

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 600**

51 Int. Cl.:

A01N 37/00 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2009 E 09825441 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2364084**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen el ácido lipoico en bajas dosis y métodos**

30 Prioridad:

07.11.2008 US 267208

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

29.02.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GARNER, WILLIAM y
GARNER, MARGARET**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 561 600 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

Composiciones farmacéuticas que contienen el ácido lipoico en bajas dosis y métodos

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de patente de los EE.UU. 61/033.870, presentada el 5 de Marzo de 2008, de la solicitud provisional de patente de los EE.UU. 61/060.487 presentada el 11 de Junio de 2008 y de la solicitud provisional de patente de los EE.UU. 61/077.186 presentada el 1 de Julio de 2008.

10 ANTECEDENTES DEL INVENTO

Según vamos envejeciendo, nuestras lentes (naturales) sufren ciertos cambios fisiológicos que hacen más difícil enfocarse a objetos próximos. Este es el motivo de por qué casi cualquier persona requiera gafas para leer incluso en una edad tan temprana como la de 35-40 años. La capacidad del ojo para cambiar la potencia focal, también conocida como amplitud acomodativa, disminuye significativamente con la edad. La amplitud acomodativa es de 20 dioptrías en los niños y los adultos jóvenes, pero disminuye hasta 10 dioptrías a la edad de 25 años y a ≤ 1 dioptría a la edad de 60 años. La incapacidad, relacionada con la edad, de enfocarse a objetos próximos se denomina presbiopía. Todos nosotros desarrollaremos una presbiopía y usaremos unas lentes correctoras a menos que se encuentre un nuevo tratamiento.

20 Tanto la presbiopía como las cataratas están relacionadas con la edad y pueden compartir unas etiologías comunes, tales como el crecimiento de las lentes de los ojos, el estrés por oxidación y/o la formación de enlaces de disulfuro.

Existe una necesidad de unas composiciones y unos métodos que puedan combatir la presbiopía y/o las cataratas, particularmente unas composiciones y unos métodos que reduzcan al mínimo la toxicidad para los tejidos sanos circundantes.

25 BREVE SUMARIO DEL INVENTO

En una forma de realización, una composición farmacéutica para su uso ocular comprende un agente activo basado en el ácido lipoico y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad del agente activo es de 10 μM a 250 μM . La composición farmacéutica puede incluir, p.ej., un agente emulsionante y un vehículo tamponado.

30 El agente activo puede ser p.ej. cualquier compuesto tomado entre el ácido 5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoico; el ácido 5-(1,2-tiaselenolan-5-il)pentanoico; un dihidrolipoato; el ácido 5-(1,2-tiaselenolan-3-il)pentanoico; el ácido 6,8-dimercapto-octanoico; o una sal o un éster de los mismos. El agente activo puede ser el enantiómero R.

El invento proporciona un método de prevenir o tratar un deterioro por oxidación para células, que comprende administrar la composición farmacéutica ya sea in vivo o in vitro. Las células pueden ser células oculares, p.ej. células de las lentes naturales. El compuesto se puede administrar por intermedio de una ruta ocular tópica, los subtendinal, subconjuntival, intracameral, intravitreal o de iontoforesis.

35 El método puede incluir una etapa de administrar una fuente de energía química; p.ej. glucosa o NADPH, de manera simultánea o consecutiva con el agente activo. El método puede incluir la etapa de aplicar energía, p.ej. a una región localizada, con el fin de facilitar la rotura de los enlaces de disulfuro.

40 El método se puede usar para aumentar o mantener la amplitud acomodativa, que se mide en dioptrías, hasta un valor por lo menos 2 % mayor que la amplitud acomodativa esperada en una lente natural sin tratar de aproximadamente la misma edad. El método puede aumentar la amplitud acomodativa por al menos 0,25 dioptrías. El método se puede usar para aumentar o mantener la elasticidad de la lente natural, como se mide en dioptrías, o por la elasticidad E, a o en un valor que es por lo menos 2 % mayor que la elasticidad esperada en una lente natural sin tratar que tiene aproximadamente la misma edad. El método se puede usar para disminuir o mantener la opacidad de la lente a o en por lo menos 2 % menos que la opacidad esperada en una lente sin tratar que tiene aproximadamente la misma edad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

50 La Fig. 1 representa la amplitud acomodativa en dioptrías (D) de una lente humana sin tratar en función de la edad, en años. Borja, D y colaboradores 2008. "Potencia óptica de una lente aislada de cristalino humano". Invest Ophthalmol Vis Sci 49(6):2541-8. Borja y colaboradores calcularon la amplitud acomodativa máxima posible de cada punto de dato de la potencia medida de una lente (n = 65). Como se muestra, hay una buena concordancia entre la pérdida de acomodación dependiente de la edad y la amplitud máxima de acomodación, calculada a partir de la potencia de una lente aislada.

La Fig. 2 muestra un gráfico de tendencia del módulo de cizalladura en función de la posición en la lente y de la edad. Weeber, HA y colaboradores 2007. "Gradiente de rigidez en una lente de cristalino". Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 245(9):1357-66. La línea que aparece en la parte inferior se refiere a la lente con una edad de 20 años; la línea que aparece en la parte superior se refiere a la lente con una edad de 70 años. El módulo aumenta con la edad para todas las posiciones en la lente. Se tomaron mediciones hasta a 4,0 mm desde el centro de la lente. Las líneas son extrapoladas a un radio de 4,5 mm (= diámetro de lente 9,0 mm).

