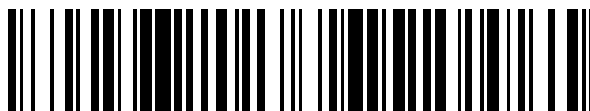


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 680**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/26** (2006.01)

**A61K 31/385** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2010 E 10790038 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2442647**

54 Título: **Compuestos y derivados de ditiol, y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**15.06.2009 US 187005 P 15.06.2009 US 187018 P**

**15.06.2009 US 187023 P 15.06.2009 US 186986 P**

**15.06.2009 US 187028 P 15.06.2009 US 187033 P**

**15.06.2009 US 187039 P 15.06.2009 US 186940 P**

**13.07.2009 US 224930 P 19.08.2009 US 235051 P**

**28.08.2009 US 237912 P 14.09.2009 US 242232 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.06.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**MIR PLAJA, Mireia**

Observaciones :

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

**ES 2 575 680 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

Compuestos y derivados de ditiol, y usos de los mismos

5 **Antecedentes de la invención**

10 [0001] A medida que envejecemos, nuestros cristalinios experimentan cambios fisiológicos que provocan que resulte más difícil enfocar objetos cercanos. Ese es el motivo por el que prácticamente todo el mundo requiere gafas para leer, incluso a edades tan tempranas como de 35 a 40 años. La capacidad del ojo para cambiar la potencia óptica, también conocida como amplitud de acomodación, se reduce significativamente con la edad. La amplitud de acomodación es de 20 dioptrías en los niños y los adultos jóvenes, aunque disminuye a 10 dioptrías antes de llegar a los 25 años de edad y a  $\leq 1$  dioptría para los 60. A la incapacidad, asociada a la edad, de enfocar objetos cercanos se le denomina presbicia. Todos nosotros desarrollaremos presbicia y necesitaremos lentes correctoras a no ser que se encuentre un tratamiento nuevo.

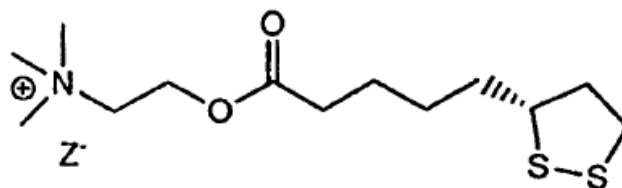
15 [0002] Tanto la presbicia como las cataratas están asociadas a la edad y pueden compartir etiologías comunes, tales como el crecimiento del cristalino, el estrés oxidativo y/o la formación de enlaces disulfuro.

20 [0003] El documento US 2009/0124683 A1 describe compuestos de mercaptano que incluyen un grupo protector fotolábil y su uso en la prevención y el tratamiento de la presbicia.

[0004] Existe una necesidad de agentes, composiciones y métodos para combatir enfermedades oculares, incluyendo la presbicia y/o cataratas.

25 **Breve sumario de la invención**

[0005] La presente invención proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:

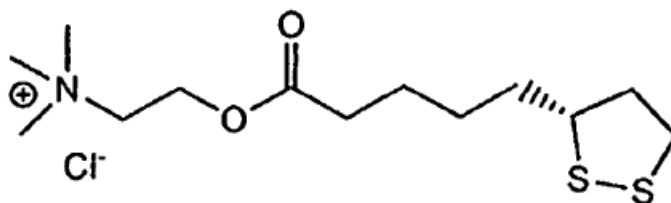


30 en donde Z<sup>-</sup> es cualquier contraión farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de la presbicia.

[0006] La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dicha composición farmacéutica se formula preferentemente para uso oftálmico.

35 [0007] Z<sup>-</sup> es preferentemente un sulfato, un metanosulfonato, un nitrato, un maleato, un acetato, un citrato, un fumarato, un tartrato, un succinato, un benzoato, un glutamato, un cloruro, un bromuro o un yoduro.

[0008] El compuesto es preferentemente

40 **Breve descripción de los dibujos**

45 [0009] La Fig. 1 representa la amplitud de acomodación en dioptrías (D) de un cristalino no tratado, en función de la edad en años. Borja, D et al. 28. *Optical Power of the Isolated Human Crystalline Lens. Invest Ophthalmol Vis Sci* 49(6):2541-8. Borja et al. calcularon la máxima amplitud de acomodación posible de cada punto de datos medido de la potencia del cristalino (n = 65). Tal como se muestra, existe una buena concordancia entre la pérdida de acomodación dependiente de la edad y la amplitud de acomodación máxima calculada a partir de la potencia del cristalino aislado.

5 [0010] La Fig. 2 muestra un gráfico de tendencia del módulo de rigidez con respecto a la posición en el cristalino y la edad. Weeber, HA et al. 2007. *Stiffness gradient in the crystalline lens. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245(9):1357-66. La línea de la parte inferior es el cristalino de 20 años de edad; la línea de la parte superior es el cristalino de 70 años de edad. El módulo se incrementa con la edad para todas las posiciones en el cristalino. Las mediciones se tomaron hasta a 4,0 mm del centro del cristalino. Las líneas están extrapoladas a un radio de 4,5 mm (diámetro del cristalino 9,0 mm).

10 [0011] La Fig. 3 representa la opacidad media (opacimetría) de un cristalino 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 se midió en 73 sujetos sanos de entre 10 y 76 años de edad sin evidencia de cataratas en lámpara de hendidura y con una agudeza visual de 20/20. Estos sujetos se clasificaron en diez grupos de edad. Este estudio se llevó a cabo usando el Opacímetro Interzeag de acuerdo con 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 lo sugerido en el manual de funcionamiento del instrumento.

15 [0012] La Fig. 4 representa un diagrama de dispersión del cambio de  $\Delta D$  (micras) en ausencia (control) y en presencia de ácido lipoico en experimentos de cultivo del órgano del cristalino. El símbolo  $\neq$  indica cambios significativamente mayores del  $\Delta D$  en comparación con controles. Los valores estadísticos son altamente significativos en  $p < 0,0001$  según la prueba t no pareada y la prueba de Kruskal Wallis, que comparaban medianas de cada conjunto de datos. El cambio relativo del módulo de elasticidad (E) se puede calcular como el valor cúbico obtenido a partir del  $\Delta D$  del control dividido por el  $\Delta D$  del cambio experimental o fraccionario de  $E = (\Delta D \text{ con} / \Delta D \text{ exp})^3$ .

20 [0013] La Fig. 5 representa un diagrama de dispersión del porcentaje de grupos SH de proteína total en enlaces disulfuro. Los grupos SH libres se alquilaron con ácido 4-acetamido-4'-maleimidilfenil-2,2'-sulfónico (c; 1  $\mu\text{M}$ ; 5  $\mu\text{M}$ ; 9,6  $\mu\text{M}$ ; 50  $\mu\text{M}$ ; 96  $\mu\text{M}$ ) ó 7-dietilamino-3-(4'-maleimidilfenil)-4-metil cumarina (500  $\mu\text{M}$ , y 500  $\mu\text{M}$  c). Tras la extracción del primer agente alquilante, los enlaces S-S se redujeron y alquilaron con fluoresceína-5-maleimida. Se usaron espectros de absorción para calcular la proteína total (A280 nm), los SH de proteína libres (A322 ó A384) y los SS de proteína (A490) usando los coeficientes de extinción apropiados. El símbolo  $\neq$  indica una diferencia estadísticamente significativa de la media con la media de control (c,  $p \leq 0,05$ ). El símbolo \*\* indica que las medias del ácido lipoico 500  $\mu\text{M}$  y el control 500  $\mu\text{M}$  fueron significativamente diferentes entre sí ( $p = 0,027$ ).

