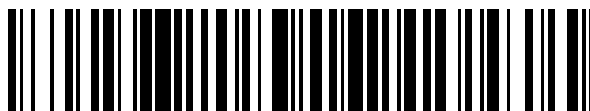


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 173**

51 Int. Cl.:

**C07D 339/04** (2006.01)

**A61K 31/385** (2006.01)

**A61K 31/21** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61P 27/00** (2006.01)

**A01N 43/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2010 E 14181820 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2821405**

54 Título: **Ésteres de colina para tratar presbicia y cataratas**

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:

**05.08.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**MIR PLAJA, Mireia**

**ES 2 579 173 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 para tratar presbicia y cataratas

5 **Antecedentes de la invención**

10 [0001] A medida que envejecemos, nuestros cristalinos experimentan cambios fisiológicos que hacen que resulte más difícil enfocar objetos próximos. Esa es la razón por la que prácticamente todo el mundo necesita 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, disminuye significativamente con la edad. La amplitud de acomodación es de 20 dioptrías en niños y adultos jóvenes, aunque se reduce a 10 dioptrías antes de llegar a los 25 años de edad y a  $\leq 1$  dioptría antes de los 60. A la incapacidad, asociada a la edad, de enfocar objetos próximos se le denomina presbicia. Todos nosotros desarrollaremos presbicia y utilizaremos 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 2009/124683 A1 describe el uso de ácido lipoico en el tratamiento de enfermedades oculares. El documento US 6.007.510 menciona que fármacos que se han administrado para tratar glaucoma incluyen agentes del tipo éster de colina. El documento WO2008/120070 describe la sal colina de ácido lipoico.

25 [0004] Existe una necesidad de composiciones, formulaciones y métodos para combatir la presbicia y/o cataratas, particularmente composiciones y métodos que minimicen la toxicidad sobre tejidos sanos circundantes.

**Breve resumen de la invención**

30 [0005] En una realización, se proporciona un compuesto que es el éster de colina de ácido lipoico según se indica en la reivindicación 1. El ácido lipoico puede incluir el enantiómero R.

35 [0006] En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente activo según se define en la reivindicación 1 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el agente reductor es un éster de colina de ácido lipoico. El agente activo puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 10%, más específicamente entre aproximadamente el 0,5% y aproximadamente el 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 fosfato. En otra realización, el agente de viscosidad es un agente celulósico.

[0008] En una realización, la composición farmacéutica incluye una fuente de energía bioquímica, por ejemplo piruvato o alanina.

45 [0009] En una realización, la composición farmacéutica tiene un pH de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 7,5. En otra realización, la composición farmacéutica tiene un pH de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6.

[0010] En una realización, la composición farmacéutica es adecuada para aplicación ocular tópica, por ejemplo, una gota oftálmica.

50 [0011] Todavía en otra realización, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de daño oxidativo en células mediante la administración de la composición farmacéutica. El uso puede incluir opcionalmente administrar una fuente de energía bioquímica.

[0012] En una realización, las células están in vivo. En otra realización, las células son células oculares.

55 [0013] En una realización, la administración es administración por aplicación ocular tópica.

**Breve descripción de los dibujos**

60 [0014]

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. 2008. *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 La Fig. 2 muestra un gráfico de tendencia del módulo de rigidez con respecto 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 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 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 Opacimetro 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 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  $\pm$  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 La Fig. 5 representa un diagrama de dispersión del porcentaje de los grupos SH de proteína total en enlaces disulfuro. Los grupos SH libres se alquilaron con ácido 4-acetamido-4'-maleimidilstilbena-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  $\pm$  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 ( $p = 0,027$ ).

### 35 Descripción detallada de la invención

[0015] Se aportan compuestos, formulaciones y usos que pueden prevenir, reducir, revertir y/o ralentizar la velocidad de crecimiento del cristalino, el daño oxidativo y/o la formación de enlaces disulfuro. Por tanto, estos compuestos, formulaciones y usos pueden prevenir o tratar eficazmente la presbicia y/o cataratas.

[0016] Los compuestos, formulaciones y usos que se describen en la presente utilizan un agente activo que es el éster de colina de un agente reductor.

### 45 Agentes reductores

[0017] El agente reductor tiene la capacidad de reducir enlaces disulfuro, particularmente la formación de enlaces disulfuro en membranas del cristalino y en proteínas asociadas a las membranas. Por consiguiente, los agentes reductores particularmente preferidos tienen la capacidad de entrar en las células epiteliales del cristalino.

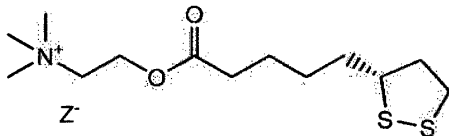
50 [0018] En una realización, el agente reductor entra en las células epiteliales del cristalino usando un mecanismo de transporte de origen natural. Por ejemplo, el ácido lipoico entra en células del cristalino por medio de simportadores y antiportadores de membrana plasmática específicos. En una realización, el agente reductor es un derivado de ácido lipoico que, aunque no es estructuralmente idéntico al ácido lipoico, mantiene sin embargo la capacidad de utilizar el mecanismo de origen natural para el ácido lipoico.