La Fig. 3 describe la opacidad promedio (opacimetría) de una lente humana sin tratar en función de la edad en años. Bonomi, L y colaboradores, 1990. "Evaluación del opacímetro de lentes Interzeag 701". Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 228(5):447-9. La opacidad de las lentes se midió en 73 individuos sanos con unas edades comprendidas entre los 10 y los 76 años sin evidencia de cataratas en el microscopio binocular de lámpara de hendidura y con una agudeza visual de 20/20. Estos individuos fueron clasificados en diez conjuntos de edades. Este estudio se llevó a cabo usando el Opacímetro Interzeag de acuerdo con el proceso descrito por Flammer y Bebies (Flammer J, Bebie H. 1987. El medidor de la Opacidad de Lentes; un nuevo instrumento para cuantificar la opacidad de una lente. Ophthalmologica 195(2):69-72) y siguiendo las sugerencias del manual de funcionamiento para el instrumento..

La Fig. 4 describe una representación gráfica por diseminación del cambio en ΔD (en micrómetros) en la ausencia (para un testigo) y en la presencia de ácido lipoico en unos experimentos de cultivo de órganos de lentes. El símbolo \ddagger designa unos cambios en la ΔD que son significativamente mayores cuando se comparan con unos testigos. Los valores estadísticos son altamente significativos en $p < 0,0001$ por el ensayo t no emparejado y por el ensayo de Kruskal Wallis, que comparaba las medianas de cada conjunto de datos. El cambio relativo en el módulo de Young's (E) se puede calcular por el valor cúbico derivado de la ΔD del testigo dividido por el ΔD del cambio experimental o fraccionario de $E = (\Delta D \text{ con} / \Delta D \text{ exp})^3$.

La Fig. 5 describe un diseminograma del porcentaje de grupos SH en la proteína total que hay en los enlaces de disulfuro. Los grupos SH libres fueron alquilados con el ácido 4-acetamido-4'-maleimidilstilbeno-2,2'-sulfónico (c, 1 μM , 5 μM , 9,6 μM , 50 μM , 96 μM) o con la 7-dietilamino-3-(4'-maleimidilfenil)-4-metil cumarina (500 μM , y 500 μM c). A continuación de la retirada del primer agente alquilante, los enlaces S-S fueron reducidos y alquilados con la fluorescein-5-maleimida. Se usaron unos espectros de absorción para la proteína total calculada (A280 nm), los SH proteínicos libres (A322 o A384) y los SS proteínicos libres (A490) usando los apropiados coeficientes de extinción. El símbolo \ddagger indica una diferencia de la media significativa estadísticamente con la media del testigo (c, $p \leq 0,05$). El símbolo ** indica que las medias del ácido lipoico 500 μM y del testigo 500 μM fueron cada una de ellas significativamente diferentes de las otras ($p = 0,027$).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

Se proporcionan unas composiciones y unos métodos que pueden prevenir, reducir, invertir y/o decelerar la tasa de crecimiento de una lente, el deterioro por oxidación y/o la formación de enlaces de disulfuro. Estas composiciones y estos métodos pueden por lo tanto prevenir o tratar de una manera efectiva la presbiopía y/o las cataratas.

En una forma de realización, los autores del invento hemos proporcionado una composición farmacéutica que comprende un agente activo que es el ácido lipoico, especialmente el ácido alfa lipoico, o un derivado del mismo. Preferiblemente, el agente activo es un agente reductor que es capaz de reducir los enlaces de disulfuro, particularmente la formación de enlaces de disulfuro en membranas de lentes naturales y proteínas asociadas con las membranas.

Correspondientemente, los agentes activos particularmente preferidos son capaces de entrar dentro de las células epiteliales de las lentes.

En una forma de realización, el agente activo entra en las células epiteliales de las lentes usando un mecanismo de transporte que se presenta de un modo natural. Por ejemplo, el ácido lipoico entra en las células de las lentes por intermedio de unos simportadores y antiportadores de membranas de plasma específicos. En una forma de realización, el agente activo es un derivado del ácido lipoico que mantiene la capacidad de utilizar el mecanismo de transporte para el ácido lipoico que se presenta de un modo natural.

En una forma de realización, el agente activo es el ácido lipoico, especialmente el ácido alfa-lipoico o un derivado del mismo. Unos agentes activos basados en el ácido lipoico incluyen, pero no se limitan a, el ácido 5-(1,2-ditiolan-3-il)-pentanoico (ácido lipoico); el ácido 6,8-dimercapto-octanoico (el ácido dihidrolipoico); y un dihidrolipoato.

En otra forma de realización, el agente activo puede ser un agente que está sustituido con selenio. Sin estar vinculado a ninguna teoría, se cree que el hecho de incluir al selenio en el agente activo puede mejorar el potencial redox en comparación con el mismo agente sin selenio. El derivado de selenio puede por lo tanto aprovecharse de las ventajas del potencial redox intracelular de la lente. De manera correspondiente, el agente activo puede ser un derivado del ácido lipoico que incluye al selenio. En una forma de realización, el agente activo es un agente basado en un ácido seleno-lipoico tal como el ácido 5-(1,2-tiaselenolan-5-il)pentanoico o el ácido 5-(1,2-tiaselenolan-3-il)-pentanoico.

5 En una forma de realización, el agente activo es el ácido 5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoico; el ácido 6,8-dimercapto-octanoico; un dihidrolipoato; el ácido 5-(1,2-tiaselenolan-5-il)pentanoico; o el ácido 5-(1,2-tiaselenolan-3-il)pentanoico. En otra forma de realización, el agente activo es el ácido 6,8-dimercapto-octanoico; un dihidrolipoato; el ácido 5-(1,2-tiaselenolan-5-il)pentanoico; o el ácido 5-(1,2-tiaselenolan-3-il)pentanoico. En otra forma de realización, el agente activo es el ácido 6,8-dimercapto-octanoico o un dihidrolipoato. En todavía otra forma de realización, el agente activo es el ácido 5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoico.

