ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102012902068410A1

Publication Date

20140113

Applicant

DE GREGORIO FABIO

Title

NUOVA COMPOSIZIONE FARMACOLOGICA COMPRENDENTE CITICOLINA IN COMBINAZIONE CON GLICEROLO E/O ACETAZOLAMIDE

Front page automatically generated by WIPO

DESCRIZIONE

Della Domanda di Brevetto per Invenzione Industriale dal Titolo:

"Nuova composizione farmacologica comprendente citicolina in combinazione con glicerolo e/o acetazolamide"

a nome : 1) VIRNO Michele
2) PECORI GIRALDI Maria Jose'
3) DI STASO Silvio
4) DE GREGORIO Fabio

inventori : 1) VIRNO Michele
2) PECORI GIRALDI Maria Jose'
3) DI STASO Silvio
4) DE GREGORIO Fabio

* * * * * * * * * * * * * *

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda una nuova composizione farmacologica comprendente citicolina in combinazione con glicerolo e/o acetazolamide e il suo uso nel trattamento del glaucoma primario ad angolo aperto.

In particolare, la presente invenzione riguarda una nuova composizione farmacologica comprendente citicolina in combinazione con glicerolo e/o acetazolamide per adeguati cicli di somministrazione orale con la finalità di ridurre il difetto perimetrico nel trattamento del glaucoma primario ad angolo aperto (POAG).

Gli inventori hanno osservato che la citicolina (citidin-5-difosfocolina) per via sistemica interviene aumentando la pressione di perfusione oculare, il glicerolo per via orale è in grado per azione osmotica di ridurre la pressione intravitreale, e l'acetazolamide per via orale, mediante un meccanismo osmotico indiretto, prolunga e potenzia l'effetto osmotico anti-ipertensivo oculare del glicerolo.

La combinazione della citicolina con glicerolo e/o acetazolamide, ed in particolare di tutte le tre sostanze, che agiscono con diversi meccanismi d'azione, si contrappone alla presenza di difetti perimetrici la cui causa prevalente è l'ipertensione oculare nel POAG.

ARTE NOTA

Il termine "glaucoma" comprende un gruppo di malattie oculari accomunate dalla presenza di un danno cronico e progressivo al nervo ottico. Tra i glaucoma primari rientrano il glaucoma congenito, glaucoma ad angolo aperto e il glaucoma ad angolo stretto.

Il glaucoma primario ad angolo aperto (POAG) comprende una serie di entità patologiche caratterizzate da un danno a carico del nervo ottico con conseguente perdita progressiva del campo visivo che, nel tempo, può evolversi verso la cecità.

Sulla base di studi epidemiologici, l'ipertensione oculare è tuttora considerata da molti studiosi come il maggior fattore di rischio nei riguardi del glaucoma primario ad angolo aperto, soprattutto se si considera che l'unica terapia efficace in atto sia farmacologica che chirurgica si attua con finalità di normalizzare la pressione intraoculare (15 mm Hg).

Il processo patologico essenziale di questa malattia è costituito dalla perdita degli assoni delle cellule ganglionari. Man mano che questi vengono perduti, la quantità del tessuto nervoso nel margine neurale diminuisce determinando la comparsa dell'escavazione papillare glaucomatosa.

Attualmente vi è unanime accordo nel considerare i fattori vascolari come aventi un ruolo di primaria importanza nella patogenesi della neurotticopatia glaucomatosa.

Le cause responsabili potrebbero verificarsi sia per la riduzione della pressione di perfusione vascolare sia per la carenza di autoregolazione emodinamica alla testa del nervo ottico.

Il nervo ottico, come parte del sistema nervoso, ha un elevato consumo di ossigeno ed un'elevata attività metabolica.

Nell'occhio iperteso e glaucomatoso la circolazione vascolare oculare, a differenza degli altri distretti vascolari dell'organismo, è sottoposta ad una elevata pressione extra circolatoria che può intervenire nel compromettere l'ossigenazione e la nutrizione del nervo ottico.

Gli scambi di sostanze tra sangue e tessuti, secondo la fisiologia vascolare, si compiono solo attraverso i capillari per diffusione, filtrazione e

permeabilità. Il letto capillare è il tratto essenziale del circolo ematico essendo l'unico attraverso il quale può avvenire lo scambio tra sangue e cellule, cioè compiersi la funzione a cui è espressamente deputato tutto il sistema cardiocircolatorio.

Se si considera che la pressione nei capillari del circolo sistemico è di circa 25 mm Hg ci si potrebbe chiedere quale possa essere la pressione dei capillari alla testa del nervo ottico, dato che questi capillari fanno parte del circolo endoculare che morfologicamente è caratterizzato da tutta una microcircolazione. Nel microcircolo le pressioni intravasali risultano di minore entità, quindi maggiormente condizionate da una elevata pressione extra capillare.

Altra considerazione è che la pressione nei capillari può variare da individuo ad individuo ed essere condizionata inoltre dai valori medi della pressione arteriosa sistemica.

Le variazioni della pressione intraoculare possono intervenire in maniera significativa sull'emodinamica e sull'idrodinamica soprattutto sullo scambio in entrata ed in uscita dei capillari di sostanze che devono assicurare un adeguato metabolismo nei tessuti irrorati, quindi è doveroso prendere in considerazione la pressione transmurale. La pressione transmurale, ben nota in fisiologia vascolare, è determinata dalla differenza tra la pressione interna al vaso e la pressione esterna ad esso, come illustrato in Figura 1.

Secondo la Fisiologia Vascolare nella patologia del POAG è doveroso prendere in considerazione la pressione transmurale che è determinata dalla differenza tra la pressione interna al vaso e la pressione esterna ad esso. Quindi la diminuzione della pressione transmurale dei capillari alla testa del nervo ottico può determinarsi sia con l'aumento della pressione extra-vasale (ipertensione oculare) sia con la riduzione della pressione di perfusione (ipotensione arteriosa). Se esiste una patologia vascolare in cui la condizione di pressione transmurale dei capillari assume un ruolo determinante è la malattia glaucomatosa.

Nella patogenesi del POAG le alterate condizioni vascolari e le strutture anatomo-funzionali coinvolte sono prevalentemente rappresentate da:

diminuzione della pressione transmurale dei capillari alla testa del nervo ottico, inibizione dello scambio transcapillare, escavazione del disco ottico, difetti dello strato delle fibre nervose retiniche, variazioni dell'area della rima neuro-retinica, emorragie sulla testa del nervo ottico, danni perimetrici.

La diminuzione della pressione transmurale può determinarsi sia con l'aumento della pressione extra capillare (ipertensione oculare) sia con la riduzione della pressione di perfusione (condizione di ipotensione arteriosa) a livello dei capillari localizzati nello strato delle fibre nervose.

Nell'occhio si distinguono tre camere. La camera anteriore è determinata dallo spazio compreso tra cornea ed iride; la camera posteriore tra l'iride ed il cristallino ed, infine, l'ampia camera vitrea posteriormente al cristallino. Le prime due camere sono intercomunicanti e contengono umore acqueo, un liquido salino trasparente prodotto dai processi ciliari. La camera vitrea è riempita dal corpo vitreo, una massa gelatinosa che contribuisce a determinare la forma del bulbo oculare, occupandolo per due terzi del suo volume.

L'umore acqueo è presente sia nella camera anteriore sia nella camera posteriore dell'occhio. L'umore acqueo defluisce nel sistema trabecolare, una struttura porosa posta tra sclera e cornea, ed infine defluisce attraverso il canale di Schlemm nelle vene sclerali, in modo da eliminare l'umore acqueo in eccesso.

Se si verifica una compromissione della funzionalità delle vie di deflusso dell'umore acqueo, si manifesta una condizione patologica definita ipertensione oculare e possibile glaucoma.

Le terapie applicate per il trattamento del glaucoma primario ad angolo aperto si dividono in farmacologiche e chirurgiche. Entrambe hanno la finalità di normalizzare la pressione intraoculare.

Attualmente esistono differenti terapie farmacologiche che sono in grado di ridurre l'ipertensione intraoculare. I principi attivi dei farmaci utilizzati appartengono alle seguenti classi farmacologiche: beta-bloccanti, analoghi delle prostaglandine, adrenergici (alfa2-agonisti), inibitori dell'anidrasi carbonica e colinergici. I farmaci ipotensivi oculari sono somministrati per via

topica sotto forma di soluzione oftalmica con l'eccezione degli inibitori dell'anidrasi carbonica e delle sostanze osmotiche che vengono assunti per via orale (acetazolamide, diclorfenamide, glicerolo, propilenglicole).

