 1-100 mg, y más preferiblemente a una dosis de 10 mg.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar la composición de combinación antes mencionada, por ejemplo, como suplemento dietético o un medicamento, para uso en el tratamiento del deterioro de la transparencia de la córnea, en la cual dicho deterioro de la transparencia es causada por diversos tipos de queratitis infecciosa (viral, bacteriana y fúngica) o por lesiones que dañan la estructura de los diversos componentes que constituyen la córnea, tales como, por ejemplo, lesiones de tipo mecánico, postquirúrgico y de post-cirugía refractiva con láser (tal como, por ejemplo, opacidad parcial); enfermedades hereditarias o degenerativas tales como queratocono crónico o agudo.

Lo que significa sal farmacéuticamente aceptable de L-carnitina es cualquier sal de esta última con un ácido que no de lugar a efectos tóxicos o secundarios.

Estos ácidos son muy conocidos por los farmacólogos y los expertos en farmacia. Ejemplos no limitativos de dichas sales son: cloruro, bromuro, orotato, aspartato, aspartato ácido, citrato ácido, magnesio-citrato, fosfato, fosfato ácido, fumarato y fumarato ácido, magnesio-fumarato, lactato, maleato y maleato ácido, oxalato, oxalato ácido, pamoato, pamoato ácido, sulfato, sulfato ácido, glucosa-fosfato, tartrato y tartrato ácido, glicerofosfato, mucato, magnesio-tartrato, 2-amino-etanosulfonato, magnesio-2-amino-etanosulfonato, metanosulfonato, colina-tartrato, tricloroacetato y trifluoroacetato.

Lo que significa cualquier sal farmacéuticamente aceptable de L-carnitina es también una sal aprobada por la FDA y que esté incluida en la lista de la publicación *Int. J. of Pharm.* 33 (1986), 201-217, que se incorpora en la presente memoria como referencia.

La composición de combinación para uso de acuerdo con la invención puede contener adicionalmente otros elementos útiles, tales como antioxidantes, tales como, por ejemplo, vitamina E y/o vitamina C; coenzima, mineral, sin que esto afecte sustancialmente a la actividad.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

Se realizó una prueba clínica en la cual se reclutaron 40 pacientes que padecían el síndrome de ojo seco.

Los pacientes reclutados eran todas mujeres de 36 a 75 años, de las cuales 30 padecían el síndrome de Sjögren, diagnosticado sobre la base de los criterios de Fox et al., (*Arthritis Rheum.*, 1986; 29:577-584; 1986).

Las pacientes se seleccionaron sobre la base del ensayo BUT, el ensayo de Schirmer, el ensayo con fluoresceína y el ensayo con rosa de bengala (*Pescosolido 2000; Arch. Ophthalmol.*, 1969; 82:10-14).

El ensayo BUT tenía que proporcionar resultados de segundos, mientras que el ensayo de Schirmer no contraindicaba la inclusión en la prueba.

Se evaluó el daño a la superficie del ojo por medio del ensayo de tinción con rosa de bengala y el ensayo con fluoresceína. El daño en el ensayo de tinción con rosa de bengala se determinó con referencia a la evaluación de Van Bijsterveld (*Arch. Ophthalmol.*, 1969; 82:10-14), dividiendo la superficie expuesta en tres zonas con una puntuación de 0 a 3 por zona.

- 5 Para anomalías de la puntuación en el ensayo con fluoresceína se evaluaron tanto la superficie afectada (A) como la densidad del daño (D) en un intervalo de 0 a 3 (baja y alta) sobre la base de la gravedad (*Jap. Clin. Ophthalmol.*; 1994; 48:183-188).

- 10 Basándose en los resultados de la puntuación en los ensayos las pacientes se dividieron en 3 subgrupos, a saber, los que padecían ojo seco leve (A1D1; A1D2, A2D1), las que padecían ojo seco moderado (A1D3, A2D2, A3D1) y las que padecían ojo seco grave (A2D3, A3D2, A3D3).

Las pacientes fueron tratadas dos veces al día durante 6 meses con la composición de combinación de acuerdo con la presente invención que tenía la siguiente composición:

100 mg de mucato de acetil-L-carnitina, 500 mg aceite de pescado (que contenía 165 mg de EPA y 110 mg de DHA) y 10 mg de coenzima Q₁₀.