El agente activo puede estar también en la forma de una sal o de un éster.

10 El agente activo se puede administrar en forma de un racemato o de un enantiómero. El ácido lipoico y sus derivados se administran preferiblemente de manera tal que ellos incluyan a la forma R. Unos métodos de síntesis para proporcionar un racemato pueden ser menos costosos que unos procesos estereo-específicos que incluyen unas etapas de aislamiento y purificación. Por otro lado, el hecho de administrar un único enantiómero puede disminuir la cantidad terapéuticamente efectiva, disminuyendo de esta manera cualesquiera efectos de toxicidad del agente activo.

15 En cuanto a los agentes que aquí se describen, ellos pueden tener unos usos terapéuticos como se describen con más detalle a continuación, es preferible seleccionar un agente activo que tenga una baja toxicidad. Unos adicionales derivados de ácido lipoico aceptables se pueden seleccionar por medio de un ensayo de toxicología in vitro. Véase el Ejemplo 1.

20 Los agentes que aquí se describen se pueden formular con un vehículo farmacéuticamente aceptable para proporcionar unas composiciones farmacéuticas. La composición farmacéutica puede contener también uno o más excipientes, como es bien sabido en la especialidad de la formulación farmacéutica. En una forma de realización, la composición farmacéutica es formulada para un uso ocular. Esto es, que el vehículo farmacéuticamente aceptable y/u otros excipientes se seleccionan de una manera tal que ellos sean compatibles con, y apropiados para, el uso ocular. Dichos vehículos y excipientes son bien conocidos en la especialidad. Los excipientes se seleccionar y/o formular también para mejorar la solubilidad del agente. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede incluir uno o más agentes seleccionados entre los emulsionantes, los tampones, las sales, los conservantes, los lubricantes, los polímeros, los disolventes y otros excipientes conocidos para formulaciones farmacéuticas oculares. En una forma de realización, la composición farmacéutica incluye un agente emulsionante y un vehículo tamponado tal como el Polysorbate 80 en una HBSS (Solución Salina Equilibrada de Hank).

30 Los agentes se pueden administrar también con una fuente de energía química, tal como una porción de glucosa o NADPH, con el fin de facilitar la reducción. El agente y la fuente de energía química se pueden formular concomitantemente (p.ej., preparar conjuntamente en una única formulación farmacéutica) o se pueden administrar concomitantemente (administrar de una manera simultánea o consecutiva en cualquier orden en unas formulaciones individuales).

35 Aunque el ácido lipoico es una sustancia que se presenta de un modo natural en el ojo y se ha usado un ácido lipoico exógeno con anterioridad en diversos contextos, los autores del presente invento han encontrado sorprendentemente que es posible una reducción espectacular en la formulación y las cantidades de dosificación con poco efecto, si es que lo hay, sobre la eficacia. Por ejemplo, los anteriores intentos de usar el ácido lipoico en unas concentraciones de 0,05 - 0,2 por ciento en peso que se requieren para mejorar la acomodación (véase el documento de patente de los EE.UU. 5.817.630). Sin embargo, los autores del presente invento han descubierto que la concentración puede ser disminuida, en algunos casos disminuida en varios ordenes de magnitud, con poca disminución en la eficacia, si es que la hay. Este descubrimiento tiene importantes implicaciones en la síntesis, la formulación y la toxicidad. En lo que se refiere a la síntesis, las cantidades usadas para la formulación y la dosificación pueden ser reducidas aun más aislando el enantiómero R como más arriba se ha descrito. En lo que se refiere a la formulación, la dosificación del agente activo basado en el ácido lipoico puede ser, p.ej., de 0,001 a 0,02 por ciento en peso, al mismo tiempo que se mantiene todavía una eficacia igual para unas dosis de 1 mM o mayores. Esta eficacia demostrada, a su vez, reduce cualquier toxicidad concomitante, consiguiendo de esta manera un más deseable perfil de seguridad y eficacia. Más aun, cuando el agente activo se usa en combinación con otros componentes activos, tales como p.ej. con un grupo protector inestable frente a la luz (= fotolábil) tal como se describe en la solicitud de patente de los EE.UU., también pendiente de tramitación, que describe unos compuestos enjaulados, la capacidad de reducir la dosis de ácido lipoico reduce también la dosis del grupo protector acompañante. Por lo tanto, el hecho de disminuir la dosis del agente activo basado en el ácido lipoico consigue una reducción en la toxicidad para todos los componentes acompañantes.

Los agentes que aquí se describen se pueden emplear en un método que incluye la etapa de proporcionar un agente activo basado en el ácido lipoico a una célula, ya sea in vitro o in vivo.

55 Los agentes que aquí se describen se pueden emplear en un método para tratar o prevenir un deterioro por oxidación para las células. Dicho método incluye la etapa de administrar una composición farmacéutica que comprende un agente activo basado en el ácido lipoico a una célula, ya sea in vitro o in vivo.

Tal como se ha señalado con anterioridad, los agentes se pueden suministrar a las células in vitro o in vivo. En una forma de realización, las células están in vivo. En cualquiera de los casos, las células pueden ser unas células oculares, p.ej. unas células de lentes naturales. En una forma de realización, el agente es suministrado a una lente, ya sea in vitro o in vivo. Puesto que un daño por oxidación ha sido implicado en otros trastornos incluyendo a un

5 cáncer, los agentes pueden demostrar ser útiles para la administración a cualquier tipo de células, que exhiban o sea propensas a un daño por oxidación.