Gli agenti osmotici diminuiscono la pressione intraoculare poiché creano un gradiente osmotico tra sangue e fluidi oculari. Essi provocano una iperosmolarità del sangue determinando così il richiamo di liquidi, prevalentemente dal corpo vitreo, al sangue per osmosi con conseguente diminuzione della pressione intraoculare.

In particolare, il glicerolo, come agente iperosmotico, è stato utilizzato per via orale fin dai primi anni del 1960 in soluzione acquosa al 50% ed in dose compresa tra 0.75 e 1.5 g/Kg di peso corporeo al giorno per ridurre la pressione oculare in presenza di ipertensione oculare molto elevata (Virno M., Cantore P., Bietti C., Bucci M.G.: Oral glycerol in Ophthalmology: a valuable new method for the reduction of intraocular pressure. Amer J Ophthalmol, 1963;55:1133-1154) e per ridurre la massa cerebrale e l'ipertensione endocranica durante gli interventi neurochirurgici (Cantore P., Guidetti B., Virno M.: Oral glycerol for the reduction of intracranial pressure. J. Neurosurgery, 1964; 21: 278-283). Nella cronistoria delle scoperte in Oftalmologia dal '600 al 1964 l'American Journal of Ophthalmology ha evidenziato la favorevole azione del glicerolo orale nel ridurre l'ipertensione intraoculare (1963 "Oral glycerin found effective in reducing intraocular pressure in glaucoma by Virno, Cantore, Bietti, Bucci" in Lebensohn JE "A chronology of Ophthalmic Progress", Amer J Ophthalmol, 1965;59:883-896).

Studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione di una dose di 1,5 g/kg per dì di glicerolo induce una diminuzione del valore della pressione oculare superiore al 60% rispetto al valore di partenza, entro 1 ora dalla somministrazione. Inoltre, valori di pressione inferiori a quello di partenza sono mantenuti fino a circa 8 ore dalla somministrazione (Awasthi P, Srivastava S N, *Brit. J Ophthal.* 1965, 49, 660).

Tuttavia, nonostante il glicerolo sia di per sé poco tossico, i dosaggi normalmente utilizzati per la somministrazione di glicerolo per via orale possono indurre effetti collaterali, come per esempio mal di testa, dolore al

collo, nausea e vomito. In particolare, la nausea e il vomito rendono il glicerolo scarsamente utilizzabile per l'uso pre-operatorio. Infine, il glicerolo deve essere utilizzato con cautela nei pazienti diabetici poiché può produrre iperglicemia (Sollom A W, *Brit. J Ophthal.*, 1972, 56, 506; Kolker A E, *Investigative Ophthal.*, June 1970, 418).

I trattamenti farmacologici ipotensivi oculari per via topica non arrestano completamente il progredire del danno a livello del nervo ottico in quanto nella maggior parte dei casi l'azione ipotensiva farmacologica alle dosi impiegate non sempre è in grado di ridurre la pressione intraoculare a valori normali (15 mmHg).

La citicolina (citidin-5-difosfocolina) rappresenta una tappa relativa alla formazione di alcuni classi di fosfolipidi di importanza fondamentale per la struttura e la funzione delle membrane neuronali. La citicolina (citidin-5-difosfocolina) si inserisce nella sintesi cerebrale della fosfatidilcolina, della sfingomielina e degli acidi nucleici. Numerose indagini sperimentali hanno documentato che la citicolina interferisce con l'attività di alcuni enzimi correlati ai processi energetici del neurone ed inoltre svolge un effetto modulatorio sul turnover delle catecolammine e della serotonina. Inoltre, più importante, è stata documentata una stimolazione del metabolismo della dopamina a livello del sistema dopaminergico nigro-striatale. In numerosi studi clinici la citicolina è stata impiegata nei processi di invecchiamento cerebrale e nel trattamento delle cerebrovasculopatie acute e croniche.

Iniziando dal 1988 sono stati evidenziati i favorevoli effetti delle citicolina somministrata per via intramuscolare per 15 giorni consecutivi alla dose di 1000 mg al giorno sulla perimetria centrale computerizzata in pazienti con POAG come illustrato in Figura 2 (Pecori Giraldi J., Virno M., Covelli G., Grechi G., De Gregorio F.: Therapeutic value of citicoline in the treatment of glaucoma (computerized and automated perimetric investigation).(Inter Ophthalmology, 1989; 13:109-112).

Visti i risultati positivi ottenuti nella maggior parte dei casi trattati con questa sostanza nell'inibire la progressione del danno e nel ridurre il difetto perimetrico nel POAG come illustrato in Figura 3 (Virno M., Pecori Giraldi J.,

Liguori A., De Gregorio F.: The protective effect of citicoline on the progression of the perimetric defect in glaucomatous patients (perimetric study with a 10-year follow-up) Acta Ophthalmol Scand Suppl, 2000; 232:56-7) è stato studiato il meccanismo d'azione responsabile di tali effetti.

Sperimentalmente, l'iniezione endovenosa di citicolina alla dose di 50 mg/Kg di peso corporeo nel coniglio determinava un prolungato aumento pressorio arterioso non dose-dipendente, (7-10 mmHg) come illustrato in Figura 4 (Virno M., Pecori Giraldi J.: Intramuscular citicoline is able to reduce perimetric defects in primay open-angle glaucoma patients with pharmacologically controlled intraocular pressure. Studies on mechanism of action. Abstract Book, World Glaucoma Congress, Paris 2011; 202:P486).

Questo effetto della citicolina sulla pressione arteriosa sistemica si manifesta anche nell'uomo ed è riferibile ad un aumento della pressione di perfusione a livello della testa del nervo ottico (azione anti-ischemica). Questa azione potrebbe essere riferita, unitamente alle sue capacità neurotrofiche, ai favorevoli risultati clinici ottenuti sulla perimetria computerizzata nel POAG (riduzione del difetto perimetrico). (Virno M., Pecori Giraldi J.: Intramuscular citicoline is able to reduce perimetric defects in primary open-angle glaucoma patients with pharmacologically controlled intraocular pressure. Studies on mechanism of action. Abstract Book, World Glaucoma Congress, Paris 2011; 202:P486).

L'acetazolamide, un inibitore dell'enzima anidrasi carbonica, si è dimostrata in grado di ridurre la pressione intraoculare alle dosi di 0.5, 1 e 4 (mg/Kg di peso corporeo) per via orale come illustrato in Figura 5 (Virno M., Pecori Giraldi J., Ciarnella Cantani A., Proto F.: Proprietà terapeutiche dell'acetazolamide a piccoli dosaggi (25-75 mg) giornalieri nel trattamento del glaucoma cronico semplice: Atti LX Congresso Soc Oftal Ital, Roma 1980).

La somministrazione di acetazolamide per via orale ha evidenziato i seguenti dati: 1) aumento della pressione osmotica del siero che è massimo dopo 30 minuti (in media di 7 mOsm/L) e si mantiene a livelli più alti di quelli di base per oltre 60 minuti; 2) diminuzione del pH ematico che è massima dopo 30 minuti con ritorno ai valori di base entro un'ora, mentre la riserva

alcalina si riduce dopo 60 minuti (Bietti G., Virno M., Pecori-Giraldi J., Pellegrino N.. in Amer J. Ophthalmol,1985;80:360-369. "Acetazolamide, metabolic acidosis and intraocular pressure".; Virno M., Malagola R., Motolese ED, Pecori Giraldi J.: "Bluthyperosmolarität durch Azetazolamid und Augeninnendrucksenkung". In Krieglstein GK, Leydhecker W. "Medikamentöse Glaukomtherapie" Editore JF. Bergmann Verlag Verllag, München,1982). L'iperosmolarità ematica indotta dall'acetazolamide rappresenta un dato significativo per interpretare il suo meccanismo d'azione ipotonizzante oculare.

Pertanto, esiste ancora il bisogno di un trattamento farmacologico, complementare alla terapia topica, capace di arrestare la progressione del danno perimetrico (riduzione del difetto perimetrico) nel glaucoma primario.

RIASSUNTO DELL'INVENZIONE

Gli inventori hanno affrontato il problema di trovare un trattamento farmacologico, complementare alla terapia topica, capace di arrestare la progressione del danno perimetrico (riduzione del difetto perimetrico) nel glaucoma primario ad angolo aperto.

Gli inventori hanno trovato che la somministrazione di una composizione comprendente citicolina in combinazione con glicerolo e/o acetazolamide consente di migliorare la capacità visiva in pazienti affetti da glaucoma primario ad angolo aperto.

Sorprendentemente, gli inventori hanno trovato che la somministrazione di una composizione comprendente citicolina in combinazione con glicerolo e/o acetazolamide ha un effetto sinergico rispetto all'effetto dei componenti somministrati singolarmente.