## Descripción detallada de la invención

### I. Definiciones

35 [0014] Las abreviaturas usadas en la presente tienen su significado convencional dentro de las técnicas químicas y biológicas. Las estructuras y fórmulas químicas que se exponen en el presente documento se construyen de acuerdo con las reglas convencionales de la valencia química conocidas en las técnicas químicas.

40 [0015] Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o enlaces dobles; el alcance de la presente invención abarca los racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos, e isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención no incluyen aquellos de los que se sabe en la técnica que son demasiado inestables en cuanto a su síntesis y/o aislamiento.

45 [0016] Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos se pueden radiomarcarse con isótopos radioactivos, tales como por ejemplo tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ), o carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Todas las variantes isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, están incluidas en el alcance de la presente invención.

50 [0017] Cualesquiera valores numéricos mencionados en la presente incluyen todos los valores desde el valor inferior al valor superior en incrementos de cualquier grado de precisión medible. Por ejemplo, si el valor de una variable tal como edad, cantidad, tiempo, incremento/decremento porcentual es de 1 a 90, específicamente de 20 a 80, y más específicamente de 30 a 70, en esta memoria descriptiva se pretende la enumeración expresa de valores tales como de 15 a 85, de 22 a 68, de 43 a 51, de 30,3 a 32, etcétera. En otras palabras, todas las posibles combinaciones de valores numéricos entre el valor más bajo y el valor más alto enumerados deben considerarse como mencionadas expresamente en esta solicitud de una manera similar.

### II. Compuestos

60 [0018] Se proporcionan agentes, y composiciones que pueden prevenir, reducir, revertir, y/o ralentizar la velocidad de crecimiento del cristalino, el daño oxidativo, y/o la formación de enlaces disulfuro. Estos agentes y composiciones

pueden prevenir o tratar eficazmente la presbicia y/o cataratas. En una realización, los agentes, y las composiciones están destinados a usarse en el tratamiento de la presbicia.

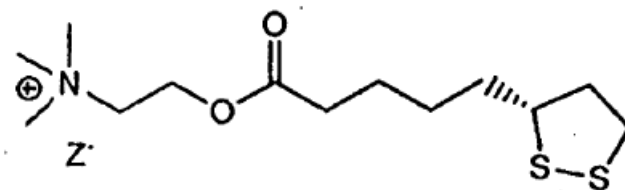
#### A. Compuestos de la presente invención

5

[0019] Los agentes descritos en la presente son compuestos de ditiol. Estos compuestos de ditiol contienen exactamente dos átomos de azufre.

10

[0020] El compuesto según la presente invención es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:

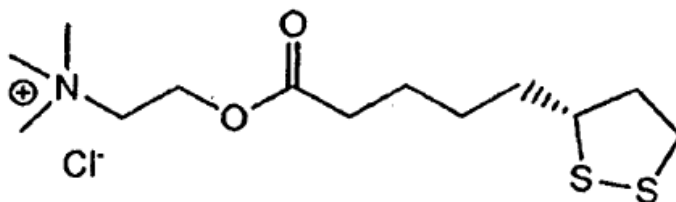


en donde Z- es cualquier contraión farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de la presbicia.

15

[0021] Z- es preferentemente un sulfato, un metanosulfato, un nitrato, un maleato, un acetato, un citrato, un fumarato, un tartrato, un succinato, un benzoato, un glutamato, un cloruro, un bromuro o un yoduro.

[0022] El compuesto es preferentemente



20

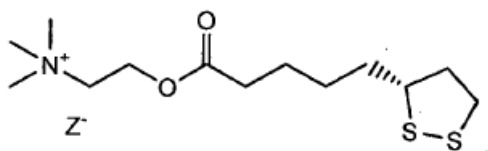
[0023] El compuesto según la invención contiene ácido lipoico (ácido 5-(1,2-ditioan-3-il)pentanoico), a saber ácido alfa lipoico.

25

[0024] Sin pretender fijar límites teóricos, se cree que el ácido lipoico o sus derivados, puede regular en sentido ascendente las vías antioxidantes (por ejemplo, tioredoxina). Es clave para esta regulación ascendente el elemento de respuesta-Nrf2. Véase Li, X., Liu, Z., et al. 2008. *Lipoamide protects retinal pigment epithelial cells from oxidative stress and mitochondrial dysfunction. Free Radic. Biol. Med.* 44(7): 1465-1474. Esto sugiere que el mecanismo de acción para el ácido lipoico incluye no solamente sus propiedades antioxidantes, sino también una regulación ascendente de otras enzimas.

30

[0025] El compuesto según la presente invención contiene un sustituyente de colina en fijación con éster con la estructura de ácido lipoico que se expone a continuación. La estructura incluye un contraión, en donde el contraión es cualquier contraión farmacéuticamente aceptable con capacidad de formar una sal con el lipoato de colina:



35

#### B. Sales

40

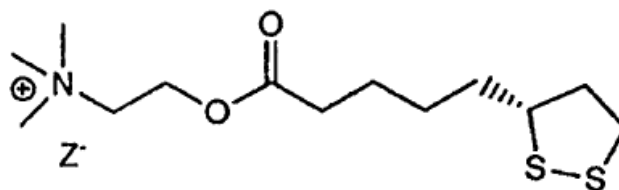
[0026] Los compuestos que se describen en la presente también se pueden proporcionar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente atóxicos, en función de los sustituyentes particulares que se encuentren en los compuestos que se describen en la presente. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de base haciendo entrar en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, o bien neta o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de bases, farmacéuticamente aceptables, incluyen sal

de sodio, de potasio, de calcio, de amonio, amínica orgánica, o de magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácidos haciendo entrar en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, o bien en forma neta o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables, incluyen aquellas obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenfosfórico, dihidrogenfosfórico, sulfúrico, monohidrogensulfúrico, yodhídrico o fosforoso, así como las sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos relativamente atóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, benzenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, oxálico, metanosulfónico. Se incluyen también sales de aminoácidos, tales como arginato, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galactunónico (véase, por ejemplo, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19).

[0027] Así, los compuestos de la presente invención pueden existir como sales, tales como con ácidos farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye sales de tipo mencionado. Ejemplos de dichas sales incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos (por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos, o mezclas de los mismos incluyendo mezclas racémicas), succinatos, benzoatos, y sales con aminoácidos tales como ácido glutámico. Estas sales se pueden preparar mediante métodos conocidos por aquellos versados en la materia.

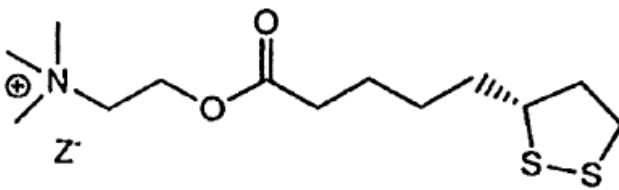
### III. Uso

[0028] El compuesto según la presente invención, que tiene la estructura:



en donde Z- es cualquier contraión farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está destinado a usarse en el tratamiento de la presbicia.

[0029] Se proporciona también una composición farmacéutica según la presente invención, que comprende el compuesto que tiene la estructura:



en donde Z- es cualquier contraión farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0030] Los agentes que se describen en la presente se pueden utilizar en un método que incluye la etapa de proporcionar un agente activo a una célula, o bien in vitro o bien in vivo.

