

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 706**

51 Int. Cl.:

C07D 339/04 (2006.01)

C07D 343/00 (2006.01)

A61K 31/385 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2010 E 10790043 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014 EP 2442645**

54 Título: **Ésteres de colina**

30 Prioridad:

15.06.2009 US 187005 P

13.07.2009 US 224930 P

14.09.2009 US 242232 P

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

11.12.2014

73 Titular/es:

**ENCORE HEALTH, LLC (100.0%)
Professional Park 4502 Starkey Road, Suite 109
Roanoke, Virginia 24018, US**

72 Inventor/es:

**GARNER, WILLIAM;
GARNER, MARGARET;
MINNO, GEORGE y
GOODÉN, DAVID**

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 524 706 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

Ésteres de colina

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 [0001] A medida que envejecemos, nuestros cristalininos experimentan cambios fisiológicos que hacen que nos resulte más difícil fijar la vista en objetos cercanos. Esta es la razón por la cual casi todos necesitamos gafas de lectura incluso a edades tan tempranas como las de 35-40 años. La capacidad del ojo para cambiar el poder focal, también conocida como amplitud acomodativa, disminuye significativamente con la edad. La amplitud acomodativa es de 20 dioptrías en los niños y en los adultos jóvenes, pero disminuye hasta 10 dioptrías a los 25 años de edad y hasta ≤ 1 dioptría a los 60 años de edad. La incapacidad relacionada con la edad de centrar la vista en objetos cercanos recibe el nombre de presbicia. Todos nosotros desarrollaremos presbicia y usaremos lentes correctoras a no ser que se encuentre un nuevo tratamiento.

15 [0002] Tanto la presbicia como la catarata están relacionadas con la edad y pueden compartir etiologías comunes tales como el crecimiento del cristalino, el estrés oxidativo y/o la formación de enlaces disulfuro.

20 [0003] La US 2009/124683 A1 describe el uso de ácido lipoico en el tratamiento de enfermedades oculares. La US 6.007.510 A menciona que drogas que han sido administradas para tratar el glaucoma incluyen agentes del tipo de los ésteres de colina. La WO 2008/120070 describe la sal de colina de ácido lipoico.

25 [0004] Hay necesidad de composiciones, formulaciones y métodos para combatir la presbicia, y particularmente de composiciones y métodos que minimicen la toxicidad para los tejidos sanos circundantes.

BREVE EXPOSICIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

30 [0005] En una realización se aporta un compuesto que es el éster de colina de ácido lipoico o un derivado de ácido lipoico. En una realización, el ácido lipoico es ácido lipoico alfa. El derivado de ácido lipoico es ácido 6,8-dimercaptooctanoico, ácido 5-(1,2-tiaselenolan-5-il)pentanoico, o ácido 5-(1,2-tiaselenolan-3-il)pentanoico. El ácido lipoico o el derivado de ácido lipoico puede incluir el enantiómero R.

35 [0006] En otra realización se aporta una composición farmacéutica que comprende un agente activo que es un éster de colina-agente reductor y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El agente reductor es ácido lipoico o un derivado del mismo como los definidos anteriormente. El agente activo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10%, y más específicamente de poco más o menos un 0,5% a poco más o menos un 10%.

40 [0007] En una realización, la composición farmacéutica incluye un tampón, un agente de tonicidad y/o un agente de viscosidad. En una realización, el tampón es un tampón de fosfato. En otra realización, el agente de viscosidad es un agente celulósico.

45 [0008] En una realización, la composición farmacéutica incluye una fuente de energía bioquímica, como p. ej. piruvato o alanina.

[0009] En una realización, la composición farmacéutica tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 7,5. En otra realización, la composición farmacéutica tiene un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.

50 [0010] En una realización, la composición farmacéutica es adecuada para el aporte ocular tópico, como p. ej. un colirio.

[0011] En una realización, la composición farmacéutica contiene:
de aproximadamente un 0,25% a aproximadamente un 10% de un éster de colina-agente reductor,
opcionalmente, de poco más o menos un 0,05% a poco más o menos un 1,0% de una fuente de energía bioquímica,
de aproximadamente un 0,25% a aproximadamente un 1% de tampón,
55 de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 0,6% de agente de tonicidad, y
de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 0,4% de agente de viscosidad.

60 [0012] En otra realización, la composición farmacéutica contiene:
un 5% de éster de colina de ácido lipoico,
un 0,1% de piruvato de etilo,
un 0,269% de monohidrato monobásico de fosfato sódico,
un 0,433% de fosfato sódico dibásico anhidro,
un 0,5% de cloruro sódico, y
un 0,2% de hidroxipropilmetilcelulosa.

- [0013]** En otra realización, la composición farmacéutica contiene:
 un 5,0% de éster de colina de ácido lipoico,
 un 0,5% de alanina,
 5 un 0,269% de monohidrato monobásico de fosfato sódico,
 un 0,433% de fosfato sódico dibásico anhidro,
 un 0,5% de cloruro sódico, y
 un 0,2% de hidroxipropilmetilcelulosa.
- 10 **[0014]** En aun otra realización, la composición farmacéutica está destinada a ser usada en el tratamiento de la presbicia. Dicho tratamiento puede comprender la prevención o el tratamiento del daño oxidativo de las células mediante la administración de la composición farmacéutica, y puede además comprender la administración de una fuente de energía bioquímica.
- 15 **[0015]** En una realización, las células son in vivo. En otra realización, las células son células oculares.
- [0016]** En una realización, la administración es una administración mediante aporte ocular tópico.
- [0017]** En otra realización, se aporta un método de síntesis en un solo paso que comprende la operación de hacer que
 20 un agente reductor (como p. ej. ácido lipoico) reaccione con una colina halogenada (como p. ej. bromuro de bromocolina) para así producir un éster de colina, en donde el agente reductor está definido como se ha indicado anteriormente.
- 25 **[0018]** En otra realización, el agente activo es un éster de colina de ácido lipoico, en donde dicho ácido lipoico es metabolizado a ácido dihidrolipoico-tiolactona, y en donde una pequeña parte del DHLA-tiolactona puede reaccionar con residuos proteicos de lisina de bajo pK para formar un producto de acilación postraslacional, denominado grupo Nepsilon-lipoilo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 30 **[0019]**
 La Fig. 1 representa la amplitud acomodativa en dioptrías (D) de un cristalino humano no tratado en función de la edad en años. Borja, D et al. 2008. Optical Power of the Isolated Human Crystalline Lens. Invest Ophthalmol Vis Sci 49(6):2541-8. Borja et al. calcularon la máxima amplitud acomodativa posible del punto de datos de potencia de cada cristalino medido (n = 65). Como se muestra, hay buena coincidencia entre la pérdida de acomodación dependiente de la edad y la máxima amplitud de acomodación calculada a partir de la potencia del cristalino aislado.
- 35 La Fig. 2 muestra un gráfico de tendencia del módulo de corte referido a la posición en el cristalino y a la edad. Weeber, HA et al. 2007. Stiffness gradient in the crystalline lens. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 245(9):1357-66. La línea en la parte inferior es el cristalino de 20 años de edad; y la línea en la parte superior es el cristalino de 70 años de edad. El módulo aumenta con la edad para todas las posiciones en el cristalino. Las mediciones fueron tomadas hasta a 4,0 mm del centro del cristalino. Las líneas están extrapoladas a un radio de 4,5 mm (diámetro del cristalino de 9,0 mm).
- 40 La Fig. 3 representa la opacidad media (opacimetría) de un cristalino humano no tratado en función de la edad en años. Bonomi, L et al. 1990. Evaluation of the 701 interzeag lens opacity meter. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 228(5):447-9. La opacidad del cristalino fue medida en 73 sujetos sanos de entre 10 y 76 años de edad sin evidencia de catarata según observación efectuada con la lámpara de rendija y con una agudeza visual de 20/20. Estos sujetos fueron clasificados en diez grupos de edad. Este estudio fue realizado usando el Medidor de la Opacidad Interzeag según el procedimiento descrito por Flammer y Bebies (Flammer J, Bebie H. 1987. Lens Opacity Meter: a new instrument to quantify lens opacity. Ophthalmologica 195(2):69-72) y siguiendo las indicaciones del manual de uso del aparato de medida.
- 45 La Fig. 4 representa un gráfico de dispersión del cambio del ΔD (en micras) en ausencia (control) y en presencia de ácido lipoico en experimentos de cultivo de órgano de cristalino. El símbolo ‡ designa cambios significativamente mayores del ΔD en comparación con los controles. Los valores estadísticos son altamente significantes con $p < 0,0001$ según la prueba t no pareada y la prueba de Kruskal-Wallis, que comparaban las medianas de cada conjunto de datos. El cambio relativo del módulo de Young (E) puede ser calculado como el valor cúbico derivado del ΔD del control dividido por el ΔD del experimental o cambio fraccional de $E = \Delta D \text{ con} / \Delta D \text{ exp}^3$.
- 50 La Fig. 5 representa un dispersograma del porcentaje de grupos SH de la proteína total en los enlaces disulfuro. Los grupos SH libres fueron alquilados con ácido 4-acetamido-4'-maleimidilfenil-2,2'-sulfónico (c, 1 μ M, 5 μ M, 9,6 μ M, 50 μ M, 96 μ M) o 7-dietilamino-3-(4'-maleimidilfenil)-4-metilcumarina (500 μ M y 500 μ M c). A continuación de la remoción del primer agente alquilante, los enlaces S-S fueron reducidos y alquilados con fluoresceína-5-maleimida. Los espectros de absorción fueron usados para calcular la proteína total (A280 nm), los SH de proteína libre (A322 o A384) y los SS de proteína (A490) usando los apropiados coeficientes de extinción. El símbolo ‡ indica la diferencia estadísticamente significativa de la media con la media de control (c, $p \leq 0,05$). El símbolo ** indica que las medias de ácido lipoico 500 μ M y control 500 μ M eran significativamente distintas entre sí ($p = 0,027$).
- 60