[0019] En una realización, el agente reductor es ácido lipoico según se define en la reivindicación 1.

### 60 Ésteres de Colina

[0020] El agente reductor según se ha descrito anteriormente se puede proporcionar como un éster de colina. Sin imponer limitaciones teóricas, se cree que el éster de colina puede mejorar la solubilidad del agente en formulaciones farmacéuticas. También puede mejorar la permeabilidad corneal.

**[0021]** En una realización, el agente activo es el éster de colina de ácido lipoico, por ejemplo ácido alfa lipoico. 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 alfa lipoico.



La estructura puede incluir un contraión, en donde el contraión es cualquier contraión farmacéuticamente aceptable con capacidad de formar una sal. Aún en otra realización, el agente activo es el éster de colina de un derivado de ácido lipoico.

**[0022]** Cualquiera de los agentes reductores se puede preparar 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, amónica 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 ácido 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 ácido, farmacéuticamente aceptables, incluyen aquellas obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, 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 y similares. Se incluyen también sales de aminoácidos, tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico (véase, por ejemplo, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten convertir los compuestos en sales de adición tanto de bases como de ácidos.

**[0023]** Así, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de sales, tales como con ácidos farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye sales del tipo mencionado. Ejemplos de dichas sales incluyen, aunque sin carácter limitativo, 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.

**[0024]** Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferentemente haciendo entrar en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto parental según la manera convencional. La forma parental del compuesto difiere con respecto a las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares.

**[0025]** En una realización, el ion contraión es el catión 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-aminio (es decir, una sal trometamina).

### Formulaciones farmacéuticas

**[0026]** El agente activo se puede combinar con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una composición farmacéutica. En las composiciones farmacéuticas de este documento, el agente activo puede estar presente en forma del éster de colina.

**[0027]** El agente activo se puede administrar en forma de un racemato o de un enantiómero. El ácido lipoico y sus derivados se administran preferentemente de manera que incluyen la forma R. Los métodos de síntesis para producir un racemato pueden ser menos caros que procesos estereoespecíficos que incluyen etapas de aislamiento/purificación. Por otro lado, la administración de un único enantiómero puede reducir la cantidad terapéuticamente eficaz, consiguiéndose así que disminuya cualquier efecto de toxicidad del agente activo.

**[0028]** Puesto que los agentes que se describen en la presente pueden tener usos terapéuticos que se describen de forma más detallada más adelante, es preferible seleccionar un agente activo con baja toxicidad. Pueden seleccionarse derivados de ácido lipoico adicionales aceptables mediante pruebas de toxicología in vitro.

5 **[0029]** La cantidad del agente activo (por ejemplo, el éster de colina-agente reductor) en la formulación farmacéutica se puede seleccionar sobre la base de la condición del sujeto a tratar, incluyendo la edad, el sexo, así como el estado de la visión y del cristalino del sujeto. Las cantidades ejemplificativas del agente activo pueden ser 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%, de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 7%, o aproximadamente un 5%. En otra realización, la cantidad de agente activo menor que aproximadamente un 0,1% (100 mg) o hasta aproximadamente un 10% (10.000 mg).

10 **[0030]** En una realización, la composición farmacéutica se formula para uso oftálmico. Las formulaciones oftálmicas incluyen, aunque sin carácter limitativo, formulaciones líquidas (por ejemplo soluciones, suspensiones) para administración tópica, así como formulaciones para inyección o administración de insertos oftálmicos. Preferentemente la formulación oftálmica se formula para administración tópica tal como un colirio, una torunda, una pomada, un gel o una nebulización (por ejemplo un aerosol o un pulverizador). En una realización, la formulación es un colirio. Para formulaciones oftálmicas, los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de manera que sean compatibles con su uso oftálmico, y adecuados para el mismo. Dichos excipientes son bien conocidos en la técnica. En una realización, los excipientes se pueden seleccionar para mejorar la solubilidad del agente.

20 **[0031]** Los excipientes ejemplificativos incluyen, aunque sin carácter limitativo, tampones, agentes de tonicidad, agentes de viscosidad, conservantes, emulsionantes, sales, lubricantes, polímeros, disolventes y otros excipientes conocidos para formulaciones farmacéuticas oculares. Las cantidades apropiadas pueden ser determinadas por aquellos versados en la materia, aunque a continuación también se proporcionan cantidades ejemplificativas no limitativas (en % en peso).

25 **[0032]** En una realización, la composición farmacéutica incluye uno o más tampones para ajustar o mantener el pH de la formulación. En una realización, el pH es próximo al pH fisiológico (el pH de las lágrimas es 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 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 aproximadamente 5,25 a aproximadamente 5,75, o aproximadamente 5,5. Los tampones ejemplificativos incluyen, aunque sin carácter limitativo, tampones fosfato (por ejemplo fosfato sódico monobásico monohidrato, fosfato sódico dibásico anhidro), tampones de borato y HBSS (Solución Salina Balanceada de Hank). En una realización, el tampón es un tampón fosfato. En otra realización, el tampón es fosfato sódico monobásico monohidrato y/o fosfato sódico dibásico anhidro. La cantidad de tampón (cantidad o bien de tampón total o bien de un excipiente de tampón individual) 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 aproximadamente un 0,25%, aproximadamente un 0,43%, o aproximadamente un 0,7%. En una realización, el tampón es de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 0,5% (por ejemplo aproximadamente un 0,27%) de fosfato sódico monobásico monohidrato y de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 0,6% (por ejemplo aproximadamente un 0,43%) de fosfato sódico dibásico anhidro.