Los agentes se pueden administrar a una lente por cualquier ruta de administración que incluye pero sin limitarse a, las rutas ocular tópica, subtendinal, subconjuntiva, intracameraral, intravitrea o por iontoforesis. En una forma de realización, el agente se puede suministrar por vía tópica p.ej. por intermedio de una gota ocular, un gel, un unguento o una pomada. En otra forma de realización, el agente se puede suministrar a través de un sistema de suministro agudo, p.ej. usando unos nanotubos, una inyección local, una microinyección, una jeringa o una deposición escleral. Los sistemas de suministros se pueden adaptar para suministrar el agente a una región diana, p.ej. a una zona que exhibe una anelasticidad, una opacidad y/o una proliferación. En una forma de realización, el agente puede estar localizado en la porción central anterior de la lente.

10

El método puede incluir además la aplicación de energía. Unas formas ilustrativas de energía aplicada incluyen, pero no se limitan a, un sistema láser, ultrasonidos, ultrasonidos sintonizados y enfocados, un haz de partículas, un haz de plasma, rayos X, ultravioletas, luz visible, infrarrojos, calor, ionización, luz, ondas magnéticas, microondas, sonido, energía eléctrica, un sistema láser de femtosegundos y un sistema láser de femtosegundos sintonizado. Adicional o alternativamente, la energía puede ser aplicada solamente a una zona localizada de la diana. En alguna forma de realización, la energía se aplica usando un LED o una fuente de láser, que ventajosamente hace posible una especificidad espacial para suministrar luz a una región localizada. Adicional o alternativamente, se pueden usar otras herramientas ópticas para crear y/o mejorar la especificidad espacial con los métodos que aquí se describen. La energía puede ser dirigida hacia la diana de unas zonas particulares, p.ej. unas zonas que exhiben anelasticidad, opacidad y/o proliferación, mientras que otras se dejan sin afectar. En una forma de realización, la energía puede ser localizada hacia la porción central anterior de la lente. Esta etapa se puede ejecutar como se ha divulgado con anterioridad en la publicación de los EE.UU. pendiente de tramitación 2008/0139990 o en la solicitud de patente de los EE.UU. pendiente de tramitación, que describe unos compuestos enjaulados.

15
20
25

La energía se puede aplicar dentro del "volumen de activación" para cambiar la flexibilidad de la lente, de manera tal que la fuerza restauradora de la cápsula de la lente sea capaz de conformar la lente a una configuración esférica máxima con una curvatura aumentada. El "volumen de activación" estaría limitado solamente por la dilatación disponible de la zona papilar de los pacientes, aunque un área más pequeña puede ser suficiente para restaurar la amplitud acomodativa.

30

Los métodos utilizan de manera preferible una cantidad eficaz terapéuticamente del agente activo. El término "cantidad eficaz terapéuticamente" significa una cantidad que es capaz de prevenir, reducir, invertir y/o decelerar la tasa de deterioro causado por oxidación. Para aplicaciones oculares, una cantidad efectiva terapéuticamente se puede determinar midiendo unos resultados clínicos que incluyen, pero no se limitan a, la elasticidad, la rigidez, la viscosidad, la densidad o la opacidad de una lente.

35

La elasticidad de una lente disminuye con la edad y es un factor de diagnóstico y causal primario de la presbiopía. La elasticidad de una lente se puede medir como la amplitud acomodativa en dioptrías (D). La Fig. 1 representa la elasticidad media en dioptrías de una lente humana sin tratar en función de la edad, en años. Cuanto más bajo sea el valor de D, tanto menos elástica será la lente. En una forma de realización, los agentes que se describen en el presente texto (en la forma activa) pueden disminuir y/o mantener a la D en un valor que es mayor que el valor de D exhibido por una lente sin tratar que tiene aproximadamente la misma edad. En otras palabras, los agentes pueden mantener a la amplitud acomodativa "por encima de la línea" (la amplitud acomodativa media de línea llena) que se representa en la Fig. 1. En una forma de realización, la D es aumentada y/o mantenida en un valor de aproximadamente 2, 5, 7, 10, 15, 25, 50, 100, 150 o 200 por ciento por encima de la línea. Sin embargo, puesto que las lentes individuales pueden diferir con respecto a unos valores medios, otra forma de realización proporciona algún aumento en la amplitud acomodativa, un mantenimiento de la amplitud acomodativa o una reducción en la tasa de consunción de la amplitud acomodativa (es decir una reducción en la tasa de disminución en dioptrías) para una lente individual en comparación con la amplitud acomodativa de la misma lente antes del tratamiento. De modo correspondiente, en otra forma de realización, los métodos proporcionan un aumento en la amplitud acomodativa de desde aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 8 dioptrías, o por lo menos de aproximadamente 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1, 1,2, 1,5, 1,8, 2, 2,5, 3, 5 u 8 dioptrías en comparación con la misma lente antes del tratamiento.

40
45
50

La elasticidad de una lente se puede medir también mediante la unidad de elasticidad E. Cuanto más alto sea el valor de E, tanto menos elástica será la lente. La Fig. 2 representa la elasticidad promedia (E) de una lente humana sin tratar en función de la edad en años. En una forma de realización, los agentes que aquí se describen (en la forma activa) puede disminuir y/o mantener a la E en un valor que es menor que el valor de E exhibido por una lente sin tratar que tiene aproximadamente la misma edad. En otras palabras, los agentes pueden mantener a la elasticidad de una lente "por debajo de la línea" representada en la Fig. 2. En una forma de realización la E es

55

disminuida y/o mantenida en un valor de aproximadamente 2, 5, 7, 10, 15, 25, 50, 100, 150 o 200 por ciento por debajo de la línea. Sin embargo, puesto que ciertas lentes individuales pueden diferir con respecto a unos valores medios, otra forma de realización proporciona algún aumento de la anelasticidad, un mantenimiento de la elasticidad o una reducción de la tasa de la consunción de la elasticidad (es decir una reducción en la tasa de aumento en el valor de E) para una lente individual en comparación con la elasticidad de la misma lente antes del tratamiento.