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

[0020] Se aportan compuestos, formulaciones y métodos que pueden prevenir, reducir, revertir y/o aminorar la velocidad de crecimiento del cristalino, el daño oxidativo y/o la formación de enlaces disulfuro. Estos compuestos, formulaciones y métodos pueden por consiguiente prevenir o tratar eficazmente la presbicia.

[0021] Los compuestos, formulaciones y métodos que aquí se describen emplean un agente activo que es el éster de colina de un agente reductor.

AGENTES REDUCTORES

[0022] El agente reductor es capaz de reducir los enlaces disulfuro, y particularmente la formación de enlaces disulfuro en las membranas del cristalino y en las proteínas asociadas a las membranas. En consecuencia, los agentes reductores particularmente preferidos son capaces de entrar en las células epiteliales del cristalino.

[0023] En una realización, el agente reductor entra en las células epiteliales del cristalino usando un mecanismo de transporte que se da de manera natural. Por ejemplo, el ácido lipoico entra en las células del cristalino por medio de específicos simportadores y antiportadores de la membrana plasmática. En una realización, el agente reductor es un derivado de ácido lipoico que, si bien no es estructuralmente idéntico al ácido lipoico, conserva sin embargo la capacidad de utilizar el mecanismo de transporte que se da de manera natural para el ácido lipoico.

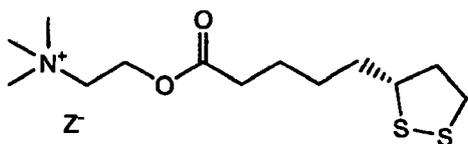
[0024] El agente reductor es ácido lipoico o un derivado del mismo. En algunas realizaciones, el agente reductor es ácido lipoico alfa o un derivado del mismo. En una realización, el agente reductor es ácido lipoico per se (ácido 5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoico), como p. ej. ácido lipoico alfa.

[0025] El derivado de ácido lipoico es ácido 6,8-dimercaptooctanoico (ácido dihidrolipoico), ácido 5-(1,2-tiasa)enolan-5-il)pentanoico, o ácido 5-(1,2-tiaselenolan-3-il)pentanoico.

Ésteres de Colina

[0026] El agente reductor como el anteriormente descrito se prevé como éster de colina. Sin pretender que ésta constituya la única teoría válida, se cree que el éster de colina puede mejorar la solubilidad del agente en formulaciones farmacéuticas. El mismo puede también mejorar la permeabilidad corneal.

[0027] En una realización, el agente activo es el éster de colina de ácido lipoico, como p. ej. ácido lipoico alfa, o bien un derivado de ácido lipoico como los definidos anteriormente. En una realización, el agente activo es éster de colina de ácido lipoico. En otra realización, el agente activo es éster de colina de ácido lipoico alfa.



[0028] La estructura puede incluir un contraión, en donde el contraión es un contraión farmacéuticamente aceptable capaz de formar una sal. En aun otra realización, el agente activo es el éster de colina de un derivado de ácido lipoico como los definidos anteriormente.

[0029] La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye a sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente atóxicos, en dependencia de los sustituyentes particulares que se encuentren en los compuestos que aquí se describen. Los ejemplos de sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen a las derivadas de ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrógenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, hidriódico o fosforoso, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente atóxicos tales como el acético, el propiónico, el isobutírico, el maleico, el malónico, el benzoico, el succínico, el subérico, el fumárico, el láctico, el mandélico, el ftálico, el bencenosulfónico, el p-tolilsulfónico, el cítrico, el tartárico, el oxálico y el metanosulfónico. También están incluidas sales de aminoácidos tales como arginato, y sales de ácidos orgánicos tales como los ácidos glucurónico o galacturónico (véase, por ejemplo, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19).

[0030] Así, los compuestos de la presente invención pueden existir como sales, tales como con ácidos farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye tales sales. Los ejemplos de tales sales incluyen a los miembros del grupo que consta de hidrocioruros, hidrobromuros, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos (como p. ej. tartratos (+), tartratos (-) o mezclas de los mismos, incluyendo las

mezclas racémicas), succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos tales como ácido glutámico. Estas sales pueden ser preparadas por métodos conocidos para los expertos en la materia.

Formulaciones Farmacéuticas

5

[0031] El agente activo puede ser combinado con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una composición farmacéutica. En las composiciones farmacéuticas de las que aquí se trata, el agente activo es el éster de colina del agente reductor como el definido anteriormente.

10

[0032] El agente activo puede ser administrado en forma de un racemato o de un enantiómero. El ácido lipoico y sus derivados son preferiblemente administrados incluyendo la forma R. Los métodos sintéticos para producir un racemato pueden ser menos caros que los procesos estereoespecíficos que incluyen pasos de aislamiento/purificación. Por otro lado, administrando un único enantiómero puede reducirse la cantidad terapéuticamente eficaz, disminuyendo así cualesquiera efectos de toxicidad del agente activo.

15

[0033] Puesto que los agentes que aquí se describen pueden tener los usos terapéuticos que se describen más detalladamente más adelante, es preferible seleccionar un agente activo con baja toxicidad. Pueden seleccionarse aceptables derivados de ácido lipoico mediante pruebas de toxicología in vitro.

20

[0034] La cantidad de agente activo (es decir, de éster de colina-agente reductor) en la formulación farmacéutica puede ser seleccionada sobre la base de la condición del sujeto a tratar, incluyendo la edad y el sexo, así como la visión y el estado de los cristalinos del sujeto. Los ejemplos de cantidades de agente activo pueden ser los que van de aproximadamente un 0,25% a aproximadamente un 10%, de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 10%, de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 8%, de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 7%, de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 5% o de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 7%, o el de aproximadamente un 5%. En otra realización, la cantidad de agente activo es de menos de aproximadamente un 0,1% (100 mg) o de hasta aproximadamente un 10% (10000 mg).

25

30

[0035] En una realización, la composición farmacéutica se formula para su uso ocular. Las formulaciones oculares incluyen formulaciones líquidas (como p. ej. soluciones o suspensiones) para administración tópica, así como formulaciones para inyección o administración de insertos aculares. Preferiblemente la formulación ocular se formula para administración tópica tal como un colirio, una torunda, un ungüento, un gel o una nebulización (como p. ej. un aerosol o un spray). En una realización, la formulación es un colirio. Para las formulaciones oculares los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan para que sean compatibles con el uso ocular y adecuados para el mismo. Tales excipientes son perfectamente conocidos en la técnica. En una realización, los excipientes pueden ser seleccionados para mejorar la solubilidad del agente.