Gli inventori hanno osservato che, nel glaucoma primario ad angolo aperto si possono manifestare danni morfo-funzionali del nervo ottico in seguito ad un alterato scambio di sostanze nutritive e di ossigeno a livello dei capillari situati in prossimità della testa del nervo ottico.

Più in particolare, questi danni sono dovuti all'alterazione della pressione transmurale dei capillari nel nervo ottico, tale pressione essendo determinata dalla differenza tra la pressione interna al vaso capillare e la pressione

esterna ad esso. La diminuzione della pressione transmurale di questi capillari è determinata dalla riduzione della pressione di perfusione (per esempio a causa di ipotensione arteriosa), dall'aumento della pressione extravasale (per esempio a causa di ipertensione oculare), o da entrambe le variazioni.

Inoltre, gli inventori hanno sorprendentemente trovato che la combinazione secondo la presente invenzione migliora la sensibilità della retina e previene ulteriori peggioramenti del campo visivo.

Gli inventori hanno osservato che la citicolina (o citidin-5-difosfocolina) agisce aumentando la pressione di perfusione dei capillari alla testa del nervo ottico (azione anti-ischemica).

Gli inventori hanno inoltre osservato che l'azione prevalente del glicerolo nel ridurre la pressione intraoculare si esplica riducendo per osmosi il volume del corpo vitreo.

Gli inventori hanno infine osservato che l''acetazolamide, mediante un'azione osmotica indiretta di riduzione della massa vitreale, potenzia e prolunga l'effetto osmotico del glicerolo. L'acetazolamide è quindi in grado di prolungare l'effetto ipotensivo oculare del glicerolo dovuto ad una stabilizzazione dei livelli iperosmolari ematici da parte dell'acetazolamide.

Il meccanismo di azione descritto nella presente domanda non limita in alcun modo l'ambito della presente invenzione.

Vantaggiosamente, la formulazione comprendente citicolina in combinazione con glicerolo e/o acetazolamide secondo la presente invenzione è somministrata per via orale.

La somministrazione per via orale garantisce specifici e importanti vantaggi, soprattutto in previsione di trattamenti a lungo termine, come per esempio la bassa invasività, che assicura una migliore adesione (compliance) del paziente al trattamento, e l'automedicazione, che consente di evitare l'intervento di personale specializzato.

In un primo aspetto, la presente invenzione riguarda dunque una composizione farmaceutica per somministrazione orale comprendente citicolina in combinazione con glicerolo e/o acetazolamide e almeno un

eccipiente farmaceuticamente accettabile.

In un secondo aspetto, la presente invenzione riguarda l'uso di una composizione farmaceutica comprendente citicolina in combinazione con glicerolo e/o acetazolamide nel trattamento del glaucoma primario.

BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE

La Figura 1 illustra la funzione capillare (the capillary function) e la pressione transmurale (transmural pressure) risultante dalla differenza tra la pressione interna al vaso (perfusion pressure) e la pressione esterna al vaso (extracapillary pressure).

La Figura 2 illustra il comportamento medio del difetto medio (DM) rilevato con la perimetria automatica Humphrey (Progr. 30-2) prima e dopo trattamento intramuscolare per 15 giorni consecutivi con, rispettivamente, citicolina e placebo in pazienti POAG con IOP farmacologicamente controllata (studio in doppio cieco). Negli occhi trattati con citicolina si nota una riduzione statisticamente significativa (P=0.005) del DM, mentre negli occhi trattati con placebo (soluzione fisiologica) si nota un aumento del DM con una significatività di P=0.025.

La Figura 3 illustra l'andamento medio dell'area di non percezione (NPA)(Video-screen perimetry) nel corso di 10 anni di osservazione in 11 pazienti trattati ogni 6 mesi con citicolina intramuscolare per 15 giorni consecutivi versus 12 pazienti non trattati. Tutti i pazienti avevano una IOP normalizzata farmacologicamente. I pazienti trattati con citicolina mostravano una riduzione significativa della NPA già dal primo anno di somministrazione, mantenendosi stabile per i successivi 9 anni (ANOVA P= 0,001). Nel gruppo di controllo vi è stato un progressivo significativo aumento della NPA (ANOVA P=0,001).

La Figura 4 illustra la registrazione elettromanometrica in continuo della pressione oculare e della pressione arteriosa media sistemica nel coniglio in anestesia generale dopo somministrazione endovenosa di 50 mg/Kg di peso corporeo di citicolina. Il farmaco promuove un aumento medio di 10±1.88 mmHg della pressione arteriosa sistemica media e un concomitante lieve aumento della pressione oculare (1-2 mmHg) che testimonia un incremento

della pressione di perfusione a livello della microcircolazione intraoculare.

La Figura 5 illustra l'azione sulla pressione oculare di varie dosi di acetazolamide in 10 pazienti POAG. L'effetto ipotensivo oculare è pressoché sovrapponibile.

La Figura 6 illustra il prolungamento dell'effetto ipotensivo oculare del glicerolo dovuto ad una stabilizzazione dei livelli iperosmolari ematici da parte dell'acetazolamide.

La Figura 7 illustra la valutazione del volume vitreale in continuo dopo somministrazione di 1.2 g/Kg di peso corporeo di glicerolo nel coniglio. Il grafico rivela come il glicerolo è in grado di ridurre il volume vitreale per disidratazione osmotica.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

In un primo aspetto, la presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica comprendente citicolina in combinazione con glicerolo e/o acetazolamide e almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

Vantaggiosamente, la presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica comprendente citicolina in combinazione con glicerolo e almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

Preferibilmente, la presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica comprendente citicolina in combinazione con acetazolamide e almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

Vantaggiosamente, la presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica comprendente citicolina in combinazione con glicerolo e acetazolamide e almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

Vantaggiosamente, detta composizione comprende citicolina in quantità tale da assicurare un livello di somministrazione da 5 a 50 mg/kg per dì. Preferibilmente, da 10 a 40 mg/kg per dì e più preferibilmente da 15 a 35 mg/kg per dì.

Vantaggiosamente, detta composizione comprende glicerolo in quantità tale da assicurare un livello di somministrazione da 50 a 1000 mg/kg per dì. Preferibilmente, da 100 a 750 mg/kg per dì e più preferibilmente da 200 a 500 mg/kg per dì.

Vantaggiosamente, detta composizione comprende acetazolamide in quantità tale da assicurare un livello di somministrazione da 0,01 a 3,5 mg/kg per dì. Preferibilmente, da 0,1 a 2,5 mg/kg per dì e più preferibilmente da 0,5 a 1,5 mg/kg per dì.

La citicolina è una molecola endogena, che viene sintetizzata come intermedio nella sintesi dei fosfolipidi. Riveste un ruolo importante nel metabolismo cellulare del tessuto nervoso e partecipa al ciclo dell'ATP e nella fosforilazione ossidativa.

Il glicerolo è una molecola endogena, in particolare un polialcol prodotto dal nostro organismo e presente anche in diversi alimenti di origine animale o vegetale. È un componente di fosfolipidi e glicolipidi, da cui può essere ottenuto per idrolisi.

L'acetazolamide è un inibitore dell'enzima anidrasi carbonica che è coinvolto nella produzione dell'umore acqueo.

In un secondo aspetto, la presente invenzione riguarda l'uso di una composizione farmaceutica comprendente citicolina in combinazione con glicerolo e/o acetazolamide nel trattamento del glaucoma primario ad angolo aperto.

Preferibilmente, detta composizione farmaceutica è adatta alla somministrazione per via orale.

Le composizioni farmaceutiche adatte alla somministrazione per via orale garantiscono specifici vantaggi ai pazienti, soprattutto in previsione di trattamenti a lungo termine, come per esempio l'automedicazione che consente di evitare così l'intervento di personale specializzato.

Composizioni farmaceutiche adatte alla somministrazione per via orale sono, per esempio, compresse, capsule, polvere o granulato per uso orale, elisir, sospensioni acquose o non acquose e soluzioni acquose o non acquose.

Vantaggiosamente detta composizione farmaceutica per uso orale è una soluzione acquosa che può essere fornita in flaconi, fiale o fialoidi.

Preferibilmente, detta composizione farmaceutica in soluzione acquosa contiene citicolina in quantità da 1.000 mg a 10.000 mg, più preferibilmente

da 3.000 a 8.000 mg, e ancora più preferibilmente da 4.000 a 6.000 mg per 100 mL di soluzione acquosa.