[0031] Los agentes activos que se describen en la presente se pueden utilizar en un método para tratar o prevenir daño de oxidación en células. Dicho método incluye la etapa de administrar una composición farmacéutica que comprende un agente activo a una célula, o bien in vitro o bien in vivo.

[0032] Tal como se ha mencionado anteriormente, los agentes se pueden aportar a células in vitro o in vivo. En una realización, las células están in vivo. En cualquiera de los casos, las células pueden ser células oculares, por ejemplo, células del cristalino. En una realización, el agente se aporta a una lente, o bien in vitro o bien in vivo. Puesto que el daño oxidativo se ha visto implicado en otros trastornos, incluyendo, cáncer, los agentes pueden resultar útiles para su administración a cualquier tipo de célula que presente daño oxidativo o que tenga tendencia al mismo.

[0033] En una realización, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente están destinadas a usarse en un método para tratar enfermedades oculares. Las enfermedades oculares ejemplificativas incluyen, aunque sin carácter

limitativo: presbicia, cataratas, degeneración macular (incluyendo degeneración macular asociada a la edad), retinopatías (incluyendo retinopatía diabética), glaucoma, e inflamaciones oculares. En una realización, la enfermedad ocular a tratar es cataratas. En otra realización, la enfermedad ocular a tratar es la presbicia.

5 **[0034]** Preferentemente se usa una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que tiene la capacidad de prevenir, reducir, revertir y/o ralentizar la velocidad del daño oxidativo. Para aplicaciones oftálmicas la cantidad terapéuticamente eficaz se puede determinar midiendo variables clínicas entre las que se incluyen la elasticidad, la rigidez, la viscosidad, la densidad o la opacidad de un cristalino.

10 **[0035]** La elasticidad del cristalino se reduce con la edad y es un factor diagnóstico y causante principal para la presbicia. La elasticidad del cristalino se puede medir como amplitud de acomodación 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 menor sea el valor de D, menos elástico será el cristalino. Los agentes descritos en la presente pueden reducir y/o mantener D a un valor que es mayor que el valor de D que presenta un cristalino no tratado de aproximadamente la misma edad. En otras palabras, los agentes pueden mantener la amplitud de acomodación "por encima de la línea" representada en la Fig. 1 (la línea continua es la amplitud de acomodación media). En una realización, D se incrementa y/o mantiene a un valor de aproximadamente un 2, un 5, un 7, un 10, un 15, un 25, un 50, un 100, un 150 ó un 200 por ciento por encima de la línea. Sin embargo, puesto que los cristalinios individuales pueden diferir con respecto a los valores medios, otra realización proporciona cualquier incremento de la amplitud de acomodación, mantenimiento de la amplitud de acomodación o reducción de la velocidad de disminución de la amplitud de acomodación (es decir, reducción de la velocidad de disminución en dioptrías) para un cristalino individual en comparación con la amplitud de acomodación del mismo cristalino antes del tratamiento. Por consiguiente, en otra realización, los compuestos según la invención proporcionan un incremento de la amplitud de acomodación de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 8 dioptrías, o por lo menos 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 el mismo cristalino antes del tratamiento.

20 **[0036]** La elasticidad del cristalino también puede medirse por medio de la unidad de elasticidad E. Cuanto mayor sea el valor de E, menos elástico será 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 descritos en la presente pueden reducir y/o mantener E a un valor que es menor que el valor de E que presenta un cristalino no tratado de aproximadamente la misma edad. En otras palabras, los agentes pueden mantener la elasticidad del cristalino "por debajo de la línea" representada en la Fig. 2. En una realización, E se reduce y/o mantiene a un valor de aproximadamente un 2, un 5, un 7, un 10, un 15, un 25, un 50, un 100, un 150 ó un 200 por ciento por debajo de la línea. Sin embargo, puesto que los cristalinios individuales pueden diferir con respecto a los valores medios, otra realización proporciona cualquier incremento de elasticidad, mantenimiento de elasticidad o reducción de la velocidad de disminución de la elasticidad (es decir, reducción de la velocidad de incremento del valor de E) para un cristalino individual en comparación con la elasticidad del mismo cristalino antes del tratamiento.

30 **[0037]** La eficacia terapéutica también se puede medir en términos de opacidad del cristalino. La opacidad del cristalino aumenta con la edad y es un factor diagnóstico y causante principal para las cataratas. 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 descritos en la presente pueden reducir y/o mantener la opacidad a 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 la opacidad del cristalino "por debajo de la línea" representada en la Fig. 3. En una realización, la elasticidad del cristalino se reduce y/o mantiene a un valor de aproximadamente un 2, un 5, un 7, un 10, un 15, un 25, un 50, un 100, un 150 ó un 200 por ciento por debajo de la línea. Sin embargo, puesto que los cristalinios individuales pueden diferir 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.

40 **[0038]** La eficacia terapéutica también se puede medir como una reducción de la velocidad de la proliferación celular, particularmente la proliferación de células epiteliales del cristalino. Así, en algunas realizaciones, la eficacia terapéutica se puede medir por el efecto citostático.

55 **[0039]** El agente activo se puede administrar en forma de un racemato o de un enantiómero. Los métodos de síntesis para producir un racemato pueden ser menos caros que procesos estereo-específicos que incluyen etapas de aislamiento/purificación. Por otro lado, la administración de un único enantiómero puede reducir la cantidad terapéuticamente eficaz, consiguiéndose así que disminuyan los efectos de la toxicidad.

60 **[0040]** Los agentes que se describen en la presente son preferentemente agentes reductores. Por ejemplo, los agentes pueden poseer un potencial redox  $E_0$  (V) de aproximadamente -0,01 a aproximadamente -1,0, de aproximadamente -0,1 a aproximadamente -0,5, de aproximadamente -0,2 a aproximadamente -0,4, o aproximadamente -0,3. Los agentes que se describen en la presente tienen preferentemente un perfil de toxicidad aceptable, por ejemplo, una dosis letal

mediana (LD<sub>50</sub>) de por lo menos 10 µM, por lo menos 20 µM, por lo menos 40 µM, o por lo menos 1 mM. La toxicidad se puede evaluar mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, viabilidad de células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC, primer pase) usando el ensayo MultiTox-Fluor (Promega), o el ensayo Live/Dead® (Invitrogen). Evidentemente, los agentes seleccionados como agentes farmacéuticos para el tratamiento de la presbicia deberían presentar tanto una eficacia antioxidante (poder de reducción) así como un perfil de seguridad deseable (baja toxicidad). Por consiguiente, se proporciona un método de cribado por el cual compuestos de ditiol se someten a prueba en relación con el poder de reducción y/o la toxicidad. Se describe también un método que incluye el cribado de compuestos de ditiol en cuanto a su capacidad de aumentar la elasticidad del cristalino o bien *in vitro* o bien *in vivo*.

**[0041]** Los agentes descritos en la presente tienen preferentemente una permeabilidad de membrana favorable, específicamente una permeabilidad corneal. La penetración corneal se puede medir a través de métodos conocidos en la materia, tales como, por ejemplo, aquellos dados a conocer en Kim. et al. (2005) "Aqueous penetration and biological activity of moxifloxacin 0,5% ophthalmic solution and gatifloxacin 0,3% solution in cataract surgery patients" *Ophthalmology* 112(11):1992-96. En una realización, el agente entra en las células epiteliales del cristalino utilizando un mecanismo de transporte de origen natural. Por ejemplo, el ácido lipoico entra en las células del cristalino por medio de simportadores y antiportadores de membrana plasmática específicos. Al usar ácido lipoico, se puede utilizar un mecanismo de transporte de origen natural para aportar los agentes a las células del cristalino.