35

40

[0036] Los ejemplos de excipientes incluyen a los miembros del grupo que consta de tampones, agentes de tonicidad, agentes de viscosidad, conservantes, emulsionantes, sales, lubricantes, polímeros, solventes y otros excipientes conocidos para formulaciones farmacéuticas oculares. Las cantidades apropiadas pueden ser determinadas por un experto en la materia, pero también se indican a continuación ejemplos de cantidades (en % en peso).

45

[0037] En una realización, la composición farmacéutica incluye uno o varios tampones para ajustar o mantener el pH de la formulación. En una realización, el pH es cercano al pH fisiológico (el pH de las lágrimas es de aproximadamente 7). Así, el pH de la formulación puede ser de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5, de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,2, de aproximadamente 7,1 a aproximadamente 7,5, o de aproximadamente 7. En otra realización, el pH es de aproximadamente 5,5. Así, el pH de la formulación puede ser de aproximadamente 4 a aproximadamente 7, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5, de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5, de aproximadamente 5 a aproximadamente 6, de apropiadamente 5,25 a aproximadamente 5,75 o de aproximadamente 5,5. Los ejemplos de tampones incluyen a los miembros del grupo que consta de tampones de fosfato (como p. ej. monohidrato monobásico de fosfato sódico, fosfato sódico dibásico anhidro), tampones de borato y HBSS (Solución Salina Equilibrada de Hank). En una realización, el tampón es un tampón de fosfato. En otra realización, el tampón es monohidrato monobásico de fosfato sódico y/o fosfato sódico dibásico anhidro. La cantidad de tampón (la cantidad de tampón total o de un único excipiente tampón) puede ser de un 0,1% a aproximadamente un 1,0%, de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 0,6%, de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 0,5%, de aproximadamente un 0,25% a aproximadamente un 0,45%, o de aproximadamente un 0,25%, de aproximadamente un 0,43%, o de aproximadamente un 0,7%. En una realización, el tampón es de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 0,5% (como p. ej. aproximadamente un 0,27%) de monohidrato monobásico de fosfato sódico y de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 0,6% (como p. ej. aproximadamente un 0,43%) de fosfato sódico dibásico anhidro.

50

55

60

[0038] En una realización, la composición farmacéutica incluye uno o varios agentes de tonicidad. A pesar de que la formulación puede ser hipertónica o hipotónica, se prefieren las formulaciones isotónicas (260-320 mOsm). Los ejemplos de agentes de tonicidad incluyen al cloruro sódico. La cantidad de agente de tonicidad puede ser de

aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 5%, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 2%, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 1%, de aproximadamente un 0,25% a aproximadamente un 0,75%, de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 0,6%, o de aproximadamente un 0,5%. En una realización, el agente de tonicidad es de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 0,6% (como p. ej. aproximadamente un 0,5%) de cloruro sódico.

[0039] En una realización la composición farmacéutica incluye uno o varios agentes de viscosidad para incrementar la viscosidad de la formulación. Los ejemplos de agentes de viscosidad incluyen a los miembros del grupo que consta de agentes celulósicos (como p. ej. hidroxipropilmetilcelulosa), policarbofilo y alcohol polivinílico. En una realización, el agente de viscosidad es un agente celulósico, como p. ej. hidroxipropilmetilcelulosa. La cantidad de agente de viscosidad puede ser de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 5%, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 2%, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 1%, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 0,4%, o de aproximadamente un 0,2%. En una realización, el agente de viscosidad es de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 0,4% (como p. ej. aproximadamente un 0,2%) de hidroxipropilmetilcelulosa.

[0040] En una realización, la composición farmacéutica incluye uno o varios conservantes para minimizar la contaminación microbiana o acrecentar la duración de conservación. Los ejemplos de conservantes incluyen a los miembros del grupo que consta de cloruro de benzalconio (BAK), cetrimonio, clorobutanol, edetato disódico (EDTA), policuaternio-1 (Polyquad®), polihexametilenobiguanida (PHMB), complejo oxiclora estabilizado (PURITE®), perborato sódico y SofZia®. La cantidad de conservante puede ser p. ej. de menos de aproximadamente un 0,02%, de aproximadamente un 0,004% o menos, o de aproximadamente un 0,005% a aproximadamente un 0,01%.

[0041] En una realización, la composición farmacéutica incluye uno o varios estabilizadores. Los ejemplos de estabilizadores incluyen a los miembros del grupo que consta de aminoácidos tales como alanina. La cantidad de estabilizador puede ser de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 5%, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 2%, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 1%, de aproximadamente un 0,25% a aproximadamente un 0,75%, de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 0,6%, o de aproximadamente un 0,5%. En una realización, el estabilizador es de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 0,6% (como p. ej. aproximadamente un 0,5%) de alanina.

[0042] En una realización, la composición farmacéutica incluye uno o varios emulsionantes. Los ejemplos de emulsionantes incluyen al Polisorbato 80.

[0043] Los compuestos que aquí se describen pueden ser usados en combinación entre sí, con otros agentes activos de los que se sabe que son útiles en la enfermedad ocular, o con agentes adyuvantes que pueden no ser eficaces en solitario, pero pueden contribuir a la eficacia del agente activo. Por ejemplo, los agentes adyuvantes pueden incluir a los miembros del grupo que consta de uno o varios aminoácidos o colina (separados del compuesto de ácido lipoico) para acrecentar la eficacia del agente activo. Las combinaciones pueden ser ventajosas p. ej. para reducir la degradación metabólica.

[0044] La expresión "coadministrar" significa administrar más de un agente activo, de forma tal que la duración del efecto fisiológico de un agente activo se solapa con el efecto fisiológico de un segundo agente activo. En algunas realizaciones, la coadministración incluye la administración de un agente activo dentro de un periodo de tiempo de 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 o 24 horas desde la administración de un segundo agente activo. La coadministración incluye la administración de dos agentes activos simultáneamente, poco más o menos simultáneamente (tal como p. ej. dentro de aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20 o 30 minutos uno de otro), o secuencialmente en cualquier orden. En algunas realizaciones, la coadministración puede llevarse a cabo mediante coformulación, es decir, preparando una única composición farmacéutica que incluya a ambos agentes activos. En otras realizaciones, los agentes activos pueden formularse por separado. En otra realización, los agentes activos y/o adyuvantes pueden estar enlazados o conjugados entre sí.

[0045] Sin pretender que ésta constituya la única teoría válida, se cree que puede ser particularmente ventajosa la administración de un agente activo, es decir, de un éster de colina de ácido lipoico o un derivado del mismo. El compuesto conjugado puede ser aplicado a la córnea, y la penetración se logra debido a la naturaleza bifásica (hidrosoluble y liposoluble) del compuesto conjugado. Al atravesar el conjugado la córnea, las esterases (enzimas) que están presentes de manera natural separan el ácido lipoico de la colina. El ácido lipoico (ahora una prodroga) en el acuoso baña el cristalino y entra en las células epiteliales del cristalino (debido a su bajo peso molecular y a su pequeño tamaño molecular), y es allí reducido por cualquiera de varias oxidorreductasas (enzimas tales como la tioredoxina y la tioltransferasa) para formar ácido dihidrolipoico. El ácido dihidrolipoico ahora tiene dos átomos de hidrógeno extra que donar a un complejo disulfuro (como p. ej. PSSP disulfuro proteína), separando los dos átomos de azufre convirtiéndolos en moléculas de sulfhidrilo (como p. ej. residuos de cisteína de proteína PSH con grupos SH libres) y rompiendo así las uniones intermoleculares de proteínas intercitosólicas. La rotura de esta unión intermolecular es lo que reduce la rigidez del cristalino. Una vez que ha tenido lugar la donación de los átomos de hidrógeno al átomo de

azufre, el ácido dihidrolipoico deviene ácido lipoico y queda disponible para su reciclaje en la célula para devenir ácido dihidrolipoico o ser convertido en un subproducto natural degradado de tiolactona y excretado.