45 **[0033]** En una realización, la composición farmacéutica incluye uno o más agentes de tonicidad. Aunque la formulación puede ser hipertónica o hipotónica, se prefieren las formulaciones isotónicas (260 a 320 mOsm). Los agentes de tonicidad ejemplificativos incluyen, aunque sin carácter limitativo, 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 aproximadamente un 0,5%. En una realización, el agente de tonicidad es de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 0,6% (por ejemplo aproximadamente un 0,5%) de cloruro sódico.

55 **[0034]** En una realización la composición farmacéutica incluye uno o más agentes de viscosidad para incrementar la viscosidad de la formulación. Los ejemplos de agentes de viscosidad incluyen, aunque sin carácter limitativo, agentes celulósicos (por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa), policarbofilo y alcohol polivinílico. En una realización, el agente de viscosidad es un agente celulósico, por ejemplo 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 aproximadamente un 0,2%. En una realización, el agente de viscosidad es de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 0,4% (por ejemplo aproximadamente un 0,2%) de hidroxipropilmetilcelulosa.

60 **[0035]** En una realización, la composición farmacéutica incluye uno o más conservantes para minimizar la contaminación microbiana o aumentar la vida de almacenamiento. Los ejemplos de conservantes incluyen, aunque sin carácter limitativo, cloruro de benzalconio (BAK), cetrimonio, clorobutanol, edetato disódico (EDTA), policuaternio-1

(Polyquad®), polihexametileno biguanida (PHMB), complejo de oxiclora estabilizado (PURITE®), perborato sódico y SofZia®. La cantidad de conservante puede ser por ejemplo menor que aproximadamente un 0,02%, aproximadamente un 0,004% o menos, o de aproximadamente un 0,005% a aproximadamente un 0,01%.

5 **[0036]** En una realización, la composición farmacéutica incluye uno o más estabilizadores. Los ejemplos de estabilizadores incluyen, aunque sin carácter limitativo, 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 aproximadamente un 0,5%. En una  
10 realización, el estabilizador es de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 0,6% (por ejemplo aproximadamente un 0,5%) de alanina.

**[0037]** En una realización, la composición farmacéutica incluye uno o más emulsionantes. Los ejemplos de emulsionantes incluyen, aunque sin carácter limitativo, Polisorbato 80.  
15

**[0038]** 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 (independiente del compuesto de ácido lipoico) para potenciar la eficacia del agente activo. Las combinaciones pueden ser ventajosas, por ejemplo, en la reducción de la degradación metabólica.  
20

**[0039]** 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 otra realización, los agentes activos y/o adyuvantes se pueden enlazar o conjugar entre sí.  
25  
30

**[0040]** Sin imponer límites teóricos, se cree que la administración de un agente activo, por ejemplo ácido lipoico o un derivado del mismo, y un agente adyuvante tal como colina, puede resultar particularmente ventajosa en un forma conjugada. El compuesto conjugado se aplicará a la córnea, y la penetración se logra debido a la naturaleza bi-fásica (hidrosoluble y liposoluble) del compuesto conjugado. A medida que el conjugado pasa a través de la córnea, estererasas que están presentes de forma natural (enzimas) separan el ácido lipoico de la colina. El ácido lipoico (en este momento un pro-fármaco) en el humor acuoso baña el cristalino y entra en las células epiteliales del cristalino (debido al peso molecular y al tamaño reducidos), y allí es reducido por 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 de 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.  
35  
40  
45

**[0041]** En una realización, un agente reductor, tal como 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. *13C 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. La cantidad de una fuente de energía bioquímica puede ser, por ejemplo, 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.  
50  
55  
60

[0042] 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 o un derivado del mismo, en ácido dihidrolipoico (DHLA) o un derivado correspondiente del mismo.

5

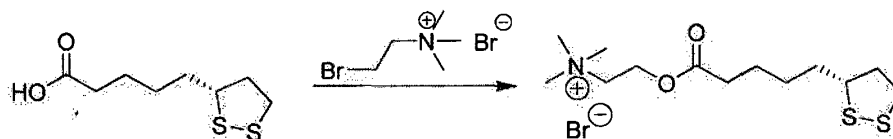
[0043] En una realización, la formulación farmacéutica incluye un éster de colina-agente reductor como agente activo y uno o más excipientes farmacéuticos seleccionados del grupo compuesto por tampones, agentes de tonicidad y agentes de viscosidad.