- 15 Los resultados obtenidos se recogen en las tablas siguientes:

TABLA 1/1

Ojo seco	Ensayo BTU (segundos)		P<Vs Línea base (Ensayo de pares equiparados de Wilcoxon)
	Línea base	Fin del tratamiento	
Leve	4,6	5,1	<0,01
Moderado	3,8	4,3	<0,01

TABLA 1/2

Ojo seco	Ensayo con rosa de bengala (puntuación)		P<Vs línea base
	Línea base	Fin del tratamiento	
Leve	2,4	2,9	<0,05
Moderado	1,9	2,4	<0,05
Grave	1,2	1,9	<0,01

- 20 TABLA 1/3

Ojo seco	Ensayo de Schirmer (mm)		P<Vs línea base
	Línea base	Fin del tratamiento	
Leve	5,0	7,1	<0,001
Moderado	3,8	4,8	<0,001
Grave	2,1	3,7	<0,001

EJEMPLO 2

- 25 En esta prueba clínica se incluyeron 20 pacientes, 9 hombres y 11 mujeres, cuyas edades variaban de 22 a 31 años, que habían sido sometidos a cirugía refractiva con láser (PRK) en ambos ojos con miopía que no excedía de 6 dioptrías.

Los pacientes se dividieron en dos grupos de 10 pacientes cada uno (grupo de control y grupo tratado, respectivamente).

Los pacientes se trataron dos veces al día con la composición de combinación de acuerdo con la invención descrita en el Ejemplo 1.

- 30 Los ojos de ambos grupos (tratado y de control) se trataron también con colirios con antibiótico durante 4 días, y después de la PRK se le aplicó a ambos ojos una lente de contacto de hidrogel durante los 5 primeros días tras la operación.

La eficacia de la re-epitelización adecuada después de la PRK se evaluó antes del tratamiento y después de 7 días, y 1 y 6 meses del tratamiento.

Puesto que la visión de un objeto o imagen no puede ser limitada a una percepción separable mínima (agudeza visual), un parámetro importante evaluado fue el contraste del objeto. Para estudiar este parámetro, se midió el umbral de percepción para una gama completa de objetos de diversos tamaños con contrastes crecientemente reducidos. La determinación resultante fue la función de sensibilidad del contraste espacial (CSF espacial) (*Pescosolido 2001*). Para esta función, se usaron principalmente imágenes de ensayo que consistían en franjas con un perfil de luminancia sinusoidal. Estas barras, alternativamente oscuras y claras, estaban definidas por su frecuencia espacial [ciclos por grado (CPG) o número de pares de franjas (negras/blancas) por grado de ángulo visual] y por su contraste. La inversa del contraste (C) era la sensibilidad del contraste (S) ($S=1/C$). El contraste se expresa frecuentemente en términos de porcentajes, siendo 98% muy alto y 3% muy bajo (*Pescosolido 2001*).

El ensayo de la sensibilidad del contraste se realizó usando el aparato de ensayo de visión Optec 6500 capaz de recibir puntuaciones del ensayo ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) y FACT y el programa informático para la gestión y análisis de datos de sensibilidad de contraste. El sistema fue capaz de simular el modo en el que el paciente ve realmente cosas. Además, fue capaz de comparar simulaciones de pacientes con representaciones estándares. El examen se realizó primeramente después de 7 días y luego a los 3 y 6 meses después de la operación. Los pacientes empezaron el tratamiento inmediatamente después del PARK.

Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 2.

TABLA 2

	SENSIBILIDAD DE CONTRASTE (%)		
	Grupo tratado	Control	P<Vs Control
Línea base	78	77	ns
7 días	52	48	<0,05
1 mes	62	56	<0,01
6 meses	74	64	<0,01

EJEMPLO 3

En esta prueba clínica se reclutaron 14 pacientes, que habían sido sometidos a cirugía refractiva con láser (PRK) en ambos ojos con miopía no superior a 10 dioptrías (3-10 dioptrías).

Los pacientes se dividieron en dos grupos (de 7 pacientes cada uno).