**[0042]** El ácido lipoico se origina de forma natural en el tejido ocular. En general, una cantidad terapéuticamente eficaz del agente administrado exógenamente es normalmente, al menos, de forma aproximada 1 ó 2 órdenes de magnitud mayor que el nivel natural del agente. En una realización, el ácido lipoico se administra en una cantidad de dosis de hasta aproximadamente 1 mM. En una realización, la cantidad de dosis de ácido lipoico es aproximadamente 1 µM hasta 1 mM, de forma preferente de aproximadamente 0,25 mM a aproximadamente 0,75 mM, o aproximadamente 0,5 mM. En otra realización, la cantidad de dosis de ácido lipoico no es mayor de 0,5 mM, 250 µM, 100 µM, 50 µM, 20 µM, ó 10 µM. La cantidad de la dosis dependerá de la vía de administración así como de la edad y de la condición del paciente. De manera similar, la frecuencia de dosificación dependerá de factores similares que pueden ser determinados por aquellos con conocimientos habituales en la materia.

**[0043]** La eficacia ha sido demostrada *in vitro* para una dosificación ejemplificativa específica. La Fig. 2 muestra que la inelasticidad aumenta en un factor de casi 20 durante el periodo crítico que va desde los 40 hasta los 55 años de edad. A partir de datos actuales, una dosis de 10 µM puede reducir la inelasticidad en más de un 95% dentro de un elemento de volumen milimétrico (vóxel). La extrapolación de estos resultados a un elemento de volumen en el cristalino humano sugiere que usando esta dosis de tratamiento sobre una persona de 55 años de edad con un valor de partida del módulo del cristalino de 10 kPA (véase la Fig. 2), el mismo podría reducirse después del tratamiento a un valor de aproximadamente 0,5 kPA (lo cual se corresponde entonces con un valor observado típicamente con una persona de 40 años de edad). La Fig. 1 permite una conversión de estos valores de módulo a amplitud óptica: la amplitud de acomodación se reduce normalmente a casi 0 por encima de los 55 años de edad, mientras que una persona de entre 40 y 45 años sigue presentando aproximadamente entre 4 y 5 dioptrías de acomodación.

**[0044]** Pueden aplicarse métodos preventivos a pacientes de cualquier edad. Pueden aplicarse métodos terapéuticos a pacientes de cualquier edad, particularmente pacientes que tengan una edad de por lo menos 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 52, 55, 57, 60, 70, 75 u 80 años.

#### IV. Composiciones farmacéuticas

**[0045]** Una composición farmacéutica según la invención incluye un agente tal como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente, se refiere a excipientes farmacéuticos, por ejemplo, sustancias de vehículo orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente, fisiológicamente, aceptables, adecuadas para aplicación enteral o parenteral que no reaccionen de manera perjudicial con el agente activo. Los vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables incluyen agua, soluciones salinas (tales como solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas, y carbohidratos, tales como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetil celulosa, y polivinil pirrolidina. Dichas preparaciones se pueden esterilizar y, si se desea, se pueden mezclar con agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, sustancias colorantes y/o sustancias aromáticas que no reaccionen de forma perjudicial con los compuestos de la invención.

**[0046]** La composición farmacéutica también puede contener uno o más excipientes tal como es bien sabido en la técnica de la formulación farmacéutica. En una realización, la composición farmacéutica se formula para uso oftálmico. Es decir, el vehículo farmacéuticamente aceptable y/u otros excipientes se seleccionan de manera que sean compatibles con el uso oftálmico, y adecuados para este último. Dichos vehículos y excipientes son bien conocidos en la técnica. Los excipientes también se pueden seleccionar y/o formular para mejorar la solubilidad del compuesto. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede incluir uno o más de emulsionantes, tampones, sales, conservantes, lubricantes, polímeros, disolventes y otros excipientes conocidos para formulaciones farmacéuticas oftálmicas. En una

realización, la composición farmacéutica incluye un emulsionante y un vehículo tamponado, tal como Polisorbato 80 en HBSS (Solución Salina Balanceada de Hank).

5 **[0047]** En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o en combinación (por ejemplo, en formulación) con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 **[0048]** Los compuestos descritos en la presente se pueden formular para obtener cualquier sistema de administración conocido en la técnica, por ejemplo de administración por liberación inmediata o sostenida; administración sistémica, ocular o localizada; administración tópica o por inyección; sistemas de administración de profármacos o confinados (*caged*), por ejemplo, confinamientos (*caged*) de cumarina (tal como se describe, por ejemplo, en la solicitud US 12/267.260 en tramitación con la presente).

15 **[0049]** Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua/propilenglicol. Pueden prepararse soluciones acuosas adecuadas para el uso oral disolviendo el componente activo en agua y adicionando, según se desee, colorantes, aromatizantes, estabilizantes, y agentes espesantes adecuados. Pueden realizarse suspensiones acuosas adecuadas para el uso oral dispersando el componente activo finamente dividido, en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetil celulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos. Se incluyen también  
20 preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, un poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para su administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromatizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, y agentes solubilizantes.

25 **[0050]** Algunos compuestos pueden presentar una solubilidad limitada en agua y, por lo tanto, pueden requerir un surfactante u otro co-disolvente apropiado en la composición. Dichos co-disolventes incluyen: Polisorbato 20, 60 y 80; Pluronic F-68, F-84, y P-103; ciclodextrina; y aceite de ricino de polioxil 35. Dichos co-disolventes se utilizan típicamente en un nivel entre aproximadamente un 0,01% y aproximadamente un 2% en peso.

30 **[0051]** Puede ser deseable una viscosidad mayor que la correspondiente de soluciones acuosas simples, para reducir la variabilidad en la dispensación de las formulaciones, para reducir la separación física de componentes de una suspensión o emulsión de formulación, y/o mejorar de otra manera la formulación. Dichos agentes desarrolladores de viscosidad incluyen, por ejemplo, alcohol polivinílico, polivinil pirrolidona, metil celulosa, hidroxil propil metilcelulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxil propil celulosa, sulfato de condroitina y sus sales, ácido hialurónico y sus sales, y combinaciones de los anteriores. Dichos agentes se utilizan típicamente en un nivel entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 2% en peso.  
35

40 **[0052]** Las composiciones de la presente invención pueden incluir además componentes para proporcionar liberación sostenida y/o confort. Dichos componentes incluyen polímeros mucomiméticos aniónicos, de alto peso molecular, polisacáridos gelificantes y sustratos de vehículo finamente divididos para fármacos, tal como es sabido en la técnica.

45 **[0053]** Los compuestos se pueden administrar a un cristalino mediante cualquier vía de administración incluyendo las vías tópica, subtenoniana, subconjuntival, intracamerular, intravítrea, o iontoforética. En una realización, el agente se puede administrar tópicamente, por ejemplo, mediante una gota en el ojo, gel, pomada, o un ungüento. En otra realización, el compuesto se puede administrar a través de un sistema de administración aguda, por ejemplo, usando nanotubos, una inyección local, una micro-inyección, una deposición escleral o por jeringa, o ultrasonidos.

50 **[0054]** Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente invención incluyen composiciones en las que el ingrediente activo está contenido en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, en una cantidad eficaz para alcanzar su finalidad pretendida. La cantidad concreta eficaz para una aplicación particular dependerá, entre otros factores, de la afección que se esté tratando.