10 [0044] La formulación farmacéutica se puede envasar para su administración por cualesquiera medios de los que son conocidos en la técnica, incluyendo, aunque sin carácter limitativo, unidades de dosis individual o unidades multi-dosis, por ejemplo 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 dosis individual puede ser, por ejemplo, de 1 a 10 gotas, de 1 a 5 gotas o de 2 a 3 gotas, en donde cada gota es de aproximadamente 5 a aproximadamente 50  $\mu$ l, de aproximadamente 10 a aproximadamente 30  $\mu$ l, o aproximadamente 20  $\mu$ l. En función de la concentración de agente activo y de la condición del paciente, las dosis se pueden administrar, por ejemplo, de 1 a 4, preferentemente de 1 a 2, veces al día.

## 20 Métodos de síntesis

[0045] Aunque los ésteres de colina se pueden preparar por medio de un proceso de múltiples pasos tal como se representa en el Ejemplo 3, en una realización se proporciona un método de un solo paso para la síntesis de los ésteres de colina. El método comprende: proporcionar un agente reductor según se ha descrito anteriormente, hacer que el agente reductor reaccione con una colina halogenada para producir un éster de colina del agente reductor. En una realización, la colina halogenada es bromuro de bromocolina según se indica a continuación:

25



30 [0046] En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en un disolvente, tal como acetona o dimetil formamida (DMF).

[0047] En una realización, la mezcla de reacción incluye además una base. Los ejemplos de bases incluyen, aunque sin carácter limitativo,  $K_2CO_3$ ,  $CS_2CO_3$ , 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 aproximadamente 1 eq.

35

## Métodos de tratamiento del daño oxidativo

40 [0048] Los agentes que se describen en la presente se pueden utilizar en un método que incluye la etapa de proporcionar un agente activo de éster de colina-agente reductor a una célula, ya sea in vitro o in vivo.

[0049] Los agentes activos descritos en la presente se pueden utilizar en una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención del daño oxidativo a células. Dicho uso incluye la etapa de administrar una composición farmacéutica que comprende un agente activo de éster de colina-agente reductor a una célula, ya sea in vitro o in vivo.

45

[0050] Como se ha indicado anteriormente, los agentes se pueden aplicar a células in vitro o in vivo. En una realización, las células son in vivo. En cualquier caso, las células pueden ser células oculares, por ejemplo células del cristalino. En una realización, el agente se aplica a un cristalino, ya sea in vitro o in vivo. En una realización, los compuestos que aquí se describen se pueden usar en una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad ocular. Los ejemplos de enfermedades oculares incluyen, aunque sin carácter limitativo: presbicia, cataratas, degeneración macular (incluyendo degeneración macular relacionada con 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. Puesto que el daño oxidativo se ha visto implicado en otros trastornos incluyendo el cáncer, los agentes pueden resultar útiles para su administración a cualquier tipo de célula que presente daño oxidativo o que sea propensa al mismo.

55

[0051] Preferentemente, los métodos utilizan 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

60

ralentizar la velocidad del daño oxidativo. Para aplicaciones oftálmicas la cantidad terapéuticamente eficaz se puede

determinar midiendo variables clínicas entre las que se incluyen, aunque sin carácter limitativo, la elasticidad, la rigidez, la viscosidad, la densidad o la opacidad de un cristalino.

5 [0052] 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  
 10 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. En una realización, los agentes descritos en la presente (en la forma activa) pueden reducir y/o mantener D a un valor que es mayor que el valor de D que presenta un cristalino no  
 15 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 de 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 elasticidad, mantenimiento de la elasticidad, o reducción de la velocidad de disminución de la elasticidad (es decir, reducción de la  
 20 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 por lo menos aproximadamente 0,1; 0,2; 0,5; 1; 1,2; 1,5; 1,8; 2; 2,5; 3 ó 5 dioptrías.

20 [0053] La elasticidad del cristalino también puede medirse a través 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 (en la forma activa) pueden reducir y/o mantener E a un valor que es menor que el valor de E que presenta un cristalino no tratado de  
 25 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  
 30 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 [0054] 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 (en la forma activa) pueden reducir y/o mantener la opacidad a un valor que es menor que el valor de opacidad  
 35 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  
 40 de la velocidad de incremento de la opacidad para un cristalino individual en comparación con la opacidad del mismo cristalino antes del tratamiento.

45 [0055] 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 de la dosis, biodisponible para el cristalino, de ácido lipoico o un derivado del mismo es de aproximadamente 5  $\mu\text{M}$  a aproximadamente 250  $\mu\text{M}$  o de aproximadamente 10  $\mu\text{M}$  a aproximadamente 700  $\mu\text{M}$ . La cantidad de la dosis dependerá de la vía de administración así como de la edad y condición del paciente. Análogamente, la frecuencia de la dosificación dependerá de factores similares según puedan  
 50 determinar aquellos con conocimientos habituales en la materia.

55 [0056] La eficacia ha sido demostrada *in vitro* para una dosificación ejemplificativa específica. (Véase el Ejemplo2). 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  $\mu\text{M}$  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  
 60 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.