La eficacia terapéutica se puede medir también en términos de la opacidad de la lente. La opacidad de la lente aumenta con la edad y es un factor de diagnóstico y causal primario de las cataratas. La Fig. 3 representa la opacidad media de una lente humana sin tratar en función de la edad en años. En una forma de realización, los agentes que aquí se describen (en la forma activa) pueden disminuir y/o mantener la opacidad en un valor que es menor que el valor de opacidad exhibido por una lente sin tratar que tiene aproximadamente la misma edad. En otras palabras, los agentes pueden mantener a la opacidad de una lente "por debajo de la línea" representada en la Fig. 3. En una forma de realización, la elasticidad en una lente es disminuida y/o mantenida en un valor de aproximadamente 2, 5, 7, 10, 15, 25, 50, 100, 150, o 200 por ciento por debajo de la línea. Sin embargo, puesto que ciertas lentes individuales pueden diferir con respecto a los valores medios, otra forma de realización proporciona algún aumento, mantenimiento o reducción en la tasa de aumento de la opacidad para una lente individual, comparada con la opacidad de la misma lente antes de un tratamiento.

La eficacia terapéutica se puede medir también como una reducción en la tasa de proliferación de las células, particularmente, la proliferación de las células epiteliales de una lente. Por lo tanto, en algunas formas de realización, la eficacia terapéutica se puede medir por un efecto citostático.

Algunos agentes que aquí se describen existen de un modo natural en un ojo sin tratar. El ácido lipoico, por ejemplo, se presenta de un modo natural en un tejido ocular. En general, una cantidad efectiva terapéuticamente del agente administrado por vía exógena es con frecuencia más grande en por lo menos aproximadamente 1 ó 2 órdenes de magnitud que el nivel natural del compuesto. En una forma de realización, la magnitud de una dosis del ácido lipoico o de un derivado del mismo es de desde aproximadamente 5 μM hasta aproximadamente 250 μM o de desde aproximadamente 10 μM hasta aproximadamente 100 μM . En otra forma de realización, la magnitud de una dosis del ácido lipoico o de un derivado del mismo es de no más que aproximadamente 250 μM , 100 μM , 50 μM , 20 μM y 10 μM . La magnitud de una dosis dependerá de la ruta de administración así como de la edad y de la condición del paciente. Similarmente, la frecuencia de dosificación dependerá de unos factores similares como lo puede determinar cualquier persona con una experiencia ordinaria en la especialidad.

La eficacia ha sido demostrada in vitro para una dosificación ilustrativa específica. (Véase el Ejemplo 2). La Fig. 2 muestra que la anelasticidad aumenta en un factor de casi 20 durante el período de tiempo crítico de las edades de los 40 hasta los 55 años. A partir de los datos actuales, una dosis de 10 μM puede disminuir la anelasticidad por encima de un 95 % dentro de un elemento de volumen (denominado voxel) en milímetros. La extrapolación de estos resultados a un elemento de volumen en una lente humana sugiere que el hecho de usar esta dosis de tratamiento en una persona que tiene una edad de 55 años con un valor del módulo de partida de una lente de 10 kPa (véase la Fig. 2) podría ser reducida, después del tratamiento, a un valor de aproximadamente 0,5 kPa (que entonces corresponde a un valor que se observa típicamente en una persona con una edad de 40 años). La Fig. 1 permite una conversión de estos valores del módulo en una amplitud óptica: la amplitud acomodativa es reducida normalmente hasta casi 0 por encima de los 55 años, mientras que una persona de 40-45 años todavía exhibe una acomodación de alrededor de 4-5 dioptrías.

Los métodos incluyen unos métodos preventivos que se pueden ejecutar en pacientes de cualquier edad. Los métodos incluyen unos métodos terapéuticos que se pueden ejecutar en pacientes con cualquier edad, particularmente en unos pacientes que tienen una edad de 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 52, 55, 57, 60, 70, 75 u 80 años o son más ancianos.

Cualesquiera valores numéricos que aquí se citan incluyen todos los valores desde el valor más bajo hasta el valor superior en incrementos de cualquier grado de precisión medible. Por ejemplo, si el valor de una variable tal como la edad, la cantidad, el tiempo, el aumento/la disminución en el porcentaje y similares es de 1 a 90, específicamente de 20 a 80, y más específicamente de 30 a 70, se pretende que unos valores de aproximadamente 15 a 85, 22 a 68, 43 a 51, 30,3 a 32, etc., son enumerados expresamente en esta memoria descriptiva. En otras palabras todas las combinaciones posibles de valores numéricos entre el valor más bajo y el valor más alto que se enumeran han de ser consideradas como señaladas expresamente en esta solicitud de una manera similar.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Estudios de toxicología in vitro

La viabilidad de las células se determinó usando células endoteliales de una vena umbilical humana (HUVEC, de la primera pasada). Las células fueron tratadas con el agente activo en unas dosis que fluctuaban desde 0,1 μM hasta

100 μM . El número de las células vivas y muertas se determinó usando el ensayo MultiTox-Fluor (de Promega) o Live/Dead® (de Invitrogen). Unas representaciones gráficas logísticas se usaron para determinar el valor de la DL_{50} (dosis letal del 50 %) de los compuestos. El ácido lipoico no era citotóxico en ese intervalo de concentraciones.