#### A. Cantidades de las dosis

55 **[0055]** En una realización, el agente activo está presente en la composición farmacéutica en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 10% en peso, más específicamente entre aproximadamente el 0,25% y aproximadamente el 10%, entre aproximadamente el 0,5% y aproximadamente el 10%, entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 8%, entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 7%, entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 5%, entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 7%, o aproximadamente el 5%. En otra  
60 realización, el agente activo está presente en la composición farmacéutica en una cantidad desde aproximadamente 1  $\mu$ M hasta 1 mM, preferentemente desde aproximadamente 0,25 mM a aproximadamente 0,75 mM, o aproximadamente 0,5 mM.



5 [0056] En algunas realizaciones, se requiere una dosis relativamente baja. Una de estas circunstancias puede ser una composición preventiva en la que el objetivo es prevenir el daño oxidativo, más que revertirlo. Otra circunstancia puede ser una dosis de carga o inicial que se titularía en sentido ascendente de acuerdo con la sensibilidad del sujeto y los objetivos del tratamiento. En alguna realización, el agente activo está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 5%, entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 3%, entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 1%, entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 3%. En algunas realizaciones, el agente activo está presente en una cantidad inferior a aproximadamente 250  $\mu\text{M}$ , entre aproximadamente 5  $\mu\text{M}$  y aproximadamente 250  $\mu\text{M}$ , o entre aproximadamente 10  $\mu\text{M}$  y aproximadamente 100  $\mu\text{M}$ .

10 [0057] La dosificación y frecuencia (monodosis o dosis múltiples) del compuesto administrado pueden variar en función de una variedad de factores, incluyendo la vía de administración; el tamaño, la edad, el sexo, la salud, el peso corporal, el índice de masa corporal, y la dieta del destinatario; la naturaleza y el alcance de los síntomas de la enfermedad que se esté tratando; la presencia de otras enfermedades u otros problemas asociados a la salud; el tipo de tratamiento simultáneo; y complicaciones por cualquier enfermedad o régimen de tratamiento. En combinación con los compuestos de la invención pueden utilizarse otros regímenes o agentes terapéuticos.

15 [0058] Las cantidades terapéuticamente eficaces para su uso en humanos se pueden determinar a partir de modelos animales. Por ejemplo, puede formularse una dosis para humanos con el fin de alcanzar una concentración que se ha observado que es eficaz en animales. La dosificación en humanos se puede ajustar monitorizando la presbicia en el sujeto humano y ajustando la dosificación en sentido ascendente o descendente, según se ha descrito anteriormente.

20 [0059] Las dosificaciones se pueden variar en función de los requisitos del sujeto y del compuesto que se esté utilizando. La dosis administrada a un sujeto, en el contexto de la presente invención, debería ser suficiente para obtener una respuesta terapéutica beneficiosa en el sujeto a lo largo del tiempo. La magnitud de la dosis también se determinará por la existencia, la naturaleza, y el alcance de cualesquiera efectos secundarios adversos. En general, el tratamiento se inicia con dosificaciones de menor magnitud, que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. Después de esto, la dosificación se incrementa en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo según las circunstancias. Las cantidades y los intervalos de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles del compuesto administrado que sean eficaces para la indicación clínica particular que se esté tratando. Esto proporcionará un régimen terapéutico que será proporcional a la seguridad del estado patológico de sujeto.

25 [0060] La relación entre la toxicidad y el efecto terapéutico para un compuesto particular es su índice terapéutico y se puede expresar como la relación entre  $\text{LD}_{50}$  (la cantidad de compuesto letal en el 50% de la población) y  $\text{ED}_{50}$  (la cantidad de compuesto eficaz en el 50% de la población). Se prefieren los compuestos que presentan índices terapéuticos elevados. En la formulación de una variedad de dosificaciones para su uso en humanos pueden utilizarse datos de índices terapéuticos obtenidos a partir de ensayos de cultivos celulares y/o estudios animales. La dosificación de dichos compuestos preferentemente se sitúa dentro de un intervalo de concentraciones plasmáticas que incluyen la  $\text{ED}_{50}$  con toxicidad reducida o inexistente. La dosificación puede variar dentro de este intervalo en función de la forma de dosificación utilizada y de la vía de administración usada. Véase, por ejemplo, Fingl et al., en: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, Ch.I, p. 1, 1975. La formulación, la vía de administración y la dosificación exactas pueden ser seleccionadas por el médico individual teniendo en cuenta la afección del paciente y el método particular en el cual se use el compuesto.

#### 45 B. Co-administración de agentes activos adicionales

[0061] Los compuestos descritos en la presente se pueden utilizar en combinación mutua, con otros agentes activos de los que se sepa que son útiles en enfermedades oculares, 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 podrían incluir uno o más aminoácidos o colina para potenciar la eficacia del agente activo. Las combinaciones pueden ser ventajosas, por ejemplo, en la reducción de la degradación metabólica.

50 [0062] El término "co-administrar" significa administrar más de un agente activo, de tal manera que la duración del efecto fisiológico de un agente activo se solape con el efecto fisiológico de un segundo agente activo. En algunas realizaciones, la co-administración incluye administrar un agente activo antes de 0,5; 1; 2; 4; 6; 8; 10; 12; 16; 20; ó 24 horas de un segundo agente activo. La co-administración incluye administrar dos agentes activos simultáneamente, de forma aproximada simultáneamente (por ejemplo, menos de aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, ó 30 minutos entre sí), o secuencialmente en cualquier orden. En algunas realizaciones, la co-administración se puede lograr por co-formulación, es decir, preparando una única composición farmacéutica que incluye los dos agentes activos. En otras realizaciones, los agentes activos se pueden formular por separado. En la presente invención, el agente activo y/o adyuvante se conjugan entre sí.

60 [0063] Sin plantear límites teóricos, se cree que la administración de ácido lipoico y colina puede resultar particularmente ventajosa en la forma conjugada según se reivindica. El compuesto conjugado se puede aplicar a la córnea, y la penetración se logra debido a la naturaleza bi-fásica (hidrosoluble y liposoluble) y el compuesto conjugado.

A medida que el conjugado pasa a través de la córnea, esterasas que están presentes de forma natural (enzimas) separan el ácido lipoico de la colina. El ácido lipoico (en este momento un pro-fármaco) en la forma acuosa baña el cristalino y entra en las células epiteliales del cristalino (debido a bajo peso molecular y al tamaño), y allí se reduce por medio de una cualquiera de varias óxido-reductasas (enzimas tales como tioredoxina y tioltransferasa) para formar ácido dihidrolipoico. En este momento el ácido dihidrolipoico tiene dos átomos de hidrógeno adicionales para donar a un complejo de disulfuro (por ejemplo, proteína disulfuro PSSP), separando los dos átomos de azufre en moléculas de sulfhidrilo (por ejemplo, residuos de cisteína en proteínas PSH con grupos SH libres), rompiendo así los entrecruzamientos proteicos inter-citosol. La rotura de estos entrecruzamientos es lo que reduce la rigidez del cristalino. Una vez que se ha producido la donación de los átomos hidrógeno al átomo de azufre, el ácido dihidrolipoico se convierte en ácido lipoico y está disponible para su reciclaje en la célula con el fin de convertirse en ácido dihidrolipoico o transformarse en un subproducto degradado natural tiolactona y ser excretado.