Preferibilmente, detta composizione farmaceutica in soluzione acquosa contiene glicerolo in quantità da 10 g a 150 g, e più preferibilmente da 25 g a 100 g per 100 mL di soluzione acquosa.

Preferibilmente, detta composizione farmaceutica in soluzione acquosa contiene acetazolamide in quantità da 20 mg a 250 mg, e più preferibilmente, da 100 a 200 mg per 100 mL di soluzione acquosa.

Vantaggiosamente, la composizione farmaceutica secondo la presente invenzione può contenere ulteriori cofattori, per esempio colina, fosfatidilcolina, inulina.

Vantaggiosamente, la composizione farmaceutica secondo la presente invenzione può contenere agenti osmotici diretti, come propilenglicole, urea, mannitolo, ascorbato di sodio, oppure con agenti osmotici indiretti, come le sulfonammidi (per esempio, acetazolamide, metazolamide, ecc.).

La composizione farmaceutica secondo la presente invenzione può anche contenere ulteriori gruppi specifici di biofattori o biomolecole di cui sono noti utili effetti fisiologici.

Ad esempio cofattori essenziali per i processi metabolici possono essere scelti tra: agenti antiossidanti quali vitamina E, luteina, vitamina A, vitamina C, coenzima Q-10, polifenoli, estratti di ginkgo biloba, N-acetilcisteina, glutatione, melatonina, acido alfa-lipoico; aminoacidi quali fenilalanina, triptofano, arginina, taurina, cisterna; vitamine idrosolubili quali vitamina B6, vitamina B12, acido folico, acido nicotinico e nicotinammide; nucleotidi, quali citidina, uridina.

Oligoelementi essenziali della dieta possono essere scelti tra: zinco, selenio, cromo, vanadio, calcio, magnesio e rame; precursori di importanti molecole fisiologiche, come la L-arginina; precursori dell'ossido nitrico (NO) e/o agenti correlati alla neurotrasmissione, come precursori della sintesi dei neurotrasmettitori o agenti stimolanti la secrezione di neurotrasmettitori quali, fosfatidilserina, fosfatidilcolina, dimetiletanolamina; agenti capaci di inibire la degradazione dei neurotrasmettitori quali, inibitori della

acetilcolinesterasi; e fitoestrogeni capaci di indurre la produzione di enzimi coinvolti nella sintesi dei neurotrasmettitori.

Altri ulteriori ingredienti che potrebbero essere aggiunti alla composizione farmaceutica secondo la presente invenzione sono gli agenti essenziali per il mantenimento della struttura e delle funzioni della membrana cellulare, tra cui, ad esempio acidi grassi essenziali della serie omega-6 (acido alfa-linoleico) e omega-3 (acido alfa-linolenico, acido docosaexaenoico, acido eicosa-pentanoico), la fosfatidilserina, la fosfatidil-etanolammina, il fosfatidil-inositolo, la S-adenosilmetionina; agenti capaci di indurre la produzione di ossido nitrico (NO) e guanosina 3',5'-monofosfato ciclico (o cGMP), quali, ad esempio, L-arginina; agenti antiossidanti che proteggono la membrana cellulare dai processi di perossidazione lipidica (per esempio lazaroidi, corticosteroidi, ecc.

Gli esempi che seguono intendono illustrare la presente invenzione, senza tuttavia limitarla in alcun modo.

ESEMPI

Esempio 1 – Composizione farmaceutica

a) Soluzione per uso orale:

Ingredienti	**Quantità in 100 mL**	**Quantità in una dose (40 mL)**
Citilcolina	5000 mg	2000 mg
Glicerolo	75 g	30 g
Acetazolamide	150 mg	60 mg
Acqua purificata	q.b. 100 mL	q.b. 40 mL
Acido citrico	5 g	2 g
Aromatizzanti (essenza di arancio)	4 gocce	q.b.
Coloranti (soluzione 1% beta carotene)	4 gocce	q.b.

b) Soluzione per uso orale:

Ingredienti	Quantità in 100 mL	Quantità in una dose (40 mL)
Citilcolina	5000 mg	2000 mg
Glicerolo	62,5 g	25 g
Acetazolamide	125 mg	50 mg
Acqua purificata	q.b. 100 mL	q.b. 40 mL
Acido citrico	5 g	2 g
Aromatizzanti (essenza di arancio)	4 gocce	q.b.
Coloranti (soluzione 1% beta carotene)	4 gocce	q.b.

Esempio 2

Valutazione dell'effetto della composizione, somministrata per via orale, sul campo visivo di pazienti glaucomatosi

Al fine di verificare gli effetti della combinazione citicolina-glicerolo-acetazolamide secondo l'invenzione, sono stati selezionati 20 pazienti affetti da glaucoma primario ad angolo aperto con difetti lievi/moderati a carico del campo visivo. L'entità di tali difetti è stata definita sulla base dell'indice perimetrico detto "Mean Defect" (MD).

L'esame perimetrico del campo visivo è un test psicofisico, non invasivo, che misura la porzione di spazio visibile intorno ad un punto di fissazione. Il campo visivo viene misurato per mezzo di uno specifico strumento, detto perimetro, costituito da una cupola con uno sfondo bianco sul quale viene proiettato uno stimolo luminoso di varia forma ed intensità luminosa. Il paziente viene fornito di pulsante che deve azionare ogni qualvolta percepisce lo stimolo.

Questo esame permette di quantificare e rilevare le perdite assolute e/o relative della sensibilità retinica, evidenziando gli eventuali difetti periferici o centrali ed è comunemente utilizzato per la diagnosi e per monitorare l'evoluzione di patologie neuro-oftalmologiche (glaucoma, neuriti ottiche, patologie chiasmatiche, ecc.).

Lo strumento impiegato dagli inventori è un perimetro del commercio di ampia diffusione (Humphrey Visual Field Analyser commercializzato da Carl Zeiss Ophthalmic Systems, Inc., Dublin, CA 94568 U.S.A) e riconosciuto come uno degli standard per le misurazioni perimetriche.

Per questo esame sono stati selezionati 10 pazienti che hanno ricevuto per 15 giorni la combinazione citicolina-glicerolo-acetazolamide per via orale descritta nella invenzione versus 10 pazienti trattati con placebo. Le caratteristiche demografiche dei pazienti che sono stati selezionati sono riportate nella seguente Tabella 1.

Tabella 1

Caratteristiche demografiche	
Età:	48 – 76 anni
Sesso:	10 maschi / 10 femmine
Razza:	caucasica
Peso:	50 kg - 66 kg

I pazienti dal punto di vista tonometrico (ossia della pressione oculare), erano tutti controllati mediante terapia farmacologica per instillazione (beta-bloccanti, prostaglandine, alfa2-adrenergici oppure inibitori topici dell'anidrasi carbonica).

Per tutti i pazienti, la deviazione media dell'indice perimetrico MD era compresa tra -2 e -8 decibel (dB).

La soluzione per uso orale descritta nell'esempio è stata preparata in flaconi da 200 ml.

Ad ogni paziente è stata somministrata una unità posologica di 40 ml della suddetta composizione (a), comprendente 2000 mg di citicolina, 30 g di glicerolo e 60 mg di acetazolamide.

A seconda del peso del paziente, il dosaggio di citicolina somministrato era compreso tra 20 e 35 mg/kg per dì e il dosaggio di glicerolo somministrato era compreso tra 0,25 e 0,40 g/kg per dì, il dosaggio di acetazolamide somministrato era compreso tra 0,7 e 0,9 mg/kg per dì. Un placebo contenente solo gli eccipienti è stato utilizzato come confronto.

I 20 pazienti sono stati divisi in modo casuale in due gruppi di trattamento di 10 pazienti ciascuno, a cui è stato somministrato un differente trattamento per 15 giorni. In particolare:

- al gruppo A sono stati somministrati 40 mL/dì della suddetta composizione (a);
- al gruppo B sono stati somministrati 40 mL/dì di placebo.

I pazienti, accertata una sufficiente pratica ed attendibilità ad eseguire esami perimetrici, sono stati sottoposti ad un test di perimetria centrale automatica computerizzata impiegando il programma 24/2 del perimetro Humphrey. I valori così ottenuti sono stati considerati "basali".

Il test perimetrico è stato ripetuto, nelle medesime condizioni, dopo 15 giorni continuativi di trattamento (1 ora dopo l'assunzione dell'ultima dose della preparazione dell'invenzione oppure di placebo).

I risultati di questo test sono riportati nella seguente Tabella 2.