Ejemplo 2: Estudios de eficacia in vitro

5 *Aumento en la elasticidad:* Unos pares de lentes de un ratón se incubaron en el medio 200 suplementado con un antibiótico, un agente antimicótico, en la presencia o la ausencia de ácido lipoico (en unas concentraciones que fluctuaban desde 0,5 μM hasta 500 μM). Cada una de las lentes se retiró desde el medio, se pesó y se fotografió en una escala de micrómetros. Un cubreobjetos deslizante de peso conocido ($0,17899 \pm 0,00200$ g) se colocó sobre la lente, y la lente se fotografió de nuevo en una escala de micrómetros. El diámetro de cada lente con y sin el cubreobjetos se determinó a partir de las fotografías. Se calculó el cambio en el diámetro de una lente, que fue producido por la fuerza (del cubreobjetos) como $\Delta D = (D_{\text{con cubreobjetos}} - D_{\text{sin cubreobjetos}})$. Los resultados (Fig. 4, \ddagger) indican que el ácido lipoico, en unas concentraciones $\geq 9,6$ μM , causaba un aumento significativo estadísticamente en el ΔD , $p < 0,0001$.

15 *Disminución en enlaces de disulfuro:* El ácido lipoico en unas concentraciones $\geq 9,6$ μM causó una disminución significativa estadísticamente de los disulfuros de proteínas en las lentes de ratones, en donde hubo un aumento significativo en el ΔD (Fig. 4). Las lentes de ratones fueron homogeneizadas en un tampón desnaturizante que contenía un agente alquilante fluorescente para modificar los grupos SH libres. Después de haber retirado el agente alquilante, los materiales homogeneizados fueron reducidos y alquilados con un agente alquilante fluorescente diferente. Los espectros de absorción de las proteínas modificadas se usaron para calcular los grupos SH proteínicos y SS proteínicos libres. Los resultados se muestran en la Fig. 5.

Ejemplo 3: Estudios preclínicos y clínicos

Un protocolo clínico ilustrativo puede incluir unos criterios de selección de pacientes con unas edades de 45-55 años con una cierta pérdida de amplitud acomodativa clínica.

25 Un compuesto de ensayo y/o un testigo placebo se pueden administrar en un entorno estéril oscuro controlado con un sistema de LED de luz visible que emite 1 fotón (con un espejo inclinable que es controlado por ordenador).

30 Para un tratamiento agudo, el profesional clínico podría: 1) aplicar un agente midriático tópico, 2) esperar a la dilatación pupilar (durante alrededor de 5 minutos), 3) introducir un compuesto de ensayo y/o un testigo placebo con un dispositivo de suministro apropiado, 4) esperar durante 30 minutos, y 5) aplicar un agente tópico (p.ej., colecistocinina y vasopresina) para retraer el músculo de un esfínter de iris, con el fin de ayudar a la liberación de la tensión zonular durante un remoldeo con proteínas del citosol de una lente.

Inmediatamente a continuación del proceso, el profesional clínico puede dejar un cierto período de tiempo para el despeje del fármaco ocular (p.ej. durante alrededor de 30-60 minutos) y luego permitir que el paciente se vaya a su casa con unas gafas de protección contra los rayos láser que tienen un filtro de tope límite de aproximadamente > 550 nm.

35 Para el seguimiento postoperatorio durante aproximadamente desde 1 día hasta 1 semana, el profesional clínico puede evaluar la modalidad de tratamiento para un punto final visual deseado, p.ej. la amplitud acomodativa o la elasticidad.

El proceso se puede repetir para ganar más en eficacia (p.ej. para obtener 2 D en pacientes más viejos que 55 años) y/o para restaurar la visión de cerca (dependiendo de la duración de la acción).

40 Un protocolo similar podría ser adaptado para unos modelos preclínicos de lentes para ensayos in vivo con animales.

45 Los ejemplos que se han anteriormente son meramente ilustrativos y no se entiende que sean una lista exhaustiva de todas las posibles formas de realización, aplicaciones o modificaciones del invento. Así, diversas modificaciones y variaciones de los métodos y sistemas descritos del invento serán evidentes para los expertos en la especialidad sin apartarse del alcance ni del espíritu del invento. Aunque el invento ha sido descrito en conexión con unas formas específicas de realización, deberá entenderse que el invento, tal como se reivindica, no deberá ser limitado indebidamente a dichas formas específicas de realización. Desde luego, se pretende que diversas modificaciones de los modos de llevar a cabo el invento que se han descrito son evidentes para los expertos en las especialidades químicas o en los campos relevantes se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

50

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para uso ocular, que comprende un agente activo que es:
el ácido 5-(1,2-ditioian-3-il)pentanoico;
el ácido 6,8-dimercapto-octanoico;
5 un dihidrolipoato;
el ácido 5-(1,2-tiaselenolan-5-il)pentanoico;
el ácido 5-(1,2-tiaselenolan-3-il)pentanoico;
o una sal o un éster de los mismos en una cantidad de 10 μM a 250 μM y por lo menos un vehículo aceptable farmacéuticamente.
- 10 2. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en la que el agente activo está presente en una cantidad de 10 μM a 100 μM .
3. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en la que el agente activo es el ácido 5-(1,2-ditioian-3-il)-pentanoico o una sal o un éster del mismo.
4. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en la que el agente activo es el enantiómero R.
- 15 5. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, que comprende un agente emulsionante y un vehículo tamponado.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 5, para el uso en prevenir o tratar el deterioro por oxidación causado a las células.
- 20 7. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 6, que comprende además una fuente de energía química para su uso simultáneo o consecutivo con el agente activo.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que la fuente de energía química se administra simultáneamente con el agente activo.
9. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 8, en la que la fuente de energía química es glucosa o NADPH.
- 25 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que el tratamiento comprende además aplicar energía con el fin de facilitar la rotura de enlaces de disulfuro.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que las células son células oculares.