### C. Co-administración con una fuente de energía bioquímica

[0064] En una realización, uno de los compuestos descritos en la presente se co-administra con una fuente de energía bioquímica. Una fuente de energía bioquímica facilita la reducción al participar como intermediario de rutas metabólicas de energía, particularmente la ruta metabólica de la glucosa. Intermediarios ejemplificativos de esta ruta han sido presentados, por ejemplo, por Zwingmann, C. et al. 2001. *<sup>13</sup>C Isotopomer Analysis of Glucose and Alanine Metabolism Reveals Cytosolic Pyruvate Compartmentation as Part of Energy Metabolism in Astrocytes*. GLIA 34:200-212. Las fuentes ejemplificativas de energía bioquímica incluyen, por ejemplo, glucosa o una fracción de la misma (por ejemplo, glucosa-6-fosfato (G6P)), piruvato (por ejemplo, piruvato de etilo), NADPH, lactato o un derivado del mismo. Se puede preferir el G6P con respecto a la glucosa puesto que una formulación que incluya glucosa puede beneficiarse además de la adición de conservantes. En una realización, la fuente de energía bioquímica es un intermediario en una ruta metabólica citosólica. Los intermediarios ejemplificativos de rutas citosólicas incluyen, por ejemplo, glucosa, piruvato, lactato, alanina, glutamato, y 2-oxoglutarato. En otra realización, la fuente de energía bioquímica es un intermediario en una ruta metabólica mitocondrial. Los intermediarios ejemplificativos de rutas mitocondriales incluyen, por ejemplo, piruvato, intermediarios del ciclo de TCA, 2-oxoglutarato, glutamato, y glutamina. En una realización, la fuente de energía bioquímica es un compuesto piruvato (por ejemplo, piruvato de etilo). En otra realización, la fuente de energía bioquímica es alanina.

[0065] En una realización, el agente se co-administra con glucosa-6-fosfato (G6P), NADPH, o glucosa. En una realización, el agente se activa por una energía química endógena, por ejemplo, glucosa endógena. Por ejemplo, la glucosa endógena puede activar el ácido lipoico en ácido dihidrolipoico (DHLLA).

### Ejemplos

#### Ejemplo 1: estudios de eficacia *in vitro*

[0066] Aumento de la elasticidad: se incubaron parejas de cristalinos de ratón en medio 200 suplementado con un antibiótico, un antifúngico, en presencia o ausencia de ácido lipoico (concentraciones comprendidas entre 0,5  $\mu$ M y 500  $\mu$ M) durante entre 8 y 15 horas. Cada uno de los cristalinos se sacó del medio, se pesó, y se fotografió a escala micrométrica. Un cubreobjetos de peso conocido ( $0,17899 \pm 0,00200$  g) se colocó sobre el cristalino, y el cristalino se fotografió nuevamente a escala micrométrica. Se determinó el diámetro de cada cristalino con y sin el cubreobjetos a partir de las fotografías. Se calculó el cambio del diámetro del cristalino producido por la fuerza (cubreobjetos)  $\Delta D = (D_{\text{con cubreobjetos}} - D_{\text{sin cubreobjetos}})$ . Los resultados (Fig. 4, †) indican que el ácido lipoico a concentraciones  $\geq 9,6 \mu\text{M}$  provocó un aumento estadísticamente significativo del  $\Delta D$ ,  $p < 0,0001$ .

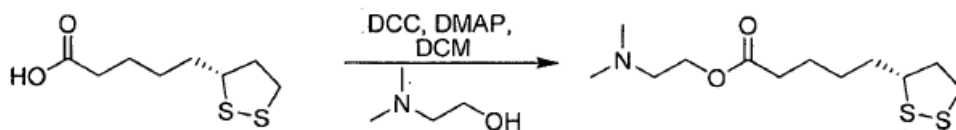
[0067] Disminución de los enlaces disulfuro. El ácido lipoico a concentraciones  $\geq 9,6 \mu\text{M}$  provocó una disminución estadísticamente significativa de disulfuros de proteínas en los cristalinos de ratones en los que se produjo un aumento significativo del  $\Delta D$  (Fig. 4). Se homogeneizaron cristalinos de ratón en un tampón desnaturante que contenía un agente alquilante fluorescente, para modificar los grupos SH libres. Después de retirar el agente alquilante, los homogeneizados se redujeron y alquilaron con un agente alquilante fluorescente diferente. Se usaron espectros de absorción de las proteínas modificadas para calcular grupos SH de proteína libres y SS de proteína. Los resultados se muestran en la Fig. 5.

#### Ejemplo 2: síntesis de éster de colina del ácido lipoico

[0068] Se preparó éster de colina de ácido lipoico de acuerdo con la siguiente ruta de síntesis.

#### Etapa 1:

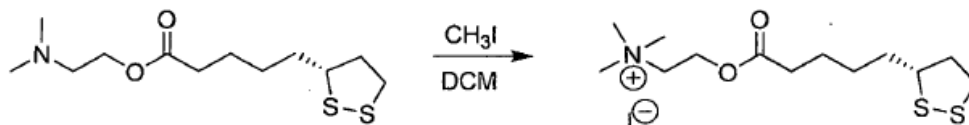
[0069]



5 [0070] (R)-2-(dimetilamino)etil-5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoato. Una solución de DCC (11 g, 53 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (20 ml) se adicionó con agitación durante entre 10 y 20 minutos a una solución fría (0°C) de ácido R-lipoico (10,0 g, 48,5 mmol), N,N-dimeteletanolamina (14,5 ml, 145 mmol, 3 eq.), y DMAP (600 mg, 4,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (50 ml). Tras la completar la adición, se eliminó el baño frío, después de 18 horas a temperatura ambiente, todos los volátiles se extrajeron a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna flash (SiO<sub>2</sub>, MeOH 2% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionando el producto deseado en forma de un aceite amarillo claro (10,6 g; 79%). Todos los datos concordaban con valores publicados en la bibliografía. (Véase Courvoisier C. et al. 2006. *Synthesis and effects of 3-methylthiopropionyl thioesters of lipoic acid, methional metabolite mimics. Bioorganic Chemistry* 34(1):49-58).

Etapa 2:

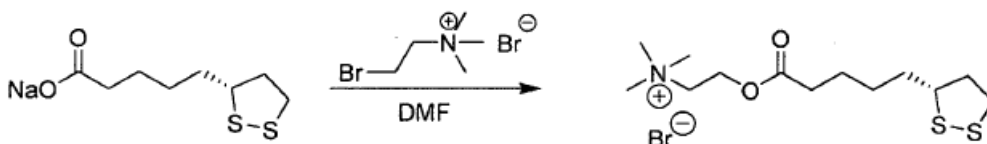
15 [0071]



20 [0072] Yoduro de (R)-2-(5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoiloxi)-N,N,N-(trimetil)etilamonio. Se adicionó yoduro de metilo (0,55 ml; 9,0 mmol) a una solución de la amina (2,5 g; 9,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (20 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante la noche y se vertió lentamente en éter dietílico (250 ml) con agitación vigorosa. La sal de colina se aisló por filtración en forma de un sólido amarillo, pálido, y de flujo libre (3,7 g; 98%).

Ejemplo 2b: vía de síntesis de un solo paso

25 [0073]



Ejemplo 3: formulación de gotas oftálmicas de éster de colina del ácido lipoico

30

[0074] Se preparó la siguiente formulación de gotas oftálmicas utilizando, como agente activo, éster de colina de ácido lipoico.