Tabella 2

	Indice perimetrico MD espresso in decibel (ds)	
	Invenzione	Placebo
Basale	-7.84 (2,2)	-7,05 (2,5)
Dopo 15 giorni di trattamento	-1,20 (3,1)	-6,90 (2,4)

MD: Mean Defect

dB: decibel

ds: deviazione standard

Il miglioramento della funzionalità dell'apparato visivo dei pazienti sottoposti al trattamento è stato dimostrato dalla riduzione dei valori dell'indice perimetrico MD che è risultata statisticamente significativa (P= 0.01).

Inoltre, a ciascun paziente è stata misurata la pressione oculare utilizzando un tonometro ad applanazione di Goldmann (Haag-Streit

International). Le misurazioni sono state effettuate sia prima di iniziare il trattamento con citicolina-glicerolo-acetazolamide secondo la presente invenzione o con placebo sia dopo 15 giorni continuativi di trattamento.

I risultati sono riportati nella Tabella 3.

Tabella 3

	Pressione oculare misurata in mm Hg (sd)	
	Invenzione	Placebo
Basale	18,5 (2,5)	18,1 (2,8)
Dopo 15 giorni di trattamento	13,2 (3,1)	18,0 (2,6)

ds: deviazione standard

Al termine del periodo di trattamento, l'esame mediante tonometro ad applanazione ha rilevato una variazione statisticamente significativa della pressione oculare (P= 0,01) nel gruppo che aveva assunto per 15 giorni la combinazione citicolina-glicerolo-acetazolamide.

Di conseguenza, il miglioramento della funzionalità dell'apparato visivo dei pazienti è stato attribuito sia ad un aumento della sensibilità retinica sia ad una riduzione della pressione oculare.

Esempio 3

Valutazione dell'effetto della citicolina somministrata per via orale sul campo visivo di pazienti glaucomatosi

Al fine di verificare gli effetti della citicolina, sono stati selezionati 20 pazienti affetti da glaucoma primario ad angolo aperto con difetti lievi/moderati a carico del campo visivo.

L'esame perimetrico del campo visivo descritto nell'esempio 2 è stato ripetuto su 10 pazienti che hanno ricevuto per 15 giorni 200 mg di citicolina per via orale e 10 pazienti trattati con placebo. Le caratteristiche demografiche dei pazienti che sono stati selezionati sono riportate nella Tabella 4.

Tabella 4

Caratteristiche demografiche	
Età:	43 – 71 anni
Sesso:	8 maschi / 12 femmine
Razza:	caucasica
Peso:	55 kg – 70 kg

I pazienti dal punto di vista tonometrico (ossia della pressione oculare), erano tutti controllati mediante terapia farmacologica per instillazione (beta-bloccanti, prostaglandine, alfa2-adrenergici oppure inibitori topici dell'anidrasi carbonica).

Per tutti i pazienti, la deviazione media dell'indice perimetrico MD era compresa tra -2 e -8 decibel (dB).

Ad ogni paziente è stata somministrata una unità posologica di 8 mL comprendente 2000 mg di citicolina. A seconda del peso del paziente, il dosaggio di citicolina somministrato era compreso tra 20 e 35 mg/kg per dì. Un placebo contenente solo gli eccipienti è stato utilizzato come confronto.

I 20 pazienti sono stati divisi in modo casuale in due gruppi di trattamento di 10 pazienti ciascuno, a cui è stato somministrato un differente trattamento per 15 giorni. In particolare:

- al gruppo A sono stati somministrati 8 mL/dì di citicolina
- al gruppo B sono stati somministrati 8 mL/dì di placebo.

I pazienti, accertata una sufficiente pratica ed attendibilità ad eseguire esami perimetrici, sono stati sottoposti ad un test di perimetria centrale automatica computerizzata impiegando il programma 24/2 del perimetro Humphrey. I valori così ottenuti sono stati considerati "basali".

Il test perimetrico è stato ripetuto, nelle medesime condizioni, dopo 15 giorni continuativi di trattamento (1 ora dopo l'assunzione dell'ultima dose di citicolina oppure di placebo).

I risultati di questo test sono riportati nella seguente Tabella 5.

Tabella 5

	Indice perimetrico MD espresso in decibel (ds)	
	Citicolina	Placebo
Basale	-6.34 (1,9)	-6,95 (2,8)
Dopo 15 giorni di trattamento	-2,12 (2,9)	-6,88 (2,1)

MD: Mean Defect

dB: decibel

ds: deviazione standard

Il miglioramento della funzionalità dell'apparato visivo dei pazienti sottoposti al trattamento è stato dimostrato dalla riduzione dei valori dell'indice perimetrico MD che è risultata statisticamente significativo (P= 0.01).

Il risultato ottenuto mediante l'esame perimetrico con la sola citicolina è comunque inferiore a quello ottenuto con la composizione dell'invenzione.

Inoltre, a ciascun paziente è stata misurata la pressione oculare utilizzando un tonometro ad applanazione di Goldmann (Haag-Streit International). Le misurazioni sono state effettuate sia prima di iniziare il trattamento con citicolina e placebo sia dopo 15 giorni continuativi di trattamento.

I risultati sono riportati nella Tabella 6.

Tabella 6

	Pressione oculare misurata in mm Hg (sd)	
	Invenzione	Placebo
Basale	18,5 (2,5)	18,5 (2,2)
Dopo 15 giorni di trattamento	18,5 (2,1)	18,0 (2,1)

ds: deviazione standard

Al termine del periodo di trattamento, l'esame mediante tonometro ad applanazione ha rilevato che non vi era una variazione significativa della pressione oculare nel gruppo che aveva assunto per 15 giorni 2000 mg di citicolina.

Esempio 4

Valutazione dell'effetto del glicerolo somministrata per via orale sul campo visivo di pazienti glaucomatosi

Al fine di verificare gli effetti del glicerolo, sono stati selezionati 20 pazienti affetti da glaucoma primario ad angolo aperto con difetti lievi/moderati a carico del campo visivo.

L'esame perimetrico del campo visivo descritto nell'esempio 2 è stato ripetuto su 10 pazienti che hanno ricevuto per 15 giorni 30 g di glicerolo per via orale e 10 pazienti trattati con placebo. Le caratteristiche demografiche dei pazienti che sono stati selezionati sono riportate nella Tabella 7.

Tabella 7

Caratteristiche demografiche	
Età:	40 – 70 anni
Sesso:	10 maschi / 10 femmine
Razza:	caucasica
Peso:	49 kg – 62 kg

I pazienti dal punto di vista tonometrico (ossia della pressione oculare), erano tutti controllati mediante terapia farmacologica per instillazione (beta-bloccanti, prostaglandine, alfa2-adrenergici oppure inibitori topici dell'anidrasi carbonica).

Per tutti i pazienti, la deviazione media dell'indice perimetrico MD era compresa tra -2 e -8 decibel (dB).

Ad ogni paziente è stata somministrata una unità posologica di 30 mL comprendente 30 g di glicerolo. A seconda del peso del paziente, il dosaggio di glicerolo somministrato era compreso tra 0,40 e 0,60 g/kg per dì. Un placebo contenente solo gli eccipienti è stato utilizzato come confronto.

I 20 pazienti sono stati divisi in modo casuale in due gruppi di trattamento

di 10 pazienti ciascuno, a cui è stato somministrato un differente trattamento per 15 giorni. In particolare:

- al gruppo A sono stati somministrati 30 mL/dì di glicerolo
- al gruppo B sono stati somministrati 30 mL/dì di placebo.

I pazienti, accertata una sufficiente pratica ed attendibilità ad eseguire esami perimetrici, sono stati sottoposti ad un test di perimetria centrale automatica computerizzata impiegando il programma 24/2 del perimetro Humphrey. I valori così ottenuti sono stati considerati "basali".

Il test perimetrico è stato ripetuto, nelle medesime condizioni, dopo 15 giorni continuativi di trattamento (1 ora dopo l'assunzione dell'ultima dose di glicerolo oppure di placebo).

I risultati di questo test sono riportati nella seguente Tabella 8.

Tabella 8

	Indice perimetrico MD espresso in decibel (ds)	
	Glicerolo	Placebo
Basale	-6.68 (2,2)	-6,83 (2,1)
Dopo 15 giorni di trattamento	-3,02 (2,3)	-6,49 (1,8)

MD: Mean Defect

dB: decibel

ds: deviazione standard

Il miglioramento della funzionalità dell'apparato visivo dei pazienti sottoposti al trattamento è stato dimostrato dalla riduzione dei valori dell'indice perimetrico MD che è risultata statisticamente significativo (P= 0.01).

Il risultato ottenuto con il solo glicerolo è comunque inferiore a quello ottenuto con la composizione dell'invenzione, nonostante il dosaggio fosse circa 1,5 volte maggiore di quello delle composizione dell'invenzione.