5 **[0046]** En una realización un compuesto según la presente invención es coadministrado con una fuente de energía bioquímica. Una fuente de energía bioquímica facilita la reducción participando como intermedio de rutas metabólicas de energía, y particularmente de la ruta metabólica de la glucosa. Ejemplos de intermedios de esta ruta están descritos por, p. ej., Zwingmann, C. et al. 2001. ¹³C Isotopomer Analysis of Glucose and Alanine Metabolism Reveals Cytosolic Pyruvate Compartmentation as Part of Energy Metabolism in Astrocytes. *GLIA* 34:200-212. Los ejemplos de fuentes de energía bioquímica incluyen p. ej. a los miembros del grupo que consta de glucosa o una parte de la misma (como p. ej. glucosa-6-fosfato (G6P)), piruvato (como p. ej. piruvato de etilo), NADPH, lactato o derivado del mismo. El G6P puede ser preferible a glucosa puesto que una formulación que incluya glucosa puede adicionalmente beneficiarse de la adición de conservantes. En una realización, la fuente de energía bioquímica es un intermedio en una ruta metabólica citosólica. Los ejemplos de intermedios de rutas citosólicas incluyen p. ej. a los miembros del grupo que consta de glucosa, piruvato, lactato, alanina, glutamato y 2-oxoglutarato. En otra realización, la fuente de energía bioquímica es un intermedio en una ruta metabólica mitocondrial. Los ejemplos de intermedios de rutas mitocondriales incluyen p. ej. a los miembros del grupo que consta de piruvato, intermedios del ciclo TCA, 2-oxoglutarato, glutamato y glutamina. En una realización, la fuente de energía bioquímica es un compuesto de piruvato (como p. ej. piruvato de etilo). En otra realización, la fuente de energía bioquímica es alanina. La cantidad de una fuente de energía bioquímica puede ser, p. ej., de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 1,0%. En una realización, la fuente de energía es un 0,1% de piruvato de etilo.

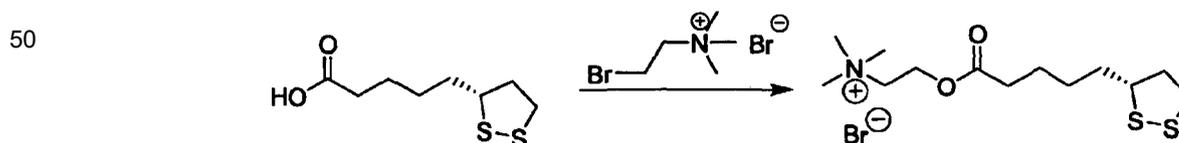
25 **[0047]** En una realización, el agente es coadministrado con glucosa-6-fosfato (G6P), NADPH o glucosa. En una realización, el agente es activado por una energía química endógena, como p. ej. glucosa endógena. Por ejemplo, la glucosa endógena puede activar el ácido lipoico o un derivado del mismo para así convertirlo en ácido dihidrolipoico (DHLLA) o un correspondiente derivado del mismo.

30 **[0048]** En una realización, la formulación farmacéutica incluye a un éster de colina-agente reductor como agente activo y uno o varios excipientes farmacéuticos seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de tampones, agentes de tonicidad y agentes de viscosidad.

35 **[0049]** La formulación farmacéutica puede ser envasada para su administración por cualesquiera medios de los que son conocidos en la técnica, incluyendo las unidades unidosis o las unidades multidosis, como p. ej. botellas cuentagotas. Las unidades multidosis pueden incluir, por ejemplo, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 100 ml, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 50 ml, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml, de aproximadamente 2 ml a aproximadamente 7 ml, o aproximadamente 5 ml. Una unidosis puede ser, p. ej., de 1-10 gotas, 1-5 gotas o 2-3 gotas, en donde cada gota es de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 μ l, de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 μ l, o de aproximadamente 20 μ l. En dependencia de la concentración de agente activo y de la condición del paciente, las dosis pueden ser administradas, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día, y preferiblemente de 1 a 2 veces al día.

40 **Métodos de Síntesis**

45 **[0050]** A pesar de que los ésteres de colina pueden ser preparados por medio de un proceso multipaso como se describe en el Ejemplo 3, en una realización se aporta un método de un solo paso para la síntesis de los ésteres de colina. El método comprende el paso de prever un agente reductor como los descritos anteriormente y hacer que el agente reductor reaccione con una colina halogenada para así producir un éster de colina del agente reductor. En una realización, la colina halogenada es bromuro de bromocolina como se indica a continuación:



55 **[0051]** En algunas realizaciones, la reacción es llevada a cabo en un solvente tal como acetona o dimetilformamida (DMF).

60 **[0052]** En una realización, la mezcla de reacción adicionalmente incluye una base. Los ejemplos de bases incluyen, aunque sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , KF, $NaHCO_3$ y KH_2PO_4 . La base puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes con respecto al agente reductor. En algunas realizaciones, la cantidad de base es de aproximadamente 1 eq.

Uso en el Tratamiento del Daño Oxidativo

[0053] Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención están en una realización destinados a ser usados en el tratamiento de la presbicia.

5 **[0054]** Dicho uso puede incluir el paso de aportar un agente activo de éster de colina-agente reductor a una célula, ya sea in vitro o bien in vivo.

10 **[0055]** Dicho uso puede incluir el tratamiento o la prevención del daño oxidativo a las células. Esto incluye el paso de administrar una composición farmacéutica que comprenda un agente activo de éster de colina-agente reductor a una célula, ya sea in vitro o bien in vivo.

15 **[0056]** Como se ha indicado anteriormente, los agentes pueden ser aportados a células in vitro o in vivo. En una realización, las células son in vivo. En cualquier caso, las células pueden ser células oculares, como p. ej. células de cristalino. En una realización, el agente es aportado a un cristalino, ya sea in vitro o bien in vivo. Los compuestos que aquí se describen pueden ser usados en un método para tratar una enfermedad ocular. Los ejemplos de enfermedades oculares incluyen a los miembros del grupo que consta de presbicia, catarata, degeneración macular (incluyendo la degeneración macular relacionada con la edad), retinopatías (incluyendo la retinopatía diabética), glaucoma e inflamaciones oculares. En una realización, la enfermedad ocular a tratar es la presbicia. Puesto que el daño oxidativo ha venido estando implicado en otros trastornos incluyendo el cáncer, los agentes pueden resultar útiles para su administración a cualquier tipo de células que presenten o sean propensas a sufrir daño oxidativo.

20 **[0057]** Preferiblemente se usa una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que es capaz de prevenir, reducir, revertir y/o disminuir la velocidad del daño oxidativo. Para aplicaciones oculares la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada midiendo resultados clínicos entre los que se incluyen la elasticidad, la rigidez, la viscosidad, la densidad o la opacidad de un cristalino.

25 **[0058]** La elasticidad del cristalino disminuye con la edad y es un factor diagnóstico y causal primario para la presbicia. La elasticidad del cristalino puede ser medida como amplitud acomodativa en dioptrías (D). La Fig. 1 representa la elasticidad media en dioptrías de un cristalino humano no tratado en función de la edad en años. Cuanto más bajo es el valor de D, tanto menos elástico es el cristalino. En una realización, los agentes que aquí se describen (en su forma activa) pueden disminuir la D y/o mantenerla al nivel de un valor que es mayor que el valor D que presenta un cristalino no tratado de aproximadamente la misma edad. En otras palabras, los agentes pueden mantener a la amplitud acomodativa "por encima de la línea" (la amplitud acomodativa media representada con la línea continua) representada en la Fig. 1. En una realización, la D es incrementada y/o mantenida al nivel de un valor situado a aproximadamente un 2, un 5, un 7, un 10, un 15, un 25, un 50, un 100, un 150 o un 200 por ciento por encima de la línea. Sin embargo, puesto que los cristalinios individuales pueden diferenciarse con respecto a los valores medios, otra realización proporciona cualquier incremento de la elasticidad, mantenimiento de la elasticidad o reducción de la velocidad de disminución de la elasticidad (es decir, una reducción de la velocidad de disminución en dioptrías) para un cristalino individual en comparación con la elasticidad del mismo cristalino antes del tratamiento. En otra realización, los métodos proporcionan un incremento objetivo de la elasticidad de al menos aproximadamente 0,1, 0,2, 0,5, 1, 1,2, 1,5, 1,8, 2, 2,5, 3 o 5 dioptrías.