[0057] Este método incluye la descripción de una formulación ocular tópica que se usará para administrar de una a dos gotas del(de los) agente(s) activo(s) a la córnea. La formulación se concebirá para proporcionar al cristalino el suficiente



agente activo y llevar a cabo el tratamiento. El mecanismo de tratamiento hace uso de la energía celular intrínseca para reducir el lipoato-[S-S] (de hecho un pro-fármaco) del agente activo a dihidrolipoato [DHHLA-(SH)<sub>2</sub>] (el agente activo reducido). El DHHLA se usa a continuación para reducir los enlaces disulfuro de las proteínas y alterar las propiedades del material del cristalino con el fin de restablecer la amplitud de acomodación. La activación del lipoato del agente activo a DHHLA se forma enzimáticamente con oxido-reductasa intracelular endógena, incluyendo enzimas tales como tioredoxina, lipoamida deshidrogenasa y glutatión reductasa. Estas enzimas usan NADPH endógena para influir en el par redox y reciclar el lipoato a la forma reducida: DHHLA. El DHHLA puede sin embargo experimentar un metabolismo adicional dentro del cristalino para producir una serie de otros productos, incluyendo 7-(2-mercaptoetil)tiopan-2-ona (a la que se hace referencia en lo sucesivo como "DHHLA-tiolactona"). Una pequeña parte de la DHHLA-tiolactona puede reaccionar con residuos proteicos de lisina de bajo pK para formar un producto de acilación post-traducciona, indicado como grupo Nepsilon-lipoilo. Este último producto post-traducciona está normalmente localizado en el sistema mitocondrial y es importante con la actividad piruvato deshidrogenasa-acetiltransferasa. Todo exceso de DHHLA-tiolactona se libera al humor acuoso junto con el propio DHHLA y otros subproductos. A entre 15 minutos y 2 horas tras la dosificación tópica, la cantidad de DHHLA-tiolactona medida en el humor acuoso va desde niveles de 10 micromolar hasta niveles de 700 micromolar.

**[0058]** Los métodos incluyen métodos preventivos que se pueden aplicar a pacientes de cualquier edad. Los métodos incluyen también métodos terapéuticos que se pueden aplicar a pacientes de cualquier edad, particularmente pacientes que tengan 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 52, 55, 57, 60, 70, 75 u 80 años de edad o más.

**[0059]** 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 y similares 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 combinaciones posibles 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.

## Ejemplos

### Ejemplo 1: Estudios de toxicología *in vitro*

**[0060]** La viabilidad celular se determinó usando células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC, primer pase). Las células se trataron con el agente activo en dosis que iban desde 0,1 µM a 100 µM. El número de células vivas y muertas se determinó usando el ensayo MultiTox-Fluor (Promega) o el ensayo Live/Dead® (Invitrogen). Se usaron gráficos logísticos para determinar el valor LD<sub>50</sub> del compuesto. El ácido lipoico no era citotóxico en el intervalo de concentraciones.

### Ejemplo 2: estudios de eficacia *in vitro*

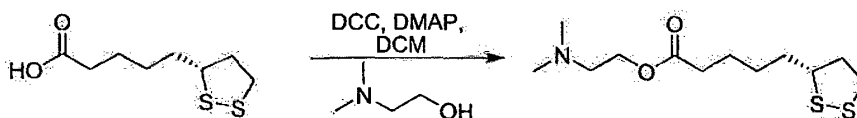
**[0061]** Aumento de la elasticidad: se incubaron parejas de cristalinos de ratón en medio 200 suplementado con un antibiótico, un antifúngico, en presencia o ausencia de ácido lipoico (concentraciones comprendidas entre 0,5 µM y 500 µM) durante entre 8 y 15 horas. Cada uno de los cristalinos se sacó del medio, se pesó, y se fotografió a escala micrométrica. Un cubreobjetos de peso conocido (0,17899 ± 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  $\Delta D$ ,  $p < 0,0001$ .

**[0062]** 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 desnaturizante 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 3: síntesis de éster de colina del ácido lipoico

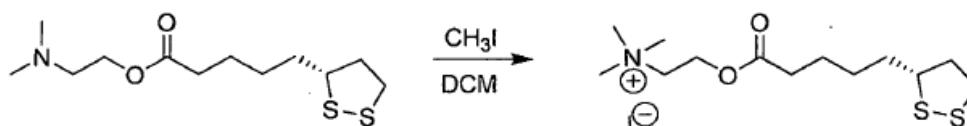
**[0063]** Se preparó éster de colina de ácido lipoico de acuerdo con la siguiente ruta de síntesis. Las sales de colina de agentes reductores alternativos se pueden preparar de manera similar llevando a cabo las sustituciones apropiadas de los reactivos. Además, una persona versada en la materia reconocerá que estas síntesis se aportan de manera orientativa y que los reactivos, las condiciones, las cantidades, las temperaturas y similares se pueden modificar sin desviarse con respecto a la ruta de síntesis general.