Fórmula A

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

35

Fórmula B

Ingrediente	% Concentración en peso	Finalidad
Éster de colina de ácido lipoico	5,0	Agente activo
Alanina	0,5	Estabilizante
Fosfato sódico monobásico monohidrato, USP	0,269	Tampón
Fosfato sódico dibásico anhidro, USP	0,433	Tampón

## ES 2 575 680 T3

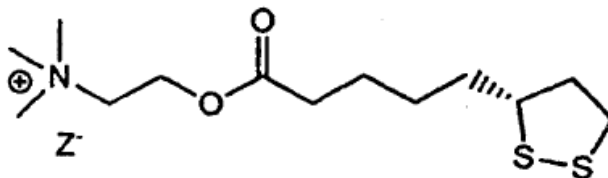
<b>Ingrediente</b>	<b>% Concentración en peso</b>	<b>Finalidad</b>
Cloruro de sodio	0,5	Agente de tonicidad
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), USP	0,2	Agente de viscosidad
Agua apirógena, desionizada	hasta 100 ml	Disolvente

**[0075]** La formulación de gotas oftálmicas tiene un pH de 7,0.

5 **[0076]** La formulación farmacéutica se puede diluir en 100 ml de agua filtrada (por ejemplo, filtro de jeringa Millex (0,45 micras, 33 mm). La composición farmacéutica se puede envasar para administración multi-dosis, por ejemplo, botella para gotas de 2 a 7 ml (por ejemplo, 5 ml) con tapón cuentagotas de rosca.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:

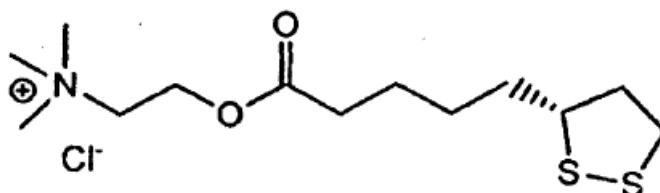


5

en donde Z<sup>-</sup> es cualquier contraión farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de la presbicia.

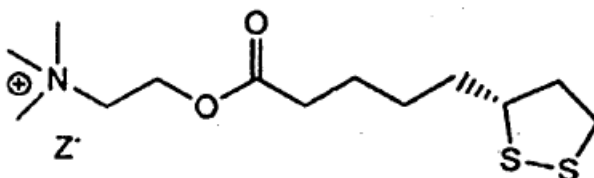
2. Compuesto para uso de la reivindicación 1, en el que Z<sup>-</sup> es un sulfato, metanosulfato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, succinato, benzoato, glutamato, cloruro, bromuro o yoduro.
3. Compuesto para uso de la reivindicación 2, que es

10



15

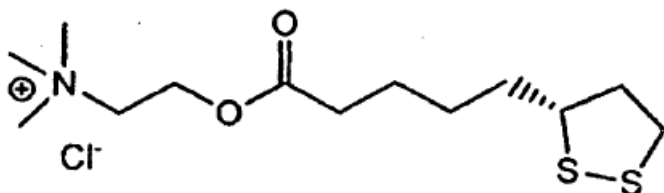
4. Composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la estructura:



en donde Z<sup>-</sup> es cualquier contraión farmacéuticamente aceptable; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5. Composición farmacéutica de la reivindicación 4, en donde Z<sup>-</sup> es un sulfato, metanosulfato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, succinato, benzoato, glutamato, cloruro, bromuro o yoduro.
6. Composición farmacéutica de la reivindicación 4, en donde el compuesto es

20



25

7. Composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde la composición farmacéutica se formula para uso oftálmico.