30 **[0059]** La elasticidad puede también medirse por medio de la unidad de elasticidad E. Cuanto más alto es el valor de E, tanto menos elástico es el cristalino. La Fig. 2 representa la elasticidad media (E) de un cristalino humano no tratado en función de la edad en años. En una realización, los agentes que aquí se describen (en su forma activa) pueden disminuir la E y/o mantenerla al nivel de un valor que es menor que el valor E que presenta un cristalino no tratado de aproximadamente la misma edad. En otras palabras, los agentes pueden mantener a la elasticidad del cristalino "por debajo de la línea" representada en la Fig. 2. En una realización, la E es disminuida y/o mantenida al nivel de un valor situado a aproximadamente un 2, un 5, un 7, un 10, un 15, un 25, un 50, un 100, un 150 o un 200 por ciento por debajo de la línea. Sin embargo, puesto que los cristalinios individuales pueden diferenciarse con respecto a los valores medios, otra realización proporciona cualquier incremento de la elasticidad, mantenimiento de la elasticidad o reducción de la velocidad de disminución de la elasticidad (es decir, una reducción de la velocidad de incremento del valor E) para un cristalino individual en comparación con la elasticidad del mismo cristalino antes del tratamiento.

35 **[0060]** La eficacia terapéutica puede también ser medida en términos de la opacidad del cristalino. La opacidad del cristalino aumenta con la edad y es un factor diagnóstico y causal primario para la catarata. La Fig. 3 representa la opacidad media de un cristalino humano no tratado en función de la edad en años. En una realización, los agentes que aquí se describen (en su forma activa) pueden disminuir la opacidad y/o mantenerla al nivel de un valor que es menor que el valor de opacidad que presenta un cristalino no tratado de aproximadamente la misma edad. En otras palabras, los agentes pueden mantener a la opacidad del cristalino "por debajo de la línea" representada en la Fig. 3. En una realización, la elasticidad del cristalino es reducida y/o mantenida al nivel de un valor situado a aproximadamente un 2, un 5, un 7, un 10, un 15, un 25, un 50, un 100, un 150 o un 200 por ciento por debajo de la línea. Sin embargo, puesto que los cristalinios individuales pueden diferenciarse con respecto a los valores medios, otra realización proporciona

cualquier disminución, mantenimiento o reducción de la velocidad de incremento de la opacidad para un cristalino individual en comparación con la opacidad del mismo cristalino antes del tratamiento.

5 **[0061]** Algunos agentes que aquí se describen existen de manera natural en el ojo no tratado. El ácido lipoico, por ejemplo, se da de manera natural en el tejido ocular. En general, una cantidad terapéuticamente eficaz del agente administrado exógenamente es a menudo mayor en al menos aproximadamente 1 o 2 órdenes de magnitud que el nivel natural del compuesto. En una realización, la cantidad posológica de ácido lipoico o un derivado del mismo biodisponible para el cristalino es de aproximadamente 5 μM a aproximadamente 250 μM o de aproximadamente 10 μM a aproximadamente 700 μM . La cantidad posológica dependerá de la ruta de administración así como de la edad y condición del paciente. Análogamente, la frecuencia posológica dependerá de factores similares como los que pueden ser determinados por un experto en la materia.

15 **[0062]** La eficacia del ácido lipoico ha sido demostrada in vitro para específicos ejemplos posológicos (véase el Ejemplo 2). La Fig. 2 muestra que la inelasticidad aumenta con un factor de casi 20 durante el período crítico que va desde los 40 hasta los 55 años de edad. Según los datos actuales, una dosis de 10 μM puede disminuir la inelasticidad en más de un 95% dentro de un elemento de volumen milimétrico (voxel). La extrapolación de estos resultados a un elemento de volumen en el cristalino humano sugiere que usando esta dosis de tratamiento en una persona de 55 años de edad con un valor del módulo de partida del cristalino de 10 kPA (véase la Fig. 2) el mismo podría ser reducido después del tratamiento a un valor de aproximadamente 0,5 kPA (que entonces corresponde a un valor que se ve típicamente en una persona de 40 años de edad). La Fig. 1 permite una conversión de estos valores del módulo en amplitud óptica: la amplitud acomodativa está normalmente reducida hasta casi 0 más allá de los 55 años de edad, mientras que una persona de 40-45 años aún presenta aproximadamente 4-5 dioptrías de acomodación.

25 **[0063]** Se incluye aquí la descripción de una formulación ocular tópica que será usada para administrar de una a dos gotas del (de los) agente(s) activo(s) a la córnea. La formulación será ideada para proporcionarle al cristalino suficiente agente activo y llevar a cabo el tratamiento del mismo. El mecanismo de tratamiento emplea el uso de la energía celular intrínseca para reducir el lipoato-[S-S] del agente activo (de hecho una prodroga) a dihidrolipoato [DHLA-(SH)₂] (el agente activo reducido). El DHLA es entonces usado para reducir los enlaces disulfuro de las proteínas y alterar las propiedades del material del cristalino para restablecer la amplitud acomodativa. La activación del lipoato de agente activo a DHLA es formada enzimáticamente con oxidoreductasa intracelular endógena, incluyendo enzimas tales como tioredoxina, liopoamida deshidrogenasa y glutatión reductasa. Estas enzimas usan el NADPH endógeno para afectar al par redox y llevar al lipoato a la forma reducida: DHLA. El DHLA puede sin embargo experimentar adicional metabolismo dentro del cristalino para así producir una serie de otros productos, incluyendo la 7-(2-mercaptoetil)tiopan-2-ona (llamada de aquí en adelante "DHLA-tiolactona"). Una pequeña parte de la DHLA-tiolactona puede reaccionar con residuos proteicos de lisina de bajo pK para formar un producto de acilación postraslacional denominado grupo Nepsilon-lipoilo. Este último producto postraslacional está normalmente localizado en el sistema mitocondrial y es importante con la actividad de piruvato deshidrogenasa-acetiltransferasa. Todo exceso de DHLA-tiolactona es liberado al acuoso junto con el propio DHLA y otros subproductos. Tras haber transcurrido un tiempo de 15 minutos a 2 horas tras la administración tópica, la cantidad de DHLA-tiolactona medida en el acuoso va desde niveles del orden del de 10 micromolar hasta niveles del orden del de 700 micromolar.

40 **[0064]** Pueden aplicarse métodos preventivos a pacientes de cualquier edad. Pueden aplicarse métodos terapéuticos a pacientes de cualquier edad, y particularmente a pacientes que tengan 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 52, 55, 57, 60, 70, 75 u 80 años de edad o más.

45 **[0065]** Cualesquiera valores numéricos aquí citados incluyen todos los valores desde el valor inferior hasta el valor superior en incrementos de cualquier grado de precisión mensurable. Por ejemplo, si el valor de una variable tal como la edad, la cantidad, el tiempo o el incremento/decremento porcentual es de 1 a 90, específicamente de 20 a 80, y más específicamente de 30 a 70, se pretende que queden expresamente enumerados en esta especificación valores tales como los de 15 a 85, 22 a 68, 43 a 51, 30, 3 a 32, etc. En otras palabras, de manera similar deberá considerarse que quedan expresamente indicadas en esta solicitud todas las posibles combinaciones de valores numéricos entre el valor más bajo y el valor más alto enumerados.

55 EJEMPLOS

Ejemplo 1: Estudios de toxicología in vitro

60 **[0066]** La viabilidad celular fue determinada usando células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC, primer pase). Las células fueron tratadas con el agente activo en dosis que iban desde 0,1 μM hasta 100 μM . El número de células vivas y muertas fue determinado usando la prueba MultiTox-Fluor (Promega) o la prueba Live/Dead@ (Invitrogen). Se usaron gráficos logísticos para determinar el valor LD₅₀ del compuesto. El ácido lipoico no era citotóxico dentro de la gama de concentraciones.