Etapa 1:



5 **[0064]** (R)-2-(dimetilamino)etil-5-(1,2-ditiofan-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 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:

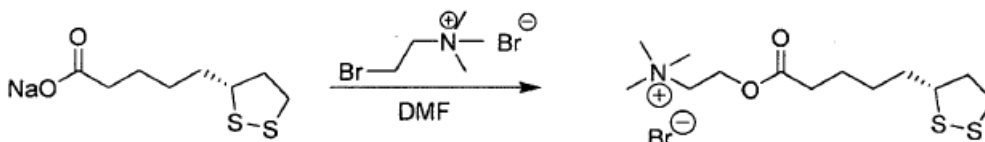


15 **[0065]** Yoduro de (R)-2-(5-(1,2-ditiofan-3-il)pentanoiloxi)-N,N,N-(trimetil)etilamonio. Se adicionó yoduro de metilo (0,55 ml; 9,0 mmol) a una solución de la amina (2,5 g; 9,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (20 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante la noche y se vertió lentamente 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%).

20

**Ejemplo 4: vía de síntesis de un solo paso**

**[0066]**



25

**Ejemplo 5: formulación de gotas oftálmicas de éster de colina del ácido lipoico**

30 **[0067]** 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

**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
Cloruro de sodio	0,5	Agente de tonicidad
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), USP	0,2	Agente de viscosidad
Agua apirógena, desionizada	hasta 100 ml	Disolvente

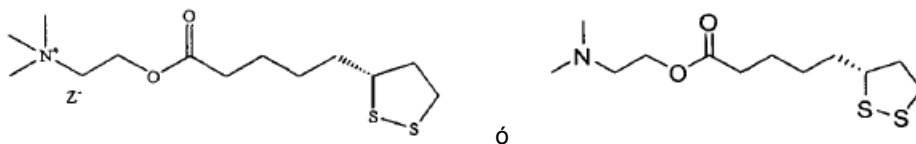
**[0068]** La formulación de gotas oftálmicas tiene un pH de 7,0.

5 **[0069]** 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.

**[0070]** Los ejemplos que se han aportado con anterioridad son meramente ilustrativos y no pretenden constituir una lista exhaustiva de todas las realizaciones, aplicaciones o modificaciones posibles de la invención.

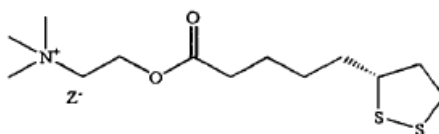
REIVINDICACIONES

1. Compuesto que presenta una fórmula seleccionada de entre:



en donde Z- es un contraión farmacéuticamente aceptable con capacidad de formar una sal.

2. Compuesto de la reivindicación 1, que presenta la fórmula de:



en donde Z- se selecciona del grupo compuesto por cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, succinato, benzoato, glutamato y mezclas de los mismos.

- 15
3. Compuesto de la reivindicación 2, en donde Z- es cloruro.
4. Compuesto de la reivindicación 2, en donde Z- es tartrato.
- 20
5. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores como agente activo, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25
6. Composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el agente activo está presente en una cantidad de entre el 0,1% y el 10% en peso.
- 30
7. Composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que el agente activo está presente en una cantidad de entre el 1% y el 8% en peso.
8. Composición farmacéutica de la reivindicación 5, que tiene un pH de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6.
- 35
9. Composición farmacéutica de la reivindicación 5, que comprende además una fuente de energía bioquímica.
10. Composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que la fuente de energía bioquímica es alanina o piruvato.
11. Composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en la que la composición se formula para uso oftálmico, preferentemente en forma de una gota oftálmica, una torunda, una pomada, un gel, o una nebulización.
- 40
12. Composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de daño oxidativo sobre células, que comprende administrar la composición farmacéutica según se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11 a las células.
- 45
13. Composición farmacéutica de la reivindicación 12, comprendiendo además su uso la administración de una fuente de energía bioquímica a las células.
14. Composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que las células son in vivo, preferentemente las células son células oculares.
- 50
15. Composición farmacéutica de la reivindicación 14, en la que la composición farmacéutica se administra a las células oculares tópicamente.