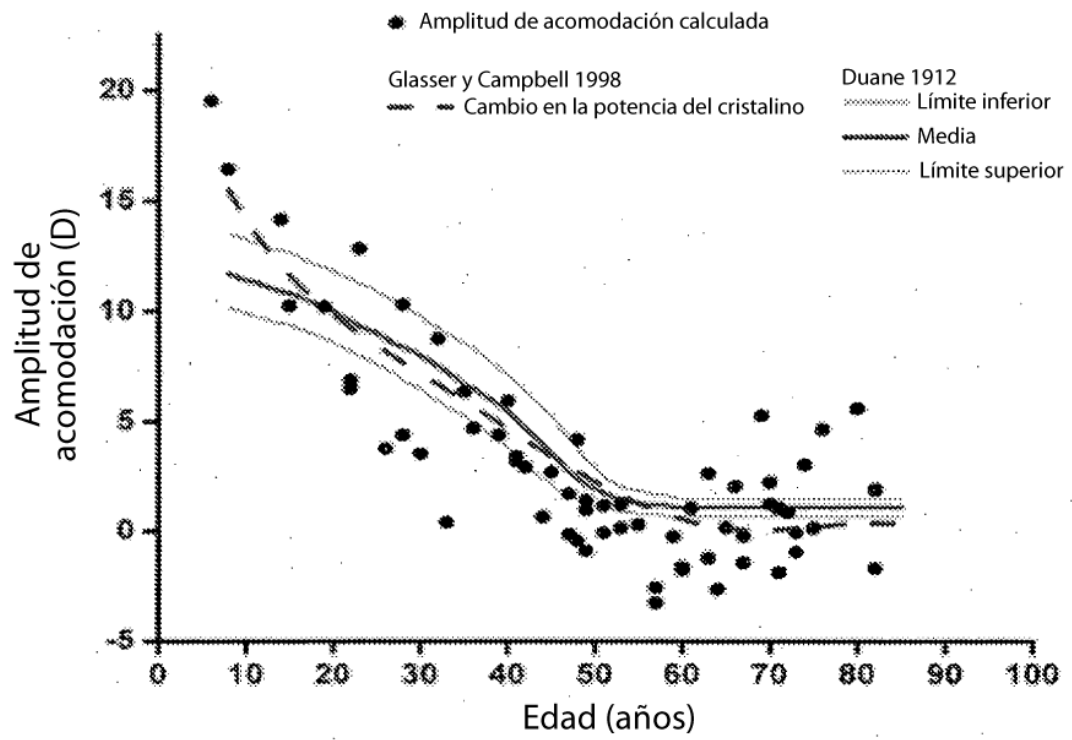


Figura 1

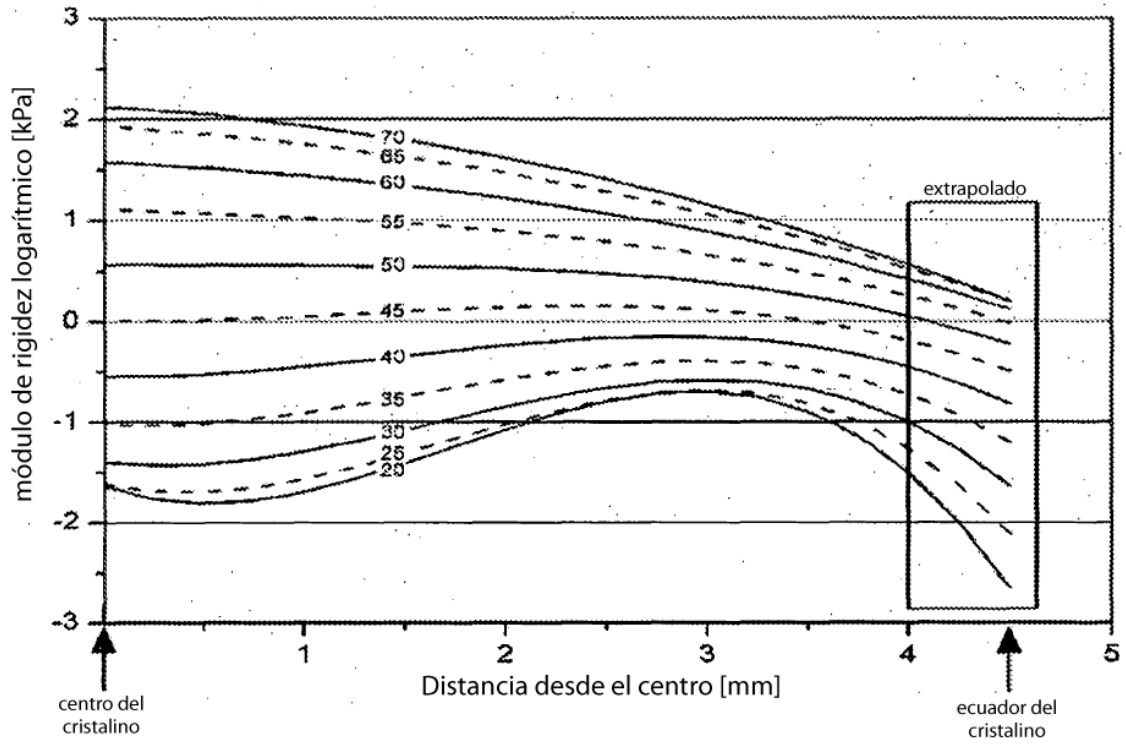


Figura 2

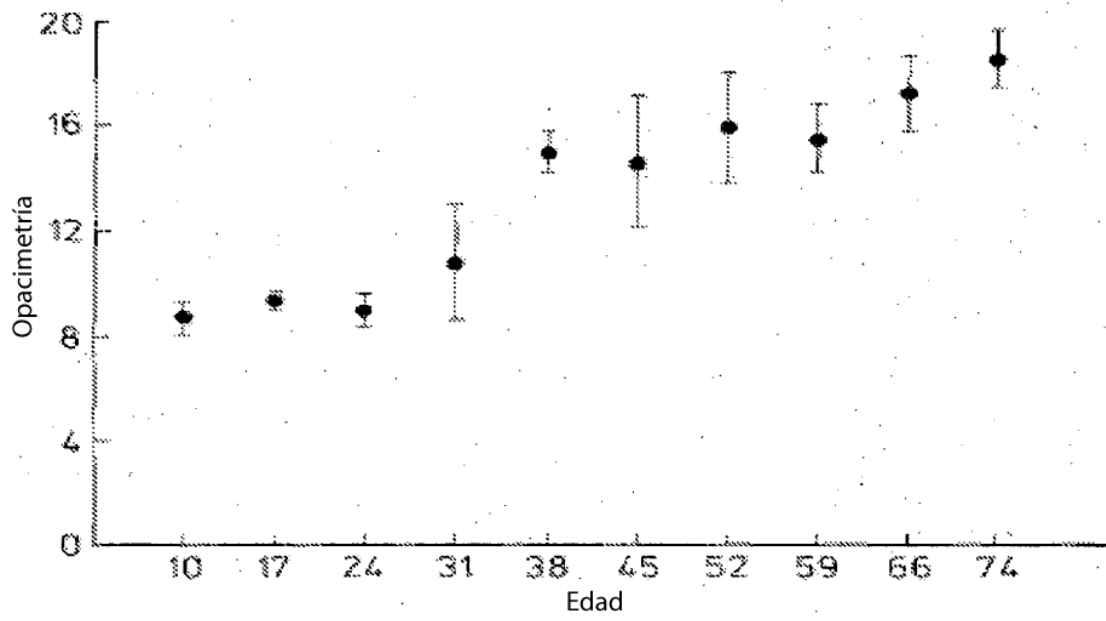


Figura 3



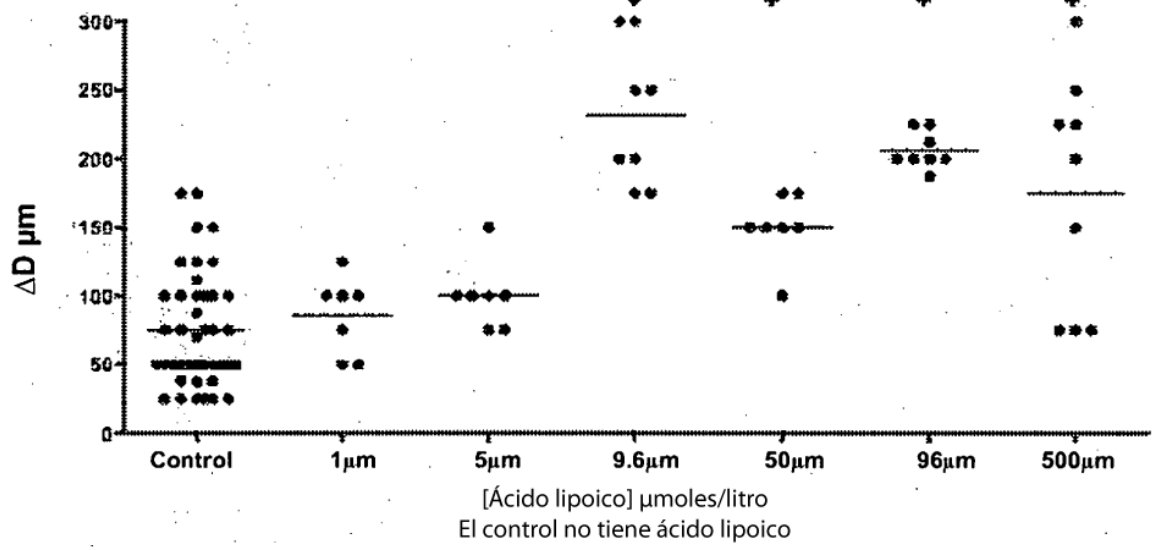


Figura 4

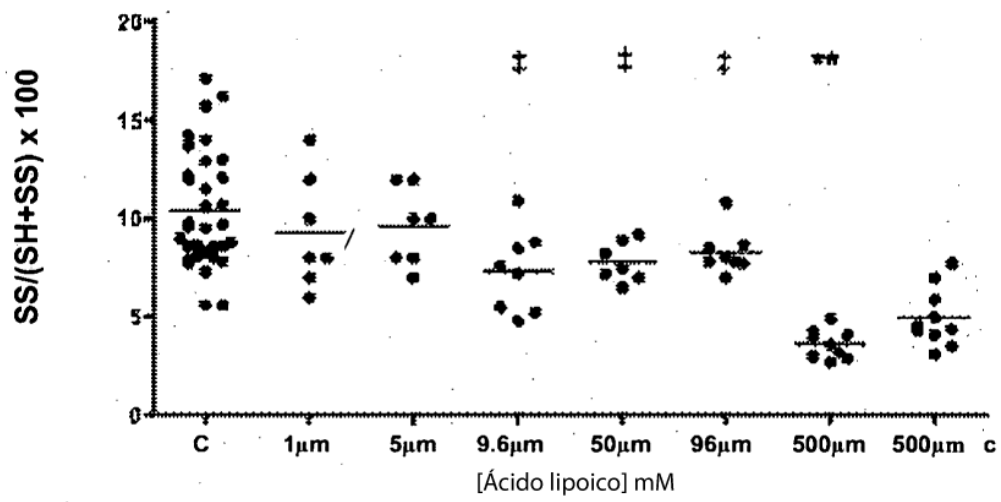


Figura 5