Ejemplo 2: Estudios de la eficacia in vitro

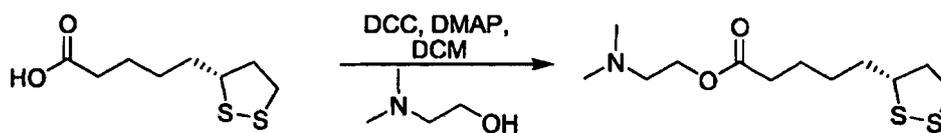
[00677] Incremento de la Elasticidad: Parejas de cristalinos de ratón fueron incubadas en medio 200 suplementado con un antibiótico y un antimicótico, en presencia o en ausencia de ácido lipoico (a concentraciones que iban desde la 0,5 μ M hasta la 500 μ M) por espacio de 8-15 horas. Cada cristalino fue quitado del medio, pesado y fotografiado a escala micrométrica. Se puso sobre el cristalino un cubreobjetos de peso conocido (0,17899 \pm 0,00200 g), y el cristalino fue fotografiado de nuevo a escala micrométrica. Se determinó a partir de las fotografías el diámetro de cada cristalino con y sin el cubreobjetos. La variación de diámetro del cristalino producida por la fuerza (por el portaobjetos) fue calculada como $\Delta D = (D_{\text{con cubreobjetos}} - D_{\text{sin cubreobjetos}})$. Los resultados (Fig. 4, ‡) indican que el ácido lipoico a concentraciones \geq 9,6 μ M ocasionó un estadísticamente significativo incremento del ΔD , $p < 0,0001$.

[00688] Disminución de los enlaces disulfuro: El ácido lipoico a concentraciones \geq 9,6 μ M ocasionó una estadísticamente significativa disminución de disulfuros proteicos en los cristalinos de ratón, donde hubo un significativo incremento del ΔD (Fig. 4). Los cristalinos de ratón fueron homogeneizados en un tampón desnaturalizante que contenía un agente alquilante fluorescente para modificar los grupos SH libres. Tras haber retirado el agente alquilante los homogeneizados fueron reducidos y alquilados con un distinto agente alquilante fluorescente. Los espectros de absorción de las proteínas modificadas fueron usados para calcular los grupos SS proteicos y los grupos SH proteicos libres. Los resultados se muestran en la Fig. 5.

Ejemplo 3: Síntesis de Éster de Colina de Ácido Lipoico

[00699] Se preparó éster de colina de ácido lipoico según la siguiente ruta sintética. Sales de colina de agentes reductores alternativos pueden ser análogamente preparadas haciendo las apropiadas sustituciones de reactivos.

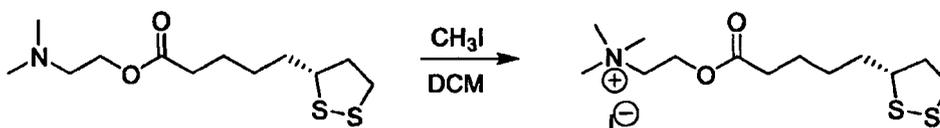
Paso 1:



[00707] 5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoato de (R)-2-(dimetilamino)etilo. Una solución de DCC (11 g, 53 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (20 ml) fue añadida con agitación por espacio de 10-20 minutos a una solución fría (a 0°C) de ácido R-lipoico (10,0 g, 48,5 mmoles), N,N-dimetiletanolamina (14,5 ml, 145 mmoles, 3 eq.) y DMAP (600 mg, 4,9 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (50 ml). Una vez completada la adición, fue retirado el baño frío. Tras 18 horas a temperatura ambiente, todos los volátiles fueron retirados bajo presión reducida, y el residuo resultante fue purificado mediante cromatografía en columna flash (SiO_2 , MeOH al 2% en CH_2Cl_2), obteniéndose así el producto deseado en forma de un aceite amarillo diáfano (10,6 g, 79%). Todos los datos fueron consistentes con los valores que se indican en la literatura. (Véase Courvoisier C. et al. 2006. Synthesis and effects of 3-methylthiopropionyl thiolesters of lipoic acid, methional metabolite mimics, *Bioorganic Chemistry* 34(1):49-58.)

Paso 2:

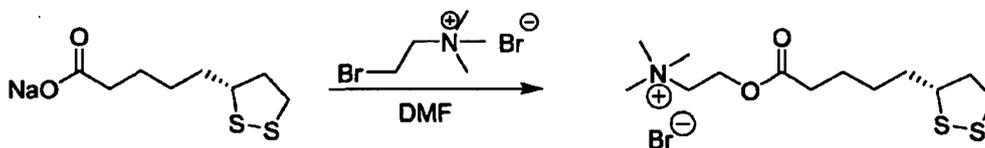
[00711]



[00722] Yoduro de (R)-2-(5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoiloxi)-N,N,N-(trimetil)etilamonio. Yoduro de metilo (0,55 ml, 9,0 mmoles) fue añadido a una solución de la amina (2,5 g, 9,0 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se tuvo en agitación durante la noche y fue vertida lentamente en éter dietílico (250 ml) con agitación energética. La sal de colina fue aislada mediante filtración en forma de un sólido amarillo pálido fluido (3,7 g, 98%).

Ejemplo 4: Ruta Sintética de un Solo Paso

[00733]



5 **Ejemplo 5: Formulación de Colirio de Éster de Colina de Ácido Lipoico**

[0074] La siguiente formulación de colirio fue preparada usando éster de colina de ácido lipoico como agente activo.

Fórmula A

10

[0075]

Ingrediente	Concentración en % en peso	Finalidad
Éster de colina de ácido lipoico	5,0	Agente activo
Piruvato de etilo	0,1	Fuente de energía
Monohidrato monobásico de fosfato sódico, USP	0,269	Tampón
Fosfato sódico dibásico anhidro, USP	0,433	Tampón
Cloruro sódico	0,5	Agente de tonicidad
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), USP	0,2	Agente de viscosidad
Agua desionizada sin pirógenos	hasta 100 ml	Solvente

Fórmula B

15

[0076]

Ingrediente	Concentración en % en peso	Finalidad
Éster de colina de ácido lipoico	5,0	Agente activo
Alanina	0,5	Estabilizador
Monohidrato monobásico de fosfato sódico, USP	0,269	Tampón
Fosfato sódico dibásico anhidro, USP	0,433	Tampón
Cloruro sódico	0,5	Agente de tonicidad
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), USP	0,2	Agente de viscosidad
Agua desionizada sin pirógenos	hasta 100 ml	Solvente

[0077] La formulación de colirio tiene un pH de 7,0.

20

[0078] La formulación farmacéutica puede ser diluida hasta 100 ml con agua filtrada (p. ej. con filtro de jeringa Millex (de 0,45 micras, 33 mm)). La composición farmacéutica puede ser envasada para administración multidosis, p. ej. en botella cuentagotas para colirio de 2-7 ml (p. ej. de 5 ml) con tapa cuentagotas a rosca.