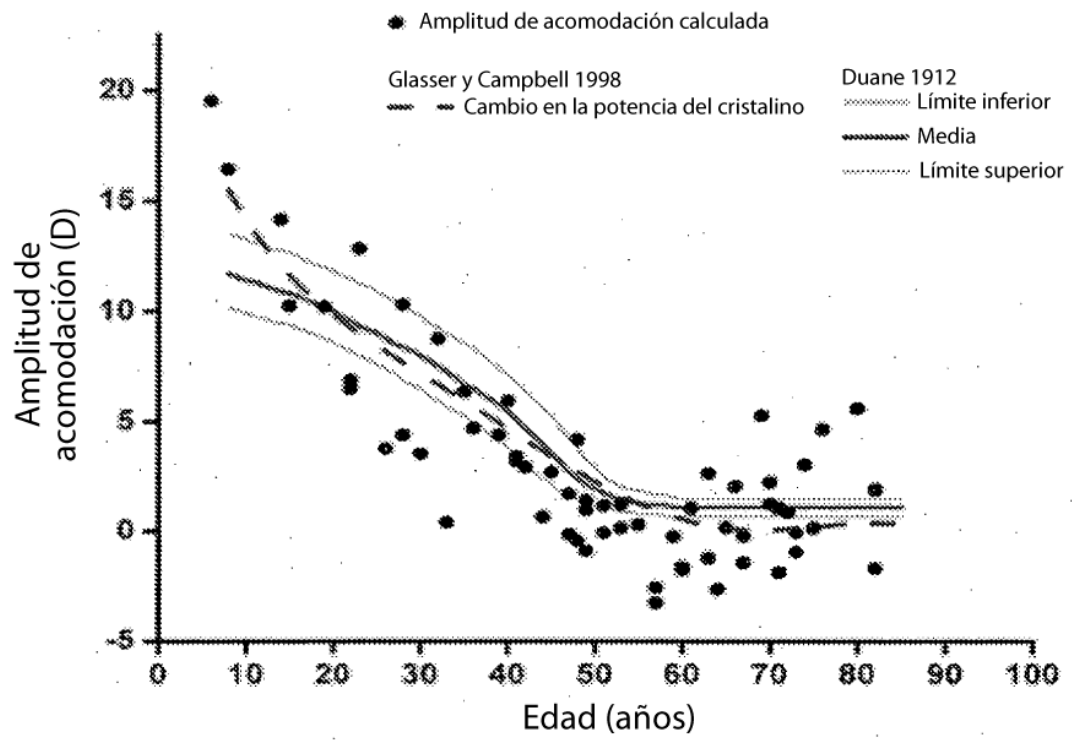


Figura 1

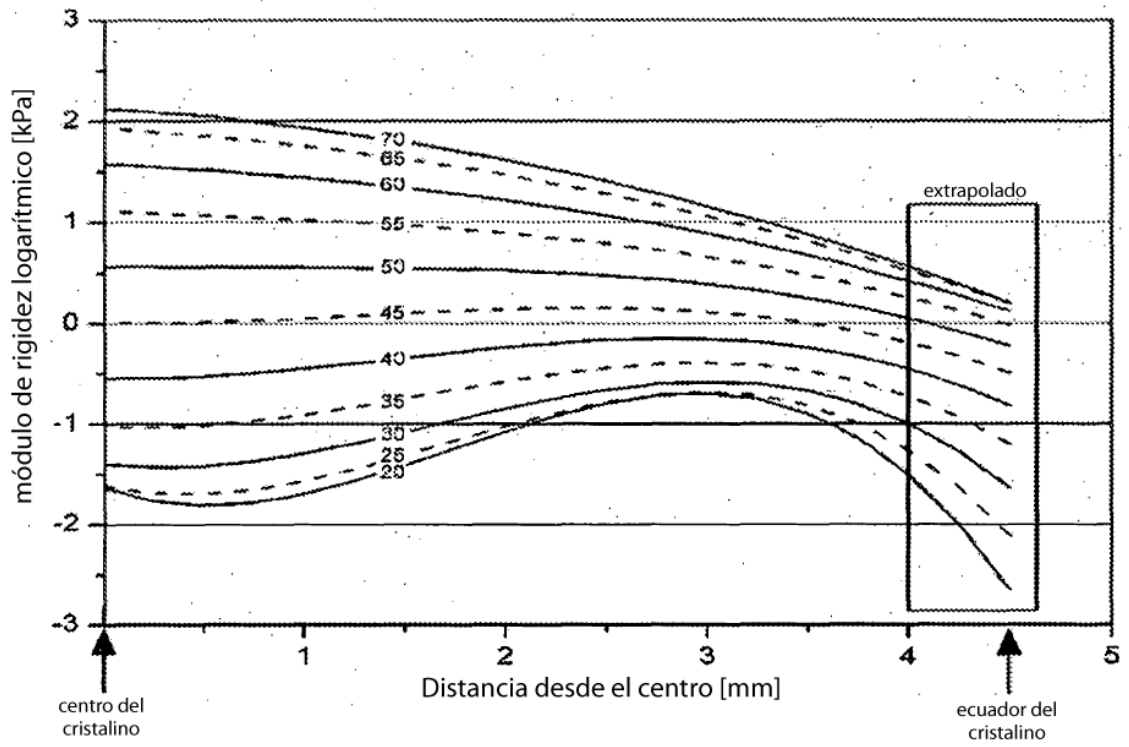


Figura 2

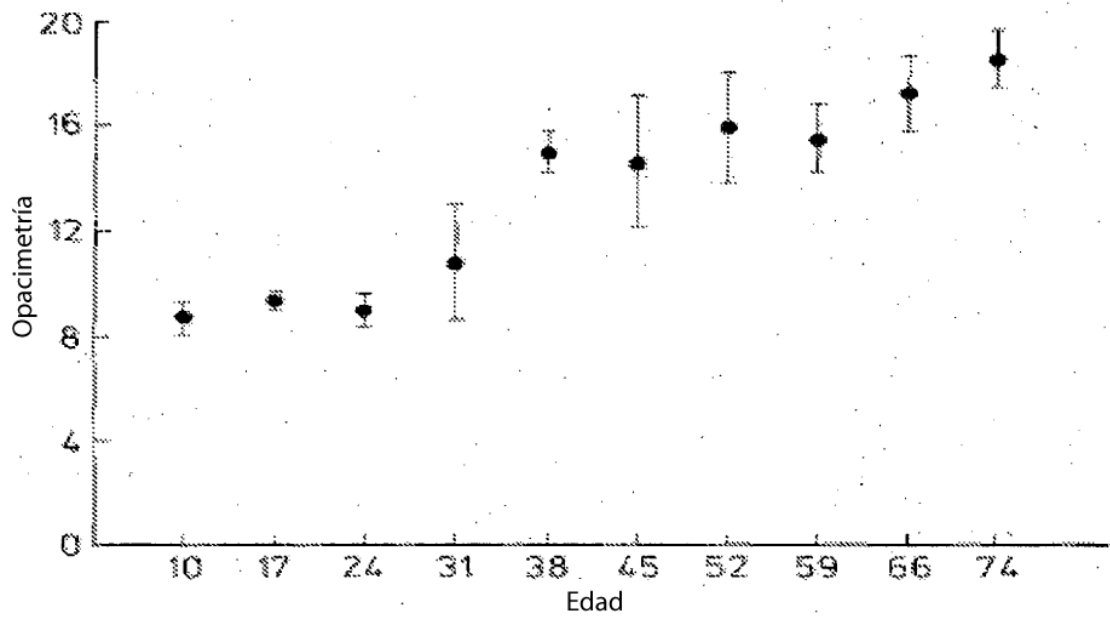