Inoltre, a ciascun paziente è stata misurata la pressione oculare

utilizzando un tonometro ad applanazione di Goldmann (Haag-Streit International). Le misurazioni sono state effettuate sia prima di iniziare il trattamento con glicerolo e placebo sia dopo 15 giorni continuativi di trattamento.

I risultati sono riportati nella Tabella 9.

Tabella 9

	Pressione oculare misurata in mm Hg (sd)	
	Glicerolo	Placebo
Basale	18,5 (2,5)	18,5 (2,2)
Dopo 15 giorni di trattamento	13,5 (1,9)	18,0 (2,1)

ds: deviazione standard

Al termine del periodo di trattamento, l'esame mediante tonometro ad applanazione ha rilevato che vi era una riduzione statisticamente significativa della pressione oculare (P=0.001) nel gruppo che aveva assunto per 15 giorni 30 di glicerolo.

Di conseguenza, il miglioramento della funzionalità dell'apparato visivo dei pazienti è stato attribuito sia ad una riduzione della pressione intraoculare sia ad un aumento della sensibilità retinica.

Esempio 5

Valutazione dell'effetto dell'acetazolamide somministrata per via orale sul campo visivo di pazienti glaucomatosi

Al fine di verificare gli effetti dell'acetazolamide, sono stati selezionati 20 pazienti affetti da glaucoma primario ad angolo aperto con difetti lievi/moderati a carico del campo visivo.

L'esame perimetrico del campo visivo descritto nell'esempio 2 è stato ripetuto su 10 pazienti che hanno ricevuto per 15 giorni 60 mg di acetazolamide per via orale e 10 pazienti trattati con placebo per via orale. Le caratteristiche demografiche dei pazienti che sono stati selezionati sono riportate nella Tabella 10.

Tabella 10

Caratteristiche demografiche	
Età:	51 – 73 anni
Sesso:	12 maschi / 8 femmine
Razza:	caucasica
Peso:	54 kg – 72 kg

I pazienti dal punto di vista tonometrico (ossia della pressione oculare), erano tutti controllati mediante terapia farmacologica per instillazione (beta-bloccanti, prostaglandine, alfa2-adrenergici oppure inibitori topici dell'anidrasi carbonica).

Per tutti i pazienti, la deviazione media dell'indice perimetrico MD era compresa tra -2 e -8 decibel (dB).

La soluzione per uso orale è stata preparata in flaconi da 50 ml.

Ad ogni paziente è stata somministrata una unità posologica di 5 mL comprendente 60 mg di acetazolamide. A seconda del peso del paziente, il dosaggio di acetazolamide somministrato era compreso tra 0,8 e 1,2 mg/kg per dì. Un placebo contenente solo gli eccipienti è stato utilizzato come confronto.

I 20 pazienti sono stati divisi in modo casuale in due gruppi di trattamento di 10 pazienti ciascuno, a cui è stato somministrato un differente trattamento per 15 giorni. In particolare:

- al gruppo A sono stati somministrati 60 mg/dì di acetazolamide in 5 mL
- al gruppo B sono stati somministrati 5 mL/dì di placebo.

I pazienti, accertata una sufficiente pratica ed attendibilità ad eseguire esami perimetrici, sono stati sottoposti ad un test di perimetria centrale automatica computerizzata impiegando il programma 24/2 del perimetro Humphrey. I valori così ottenuti sono stati considerati "basali".

Il test perimetrico è stato ripetuto, nelle medesime condizioni, dopo 15 giorni continuativi di trattamento (1 ora dopo l'assunzione dell'ultima dose di acetazolamide oppure di placebo).

I risultati di questo test sono riportati nella seguente Tabella 11.

Tabella 11

	Indice perimetrico MD espresso in decibel (ds)	
	Acetazolamide	Placebo
Basale	-5.34 (1,9)	-5,06 (1,5)
Dopo 15 giorni di trattamento	-4,99 (2,0)	-5,12 (1,4)

MD: Mean Defect

dB: decibel

ds: deviazione standard

Per quanto riguarda la funzionalità dell'apparato visivo dei pazienti sottoposti al trattamento con acetazolamide non è stata dimostrata una riduzione dei valori dell'indice perimetrico MD.

Inoltre, a ciascun paziente è stata misurata la pressione oculare utilizzando un tonometro ad applanazione di Goldmann (Haag-Streit International). Le misurazioni sono state effettuate sia prima di iniziare il trattamento con acetazolamide o con placebo sia dopo 15 giorni continuativi di trattamento.

I risultati sono riportati nella Tabella 12.

Tabella 12

	Pressione oculare misurata in mm Hg (sd)	
	Acetazolamide	Placebo
Basale	19,0 (1,9)	18,8 (2,1)
Dopo 15 giorni di trattamento	14,5 (1,9)	18,6 (1,9)

ds: deviazione standard

Al termine del periodo di trattamento, l'esame mediante tonometro ad

applanazione ha rilevato che vi era una variazione statisticamente significativa della pressione oculare (P=0.01) nel gruppo che aveva assunto per 15 giorni 60 mg di acetazolamide.

Attualmente l'oftalmologia, per quanto riguarda la malattia glaucomatosa, considera non recuperabile il difetto perimetrico.

I risultati ottenuti dagli inventori hanno evidenziato una associazione farmacologica di citicolina con glicerolo e/o acetazolamide per via orale in grado di ridurre parte del difetto perimetrico nel trattamento del glaucoma primario ad angolo aperto (POAG).

E' stato dimostrato che le tre sostanze combinate intervengono in modo sinergico nel ridurre il difetto perimetrico nel glaucoma primario ad angolo aperto. La citicolina è in grado di aumentare la pressione di perfusione oculare (azione anti-ischemica), rendendo maggiormente funzionale lo scambio transcapillare. Il glicerolo agisce per azione osmotica diminuendo prevalentemente la pressione intravitreale, opponendosi in tal modo all'ipertensione oculare. L'azione dell'acetazolamide interviene nel potenziare e prolungare l'azione osmotica ipotonizzante oculare del glicerolo in camera vitrea.

In conclusione, considerando che nella patologia glaucomatosa l'ipertensione in camera vitrea rappresenta la principale responsabile della compressione sulle strutture visive, il glicerolo e l'acetazolamide intervengono nel ridurre la pressione intravitreale favorendo in tal modo l'aumento della pressione di perfusione oculare determinata dalla citicolina (azione anti-ischemica) a livello della retina e del nervo ottico.

I risultati ottenuti testimoniano per la prima volta la possibilità di recuperare parte del difetto perimetrico mediante un'azione farmacologica appropriata.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica per somministrazione orale comprendente citicolina in combinazione con glicerolo e/o acetazolamide e almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile.
2. Composizione farmaceutica per somministrazione orale secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto di comprendere citicolina in combinazione con glicerolo e almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile.
3. Composizione farmaceutica per somministrazione orale secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto di comprendere citicolina in combinazione con glicerolo e acetazolamide e almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile.
4. Composizione farmaceutica per somministrazione orale secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni da 1 a 3, caratterizzata dal fatto di comprendere citicolina in quantità tale da assicurare un livello di somministrazione da 5 a 50 mg/kg per dì, preferibilmente da 10 a 40 mg/kg per dì, e più preferibilmente da 15 a 35 mg/kg per dì.
5. Composizione farmaceutica per somministrazione orale secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni da 1 a 3, caratterizzata dal fatto di comprendere glicerolo in quantità tale da assicurare un livello di somministrazione da 50 a 1000 mg/kg per dì, preferibilmente da 100 a 750 mg/kg per dì, e più preferibilmente da 200 a 500 mg/kg per dì.
6. Composizione farmaceutica per somministrazione orale secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni 1 e 3, caratterizzata dal fatto di comprendere acetazolamide in quantità tale da assicurare un livello di somministrazione da 0,01 a 3,5 mg/kg per dì, preferibilmente da 0,1 a 2,5 mg/kg per dì, e più preferibilmente da 0,5 a 1,5 mg/kg per dì.
7. Composizione farmaceutica per somministrazione orale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, caratterizzata dal fatto che detta composizione è una soluzione acquosa.
8. Composizione farmaceutica per somministrazione orale secondo la rivendicazione 7, caratterizzata dal fatto che detta soluzione acquosa

comprende citicolina in quantità da 1.000 mg a 10.000 mg, più preferibilmente da 3.000 a 8.000 mg, e ancora più preferibilmente da 4.000 a 6.000 mg per 100 mL di soluzione acquosa.