25

[0079] Los ejemplos que se han dado anteriormente son meramente ilustrativos y no pretenden ser una lista exhaustiva de todas las posibles realizaciones, aplicaciones o modificaciones de la invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Compuesto que comprende un éster de colina de ácido lipoico o un derivado de ácido lipoico, en donde el derivado de ácido lipoico es ácido 6,8-dimercaptooctanoico, ácido 5-(1,2-tiaselenolan-5-il)pentanoico o ácido 5-(1,2-tiaselenolan-3-il)pentanoico.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el ácido lipoico es ácido lipoico alfa.
- 10 3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el ácido lipoico o el derivado de ácido lipoico incluye al enantiómero R.
- 15 4. Composición farmacéutica que comprende un agente activo que es un éster de colina-agente reductor, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el agente reductor es ácido lipoico, ácido 6,8-dimercaptooctanoico, ácido 5-(1,2-tiaselenolan-5-il)pentanoico o ácido 5-(1,2-tiaselenolan-3-il)pentanoico.
- 20 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en donde el agente activo es éster de colina de ácido lipoico.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en donde el agente activo está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10%.
- 25 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde el agente activo está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 10%.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable que es al menos uno es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de:
un tampón, un agente de tonicidad y un agente de viscosidad.
- 30 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde el tampón es un tampón de fosfato.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde el agente de viscosidad es un agente celulósico.
- 35 11. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, que comprende una fuente de energía bioquímica.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde la fuente de energía bioquímica es alanina.
- 40 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde la fuente de energía bioquímica es piruvato o un derivado del mismo.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, que tiene un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.
- 45 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en donde la composición es adecuada para aporte ocular tópico.
- 50 16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en donde la composición es un colirio.
17. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en donde el agente activo es un éster de colina de ácido lipoico, en donde dicho ácido lipoico es metabolizado a ácido dihidrolipoico-tiolactona, y en donde una parte del ácido dihidrolipoico-tiolactona puede reaccionar con residuos proteicos de lisina de bajo pK para formar un producto de acilación postraslacional denominado grupo Nepsilon-lipoilo.
- 55 18. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, que comprende:
de aproximadamente un 0,25% a aproximadamente un 10% del éster de colina-agente reductor,
opcionalmente, de poco más o menos un 0,05% a poco más o menos un 1% de una fuente de energía bioquímica,
de aproximadamente un 0,25% a aproximadamente un 1% de tampón,
de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 0,6% de agente de tonicidad, y
de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 0,4% de agente de viscosidad.
- 60 19. La composición farmacéutica de la reivindicación 18, que comprende:
un 5% de éster de colina de ácido lipoico,
un 0,1% de piruvato de etilo,
un 0,269% de monohidrato monobásico de fosfato sódico,
un 0,433% de fosfato sódico dibásico anhidro,

un 0,5% de cloruro sódico, y
un 0,2% de hidroxipropilmetilcelulosa.

- 5 20. La composición farmacéutica de la reivindicación 18, que comprende:
un 5,0% de éster de colina de ácido lipoico,
un 0,5% de alanina,
un 0,269% de monohidrato monobásico de fosfato sódico,
un 0,433% de fosfato sódico dibásico anhidro,
10 un 0,5% de cloruro sódico, y
un 0,2% de hidroxipropilmetilcelulosa.
21. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 destinado a ser usado en el tratamiento de la presbicia.
- 15 22. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 20 destinada a ser usada en el tratamiento de la presbicia.
- 20 23. La composición farmacéutica de la reivindicación 22, en donde el tratamiento comprende la prevención o el tratamiento del daño oxidativo a las células, comprendiendo además la administración de una fuente de energía bioquímica.
24. La composición farmacéutica de la reivindicación 22, en donde el tratamiento comprende la prevención o el tratamiento del daño oxidativo a las células, y en donde las células son in vivo.
- 25 25. La composición de la reivindicación 24, en donde el tratamiento comprende la prevención o el tratamiento del daño oxidativo a las células, y en donde las células son células oculares.
26. La composición de la reivindicación 22, en donde la composición es administrada, y en donde la administración comprende el aporte ocular tópico.
- 30 27. Método de preparación de un éster de colina que comprende los pasos de:
prever un agente reductor; y
hacer que el agente reductor reaccione con una colina halogenada para así producir un éster de colina, en
donde el agente reductor es ácido lipoico, ácido 6,8-dimercaptooctanoico, ácido 5-(1,2-tiaselenolan-5-
35 il)pentanoico o ácido 5-(1,2-tiaselenolan-3-il)pentanoico.
28. El método de la reivindicación 27, en donde el agente reductor es ácido lipoico.
29. El método de la reivindicación 27, en donde la colina halogenada es bromuro de bromocolina.
- 40 30. El método de la reivindicación 27, en donde el paso de reacción incluye adicionalmente una base.