Figura 3

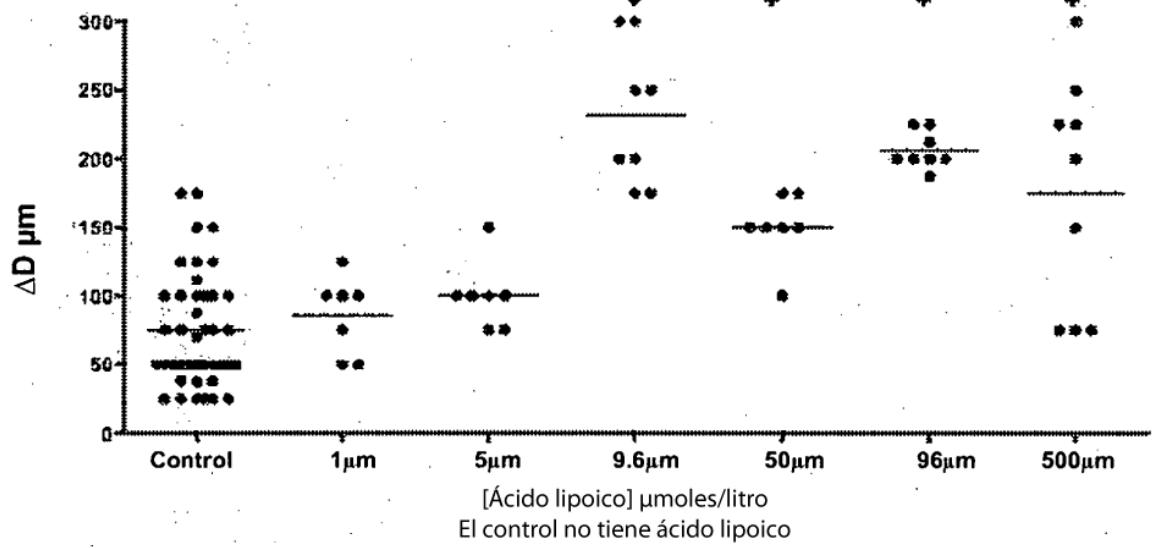


Figura 4



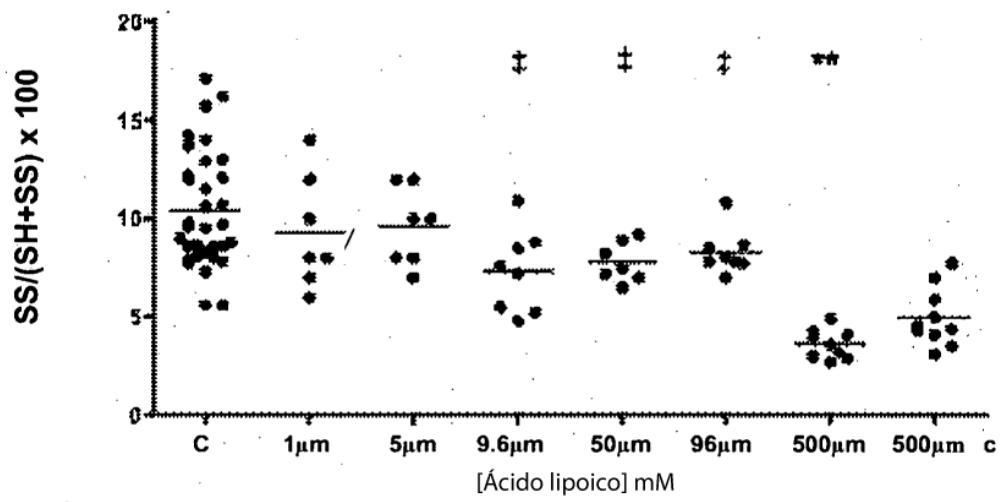


Figura 5