9. Composizione farmaceutica per somministrazione orale secondo la rivendicazione 7, caratterizzata dal fatto che detta soluzione acquosa comprende glicerolo in quantità da 10 g a 150 g, e più preferibilmente da 25 g a 100 g per 100 mL di soluzione acquosa.
10. Composizione farmaceutica per somministrazione orale secondo la rivendicazione 7, caratterizzata dal fatto che detta soluzione acquosa comprende acetazolamide in quantità da 20 mg a 250 mg, e più preferibilmente, da 100 a 200 mg per 100 mL di soluzione acquosa.
11. Uso di una composizione farmaceutica per somministrazione orale come definita in una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti nel trattamento del glaucoma primario ad angolo aperto.

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition for oral administration comprising citicoline in combination with glycerol and / or acetazolamide and at least one pharmaceutically acceptable excipient.
2. A pharmaceutical composition for oral administration according to claim 1, characterized in that said composition comprises citicoline in combination with glycerol and at least one pharmaceutically acceptable excipient.
3. A pharmaceutical composition for oral administration according to claim 1, characterized in that said composition comprises citicoline in combination with glycerol and acetazolamide and at least one pharmaceutically acceptable excipient.
4. A pharmaceutical composition for oral administration according to any of the preceding claims 1 to 3, characterized in that said composition comprises citicoline in an amount such as to ensure a level of administration from 5 to 50 mg / kg per day, preferably from 10 to 40 mg / kg per day, and more preferably from 15 to 35 mg / kg per day.
5. A pharmaceutical composition for oral administration according to any of the preceding claims 1 to 3, characterized in that said composition comprises glycerol in an amount such as to ensure a level of administration from 50 to 1000 mg / kg per day, preferably from 100 to 750 mg / kg per day, and more preferably from 200 to 500 mg / kg per day.
6. A pharmaceutical composition for oral administration according to any of the preceding claims 1 to 3, characterized in that said composition comprises acetazolamide in an amount such as to ensure a level of administration of from 0.01 to 3.5 mg / kg per day, preferably from 0.1 to 2.5 mg / kg per day, and more preferably from 0.5 to 1.5 mg / kg per day.
7. A pharmaceutical composition for oral administration according to any one of the preceding claims, characterized in that said composition is an aqueous solution.

8. A pharmaceutical composition for oral administration according to claim 7, characterized in that said aqueous solution comprises citicoline in an amount from 1,000 mg to 10,000 mg, preferably from 3,000 to 8,000 mg, and more preferably from 4,000 to 6,000 mg per 100 mL of solution aqueous.
9. A pharmaceutical composition for oral administration according to claim 7, characterized in that said aqueous solution comprises glycerol in an amount from 10 g to 150 g, and more preferably from 25 g to 100 g per 100 mL of aqueous solution.
10. A pharmaceutical composition for oral administration according to claim 7, characterized in that said aqueous solution comprises acetazolamide in an amount from 20 mg to 250 mg, and more preferably from 100 to 200 mg per 100 mL of aqueous solution.
11. Use of a pharmaceutical composition for oral administration as defined in any one of the preceding claims for the treatment of primary open angle glaucoma.

Fig. 1

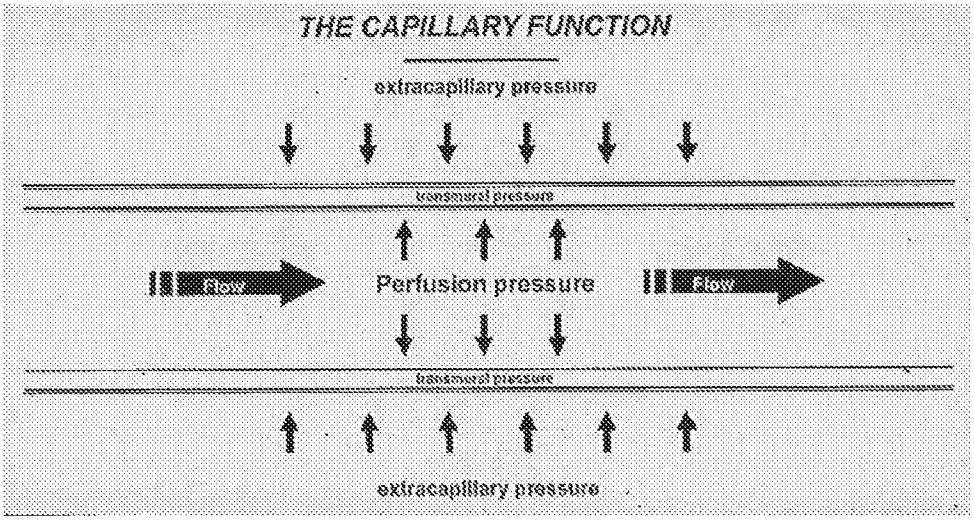
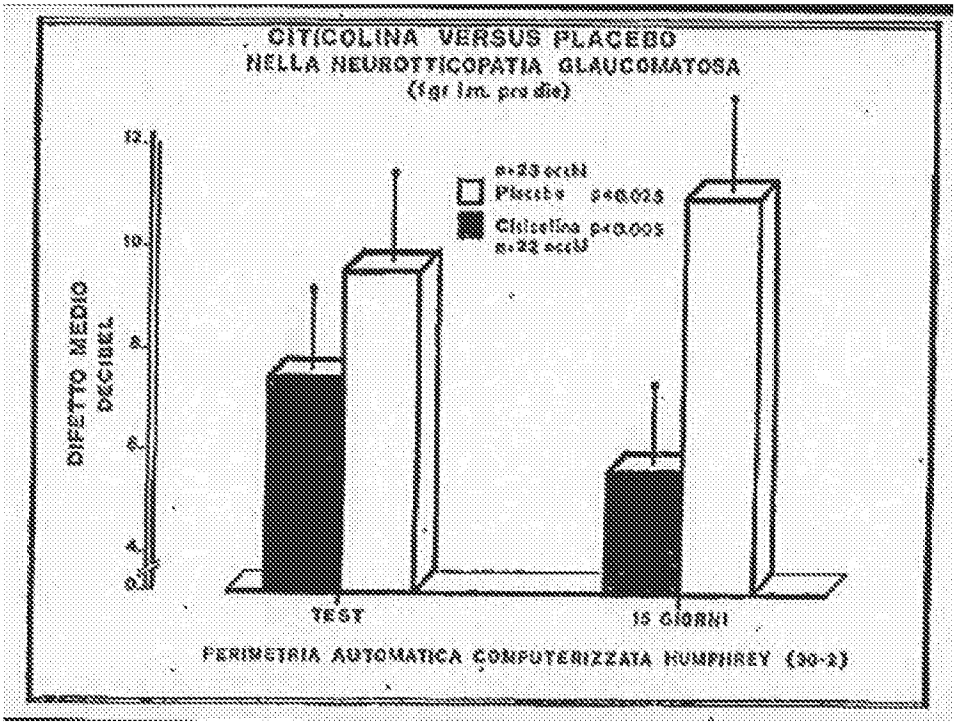