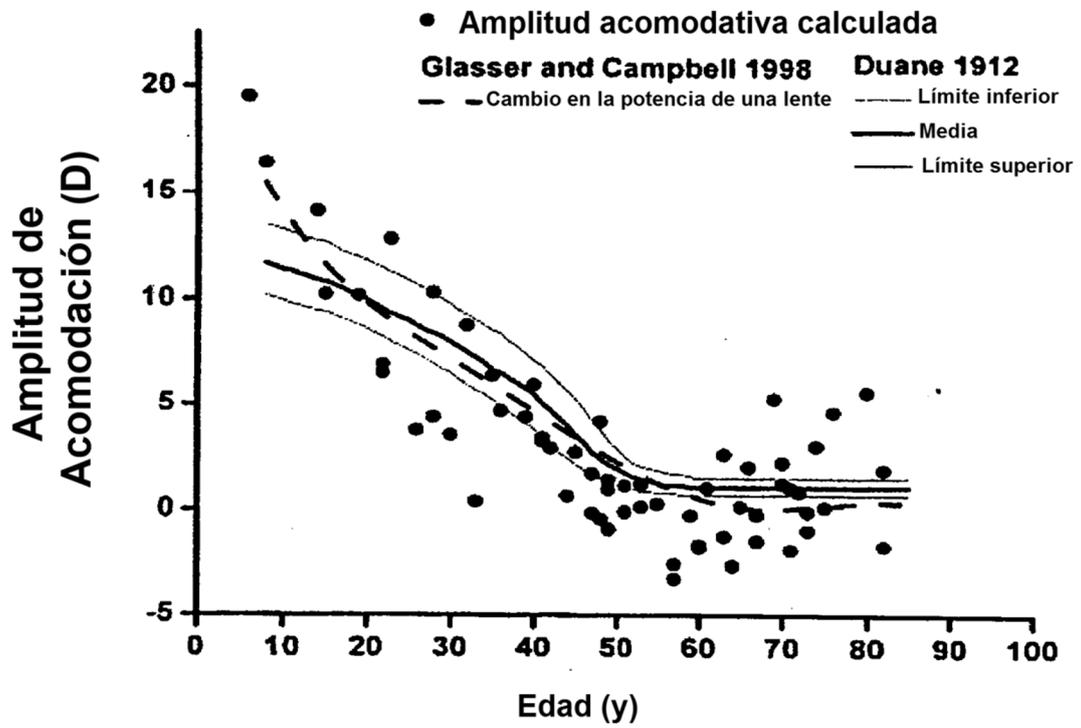


Figura 1

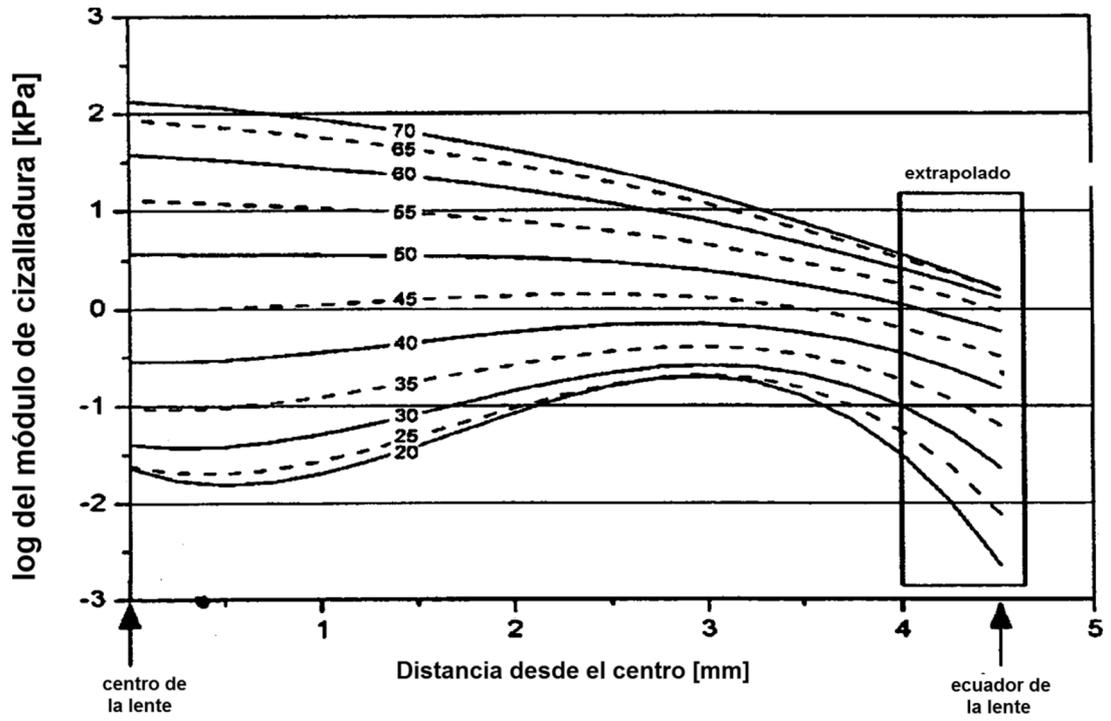


Figura 2

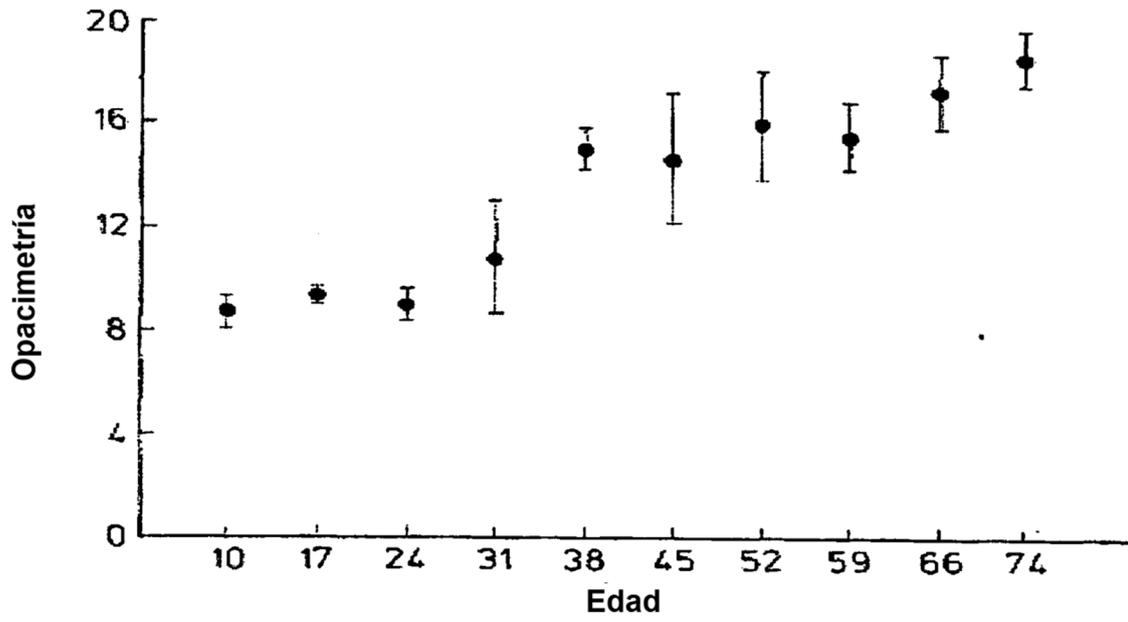