El grupo 1 (7 pacientes) recibió un tratamiento estándar postoperatorio consistente en colirios que contenían corticosteroides y antibióticos y gotas oculares (lágrimas artificiales) que contenían ácido hialurónico.

El grupo 2 (7 pacientes) recibió el mismo tratamiento del grupo 1 y la composición de acuerdo con la presente invención descrita en el Ejemplo 1, dos veces al día.

El tratamiento empezó 30 días antes de la cirugía refractiva con láser y se continuó durante 6 meses después de la cirugía.

Al comienzo y después de 1 y 6 meses de tratamiento se controlaron los siguientes parámetros.

(1) síntomas de irritación (por un cuestionario):

Los síntomas de irritación se subdividieron en 3 grupos:

- (i) disestesia: sensación de cuerpo extraño, sequedad, escozor, dificultad de parpadeo;
- (ii) hiperestesia: sensibilidad particular a: corrientes de aire (viento, aire acondicionado, polvo, niebla, humo; medicaciones tópicas; fatiga y dolor de ojos; parpadeo frecuente; producción de lágrimas superior a la normal; y fotofobia;
- (iii) variación diaria de los síntomas.

(2) signo inflamatorios por examen con lámpara de rendija:

También se registraron dos subgrupos de signos inflamatorios:

- (i) hiperemia e hipertrofia papilar de la conjuntiva,
- (ii) descarga (materia en partículas en la película lacrimal, glándulas de Meibomio obstruidas, visión borrosa que mejora con parpadeo debida a mucosidad en la superficie ocular, hilos de mocos en el canto interno o en el fórnix inferior, dificultades de apertura del ojo al despertar).

(3) flujo lacrimal por el ensayo de Schirmer modificado (*Cornea*, 2003 May; 22(4):285-7) y ensayo BUT.

(4) frecuencia diaria de tratamiento con lágrimas artificiales.

(5) sensibilidad corneal con estesiómetro de Cochet-Bonnet (*Can. J. Ophthalmol.* 2004; Dec; 39(7):767-71).

Para evaluación de los síntomas de irritación y los signos inflamatorios se aplicó el siguiente sistema de puntuación:

- 5 puntuación 0= ninguno;
puntuación 1= leve;
puntuación 2= medio;
puntuación 3= grave.

Se consideró la puntuación media de ambos ojos.

- 10 Los resultados obtenidos se recogen en las tablas siguientes.

TABLA 3/1. Síntomas de irritación

	Grupo tratado	Grupo de control	P<Vs Control
Línea base	0,9	0,9	ns
1 mes	1,8	2,3	<0,01
6 meses	1,2	1,7	<0,001

Los síntomas de irritación postoperatorios disminuyeron más rápidamente en el grupo tratado en comparación con el de control. La diferencia fue significativa después de 1 mes ($p<0,01$) y después de 6 meses ($p<0,001$)

- 15 TABLA 3/2. Signos de inflamación

	Grupo tratado	Grupo de control	P<Vs Control
Basal	0,5	0,5	ns
1 mes	1,1	1,9	<0,01
6 meses	0,6	1,0	<0,001

Los signos inflamatorios postoperatorios disminuyeron más rápidamente en el grupo tratado en comparación con el de control. La diferencia fue significativa después de 1 mes ($p<0,01$) y 6 meses ($p<0,01$).

TABLA 3/3. Frecuencia del tratamiento tópico

	Grupo tratado	Grupo de control	P<Vs Control
Basal	0,3	0,4	ns
1 mes	3,2	3,8	<0,05
6 meses	1,1	3,2	<0,001

- 20 En el periodo postoperatorio el número medio de instilaciones diarias de lágrimas artificiales fue significativamente inferior en el grupo tratado en comparación con los de control ($p<0,05$ y $p<0,001$).

TABLA 3/4. Sensibilidad corneal

	Grupo tratado	Grupo de control	P<Vs Control
Basal	100	100	ns
1 mes	54	48	<0,01
6 meses	76	58	<0,001

- 25 La sensibilidad corneal disminuyó acusadamente después de la cirugía con láser. Sin embargo, la recuperación mejoró significativamente en el grupo tratado comparado con los de control ($p<0,01$ y $p<0,001$).