Fig. 2



Dr. Roberto ALLAIX

Fig. 3

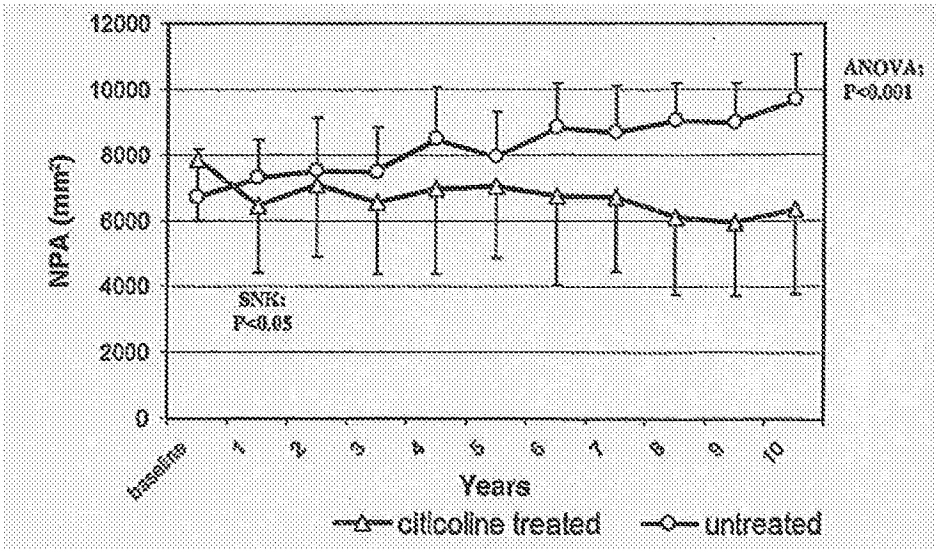
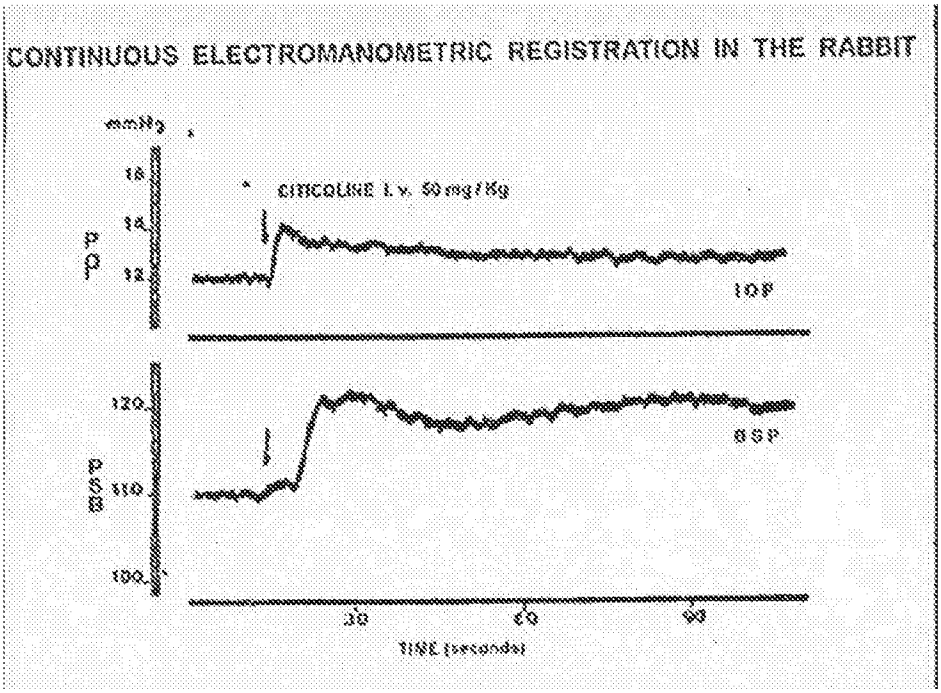


Fig. 4



Dr. Roberto ALLAIX

Fig. 5

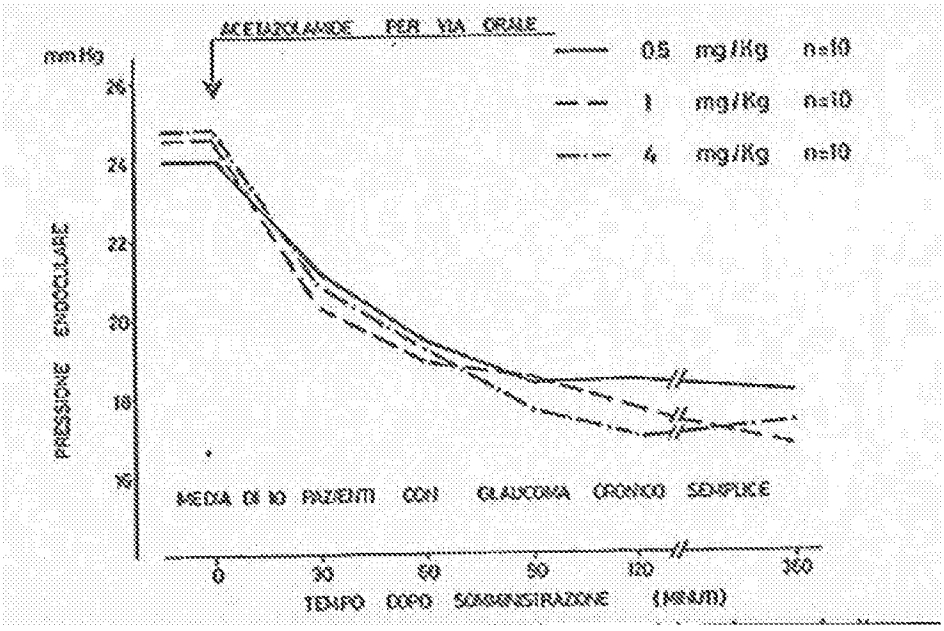
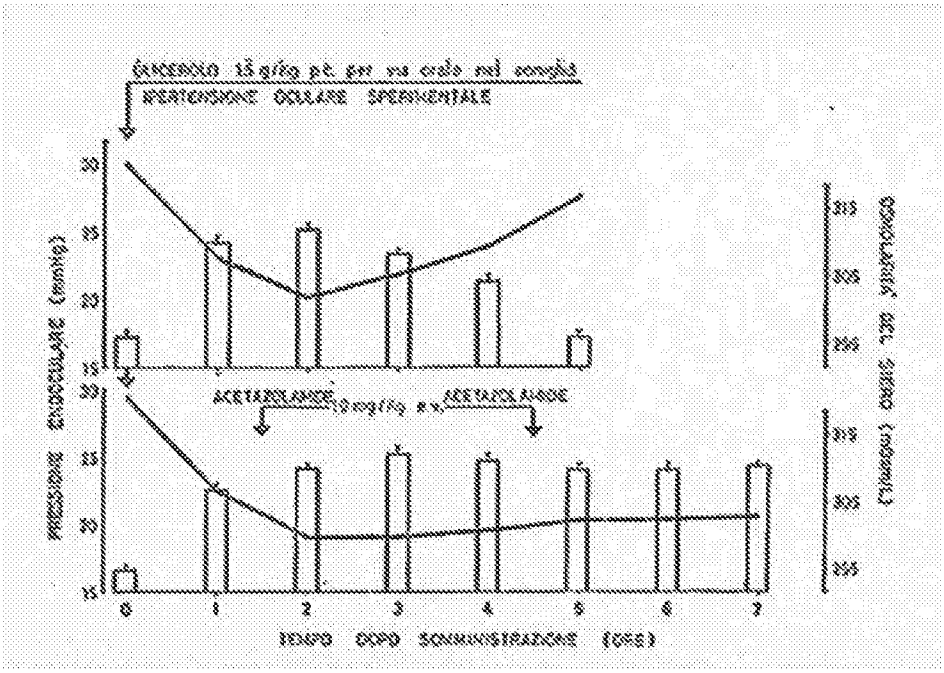
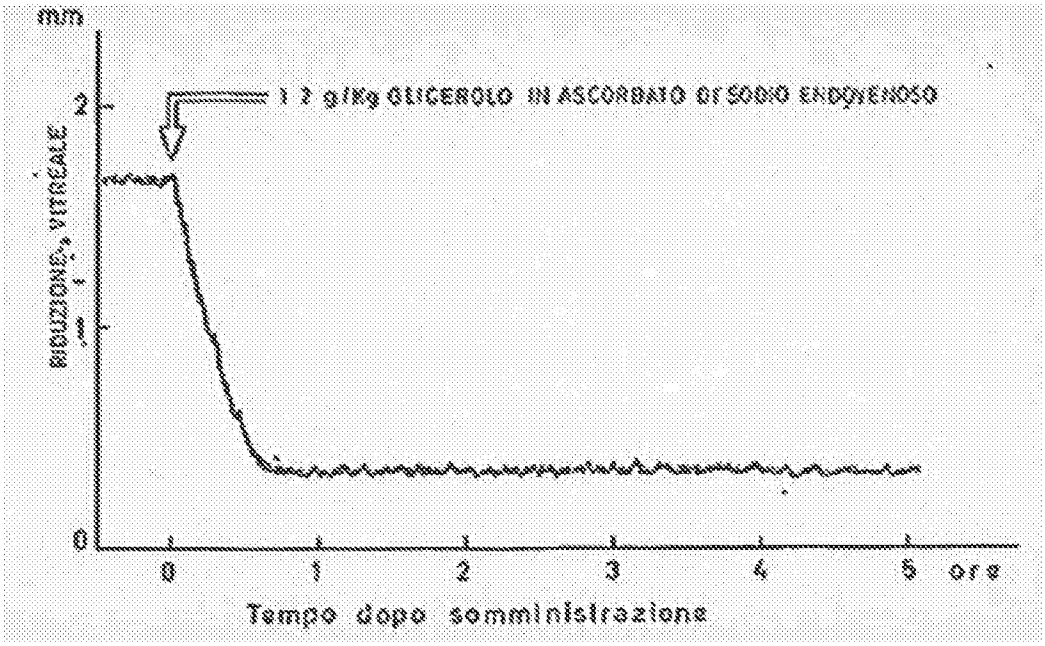


Fig. 6



Dr. Roberto ALLAIX

Fig. 7



Dr. Roberto ALLAIX