Figura 3

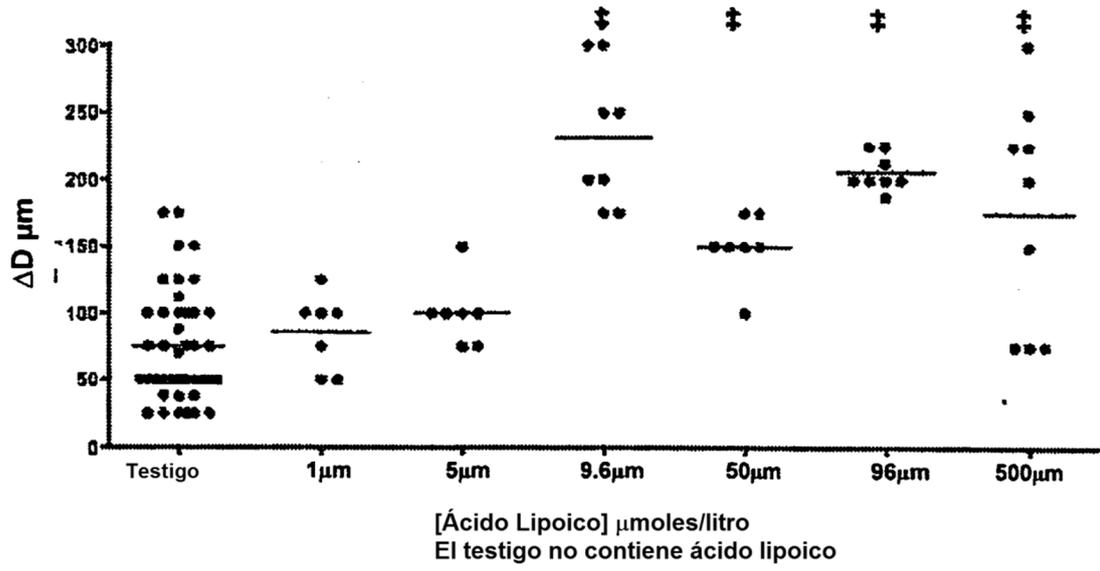


Figura 4

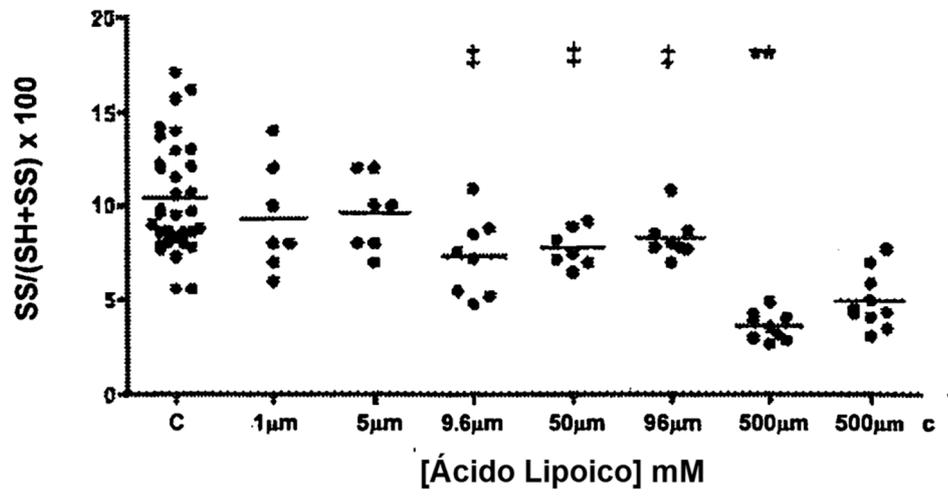


Figura 5