Los resultados obtenidos, antes citados, muestran que la composición de combinación de acuerdo con la presente invención mejora la regeneración de los nervios sensoriales de la córnea después de la cirugía refractiva con láser y subsiguientemente mejoran los síntomas postoperatorios de ojo seco.

La acetil-L-carnitina, los ácidos grasos omega-3 y la coenzima Q₁₀ pueden estar en cualquier forma adecuada para administración oral a sujetos humanos.

- 5 Basándose en diversos factores, tales como la concentración de ingredientes activos y el estado del sujeto, la composición de acuerdo con la invención puede ser comercializada como un suplemento alimenticio natural, un suplemento nutricional o como un producto terapéutico.

El suplemento nutricional de acuerdo con la presente invención se puede preparar mezclando el ingrediente activo (acetil-L-carnitina, ácidos grasos omega-3 y coenzima Q₁₀) con excipientes adecuados para la formulación de composiciones para administración oral.

Dichos excipientes son bien conocidos por los expertos en la tecnología farmacéutica.

- 10 A continuación se describe un ejemplo no limitativo de una composición de combinación para uso de acuerdo con la presente invención:

- 100 mg de mucato de acetil-L-carnitina;
- 500 mg de aceite de pescado (que contienen 165 mg de EPA y 110 mg de DHA);
- 10 mg de coenzima Q₁₀.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de combinación que comprende como ingredientes activos:
(a) L-carnitina y/o una o más alcanoil-L-carnitina(s) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
(b) una benzoquinona soluble en lípidos; y
(c) un ácido graso omega-3 poliinsaturado o uno de sus ésteres; para uso en el tratamiento de enfermedades de la córnea.
2. La composición de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual la enfermedad de la córnea es un deterioro de la transparencia corneal.
3. La composición de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la cual la alcanoil-L-carnitina se selecciona del grupo que consiste en acetil-, propionil-, valeril-, isovaleril-, butiril- e isobutiril-L-carnitina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
4. La composición de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la cual la sal farmacéuticamente aceptable de L-carnitina o alcanoil-L-carnitina se selecciona del grupo que consiste en:
cloruro, bromuro, orotato, aspartato, aspartato ácido, citrato ácido, magnesio-citrato, fosfato, fosfato ácido, fumarato y fumarato ácido, magnesio-fumarato, lactato, maleato y maleato ácido, oxalato, oxalato ácido, pamoato, pamoato ácido, sulfato, sulfato ácido, glucosa-fosfato, tartrato y tartrato ácido, glicerofosfato, mucato, magnesio-tartrato, 2-amino-etanosulfonato, magnesio-2-amino-etanosulfonato, metanosulfonato, colina-tartrato, tricloroacetato y trifluoroacetato.
5. La composición de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la cual la benzoquinona soluble en lípidos se selecciona del grupo que consiste en coenzima Q₁₀ (CoQ₁₀) y ubiquinol-10 (CoQ₁₀H₂); o sus mezclas.
6. La composición de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la cual el ácido graso omega-3 poliinsaturado se selecciona del grupo que consiste en ácido icosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido linolénico (LNA) o sus mezclas.
7. La composición de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la cual la enfermedad de la córnea se selecciona del grupo que comprende enfermedades desepitelizantes, síndrome de ojo seco; queratitis infecciosa; daños ácidos o cáusticos alcalinos; abrasiones y/o lesiones de la córnea; enfermedad hereditaria o degenerativa; y enfermedades distróficas.
8. La composición de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la cual la queratitis infecciosa es debido a una infección viral, bacteriana o fúngica.
9. La composición de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la cual las abrasiones y/o lesiones son debidas a una acción mecánica, lentes de contacto, post-terapia refractiva con láser o post-terapia quirúrgica.
10. La composición de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la cual la enfermedad hereditaria o degenerativa es queratocono agudo o crónico.
11. La composición de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la cual los daños post-cirugía refractiva con láser o post-quirúrgicos son opacidad parcial.
12. La composición de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, la cual composición de combinación comprende: 100 mg de mucato de acetil-L-carnitina; 500 mg de aceite de pescado; y 10 mg de coenzima Q₁₀.
13. La composición de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la cual el aceite de pescado contiene 165 mg de EPA y 110 mg de DHA.