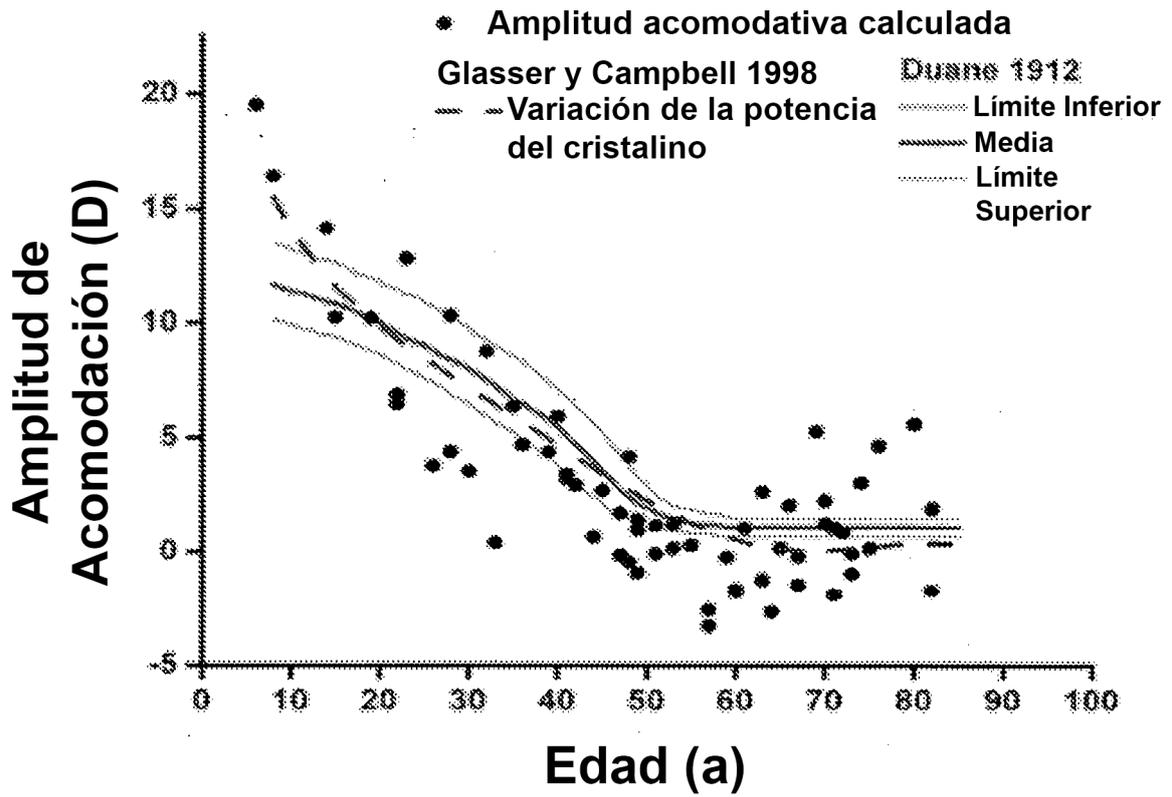


Figura 1

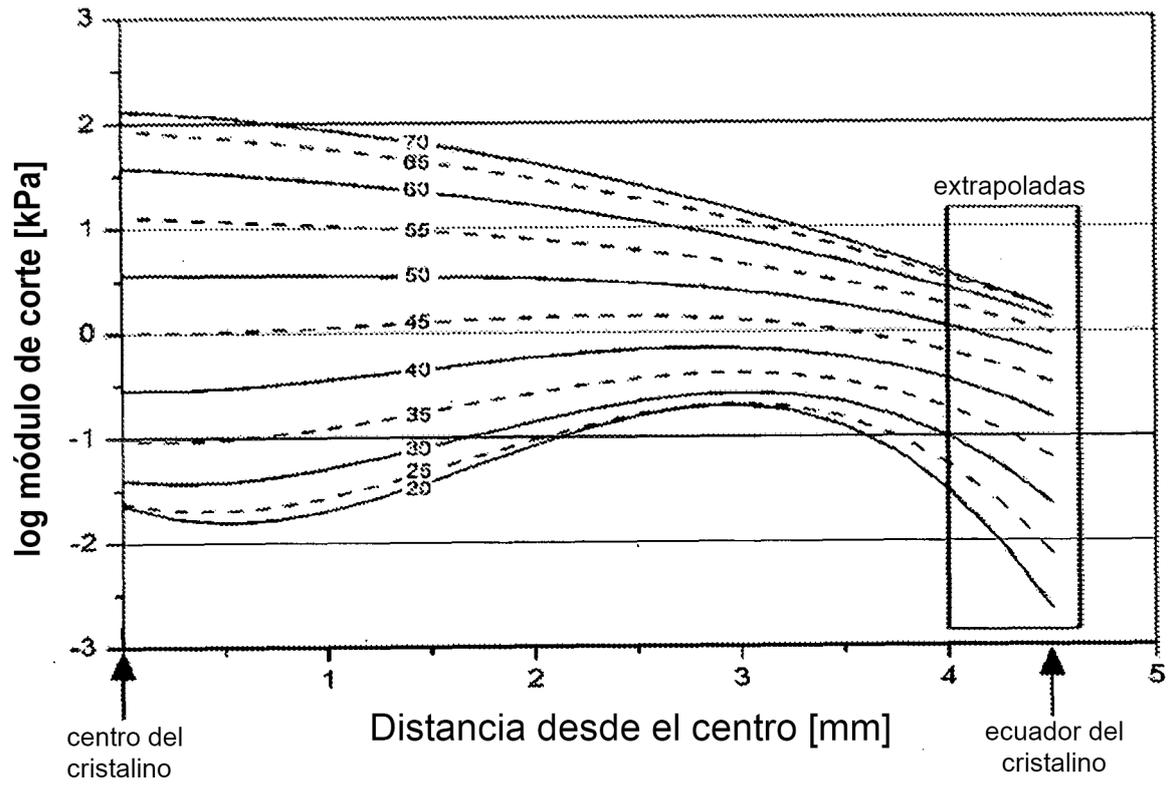


Figura 2

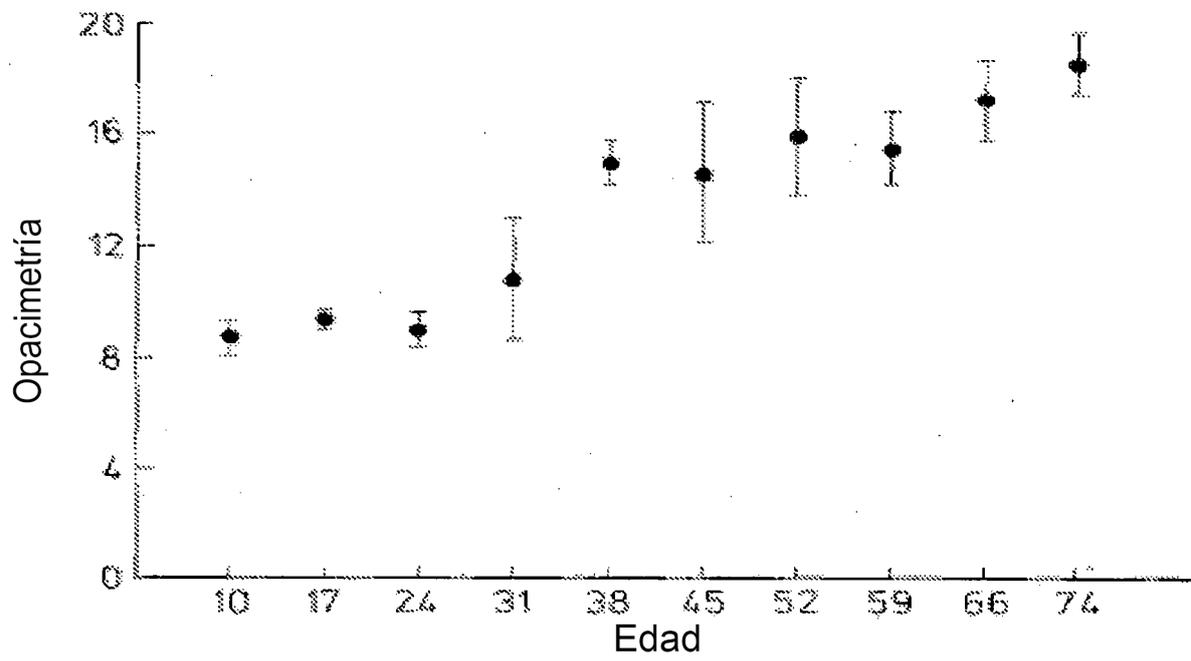


Figura 3

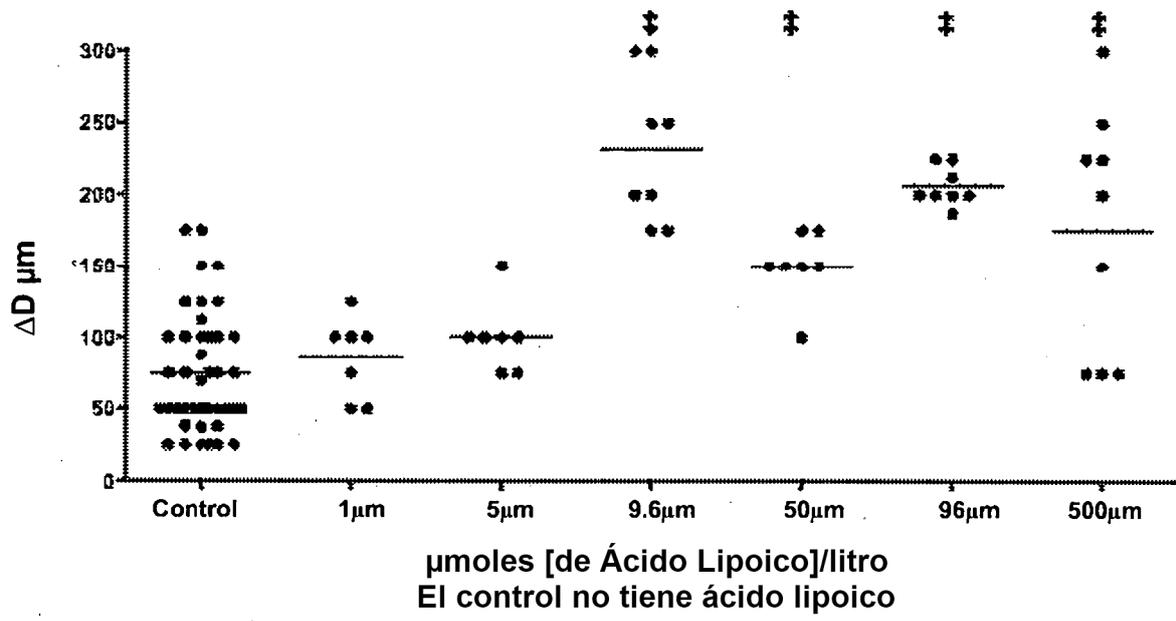


Figura 4

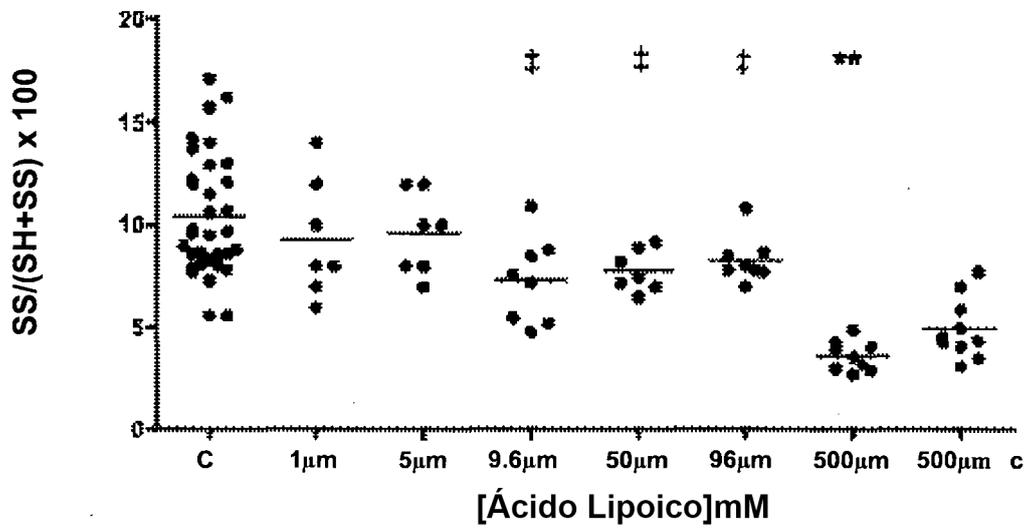


Figura 5