

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 681 477**

51 Int. Cl.:

**A01N 37/00** (2006.01)

**A61K 31/19** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2009** E 15162722 (1)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018** EP 2939539

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

30 Prioridad:

**07.11.2008 US 267208**

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

**13.09.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GARNER, WILLIAM y  
GARNER, MARGARET**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 681 477 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Composiciones farmacéuticas que contienen ácido lipoico en bajas dosis y métodos

**Referencia cruzada con solicitudes relacionadas**

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

**Antecedentes de la invención**

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

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

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

**Breve resumen de la invención**

En una realización, una composición farmacéutica para su uso ocular comprende un agente activo a base de ácido lipoico y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad del agente activo es de 10  $\mu\text{M}$  a 250  $\mu\text{M}$ . La composición farmacéutica puede incluir, p.ej., un agente emulsionante y un vehículo tamponado.

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

30 Un método de prevenir o tratar el daño por oxidación a las células, comprende administrar la composición farmacéutica in vivo o in vitro. Las células pueden ser células oculares, p.ej., células del cristalino. El compuesto se puede administrar vía ocular tópica, subtendinal, subconjuntival, intracameral, intravítrea o por iontoforesis.

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

35 El método se puede usar para aumentar o mantener la amplitud acomodativa, que se mide en dioptrías, hasta al menos 2 % más que la amplitud acomodativa esperada en un cristalino sin tratar de aproximadamente la misma edad. El método puede aumentar la amplitud acomodativa en al menos 0,25 dioptrías. El método se puede usar para aumentar o mantener la elasticidad del cristalino, como se mide en dioptrías, o por la elasticidad E, hasta al menos un 2 % más que la elasticidad esperada un cristalino sin tratar de aproximadamente la misma edad. El método se puede usar para disminuir o mantener la opacidad del cristalino hasta al menos 2 % menos que la opacidad esperada en un cristalino sin tratar de aproximadamente la misma edad.

**Breve descripción de las figuras**

45 La Fig. 1 representa la amplitud acomodativa en dioptrías (D) de un cristalino humano sin tratar 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 y colaboradores calcularon la amplitud acomodativa máxima posible de cada punto de dato de la potencia medida de un cristalino (n = 65). Como se muestra, hay una buena concordancia entre la pérdida de acomodación dependiente de la edad y la amplitud máxima de acomodación, calculada a partir de la potencia de un cristalino aislado.

La Fig. 2 muestra un gráfico de tendencia del módulo de cizalladura en función de la posición en el cristalino y de

la edad. Weeber, HA et al. 2007. Stiffness gradient in the crystalline lens. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 245(9):1357-66. La línea que aparece en la parte inferior corresponde a un cristalino de 20 años de edad; la línea que aparece en la parte superior corresponde a un cristalino de 70 años de edad. El módulo aumenta con la edad para todas las posiciones en el cristalino. Se tomaron mediciones hasta a 4,0 mm desde el centro del cristalino. Las líneas son extrapoladas hasta un radio de 4,5 mm (= diámetro del cristalino 9,0 mm).

La Fig. 3 representa la opacidad promedio (opacimetría) de un cristalino humano sin tratar en función de la edad en años. Bonomi, L et al. 1990. Evaluation of the 701 interzeag lens opacity meter. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 228(5):447-9. La opacidad del cristalino se midió en 73 individuos sanos con unas edades comprendidas entre los 10 y los 76 años sin evidencia de cataratas en la lámpara de hendidura y con una agudeza visual de 20/20. Estos individuos fueron clasificados en diez grupos de edad. Este estudio se llevó a cabo usando el Opacómetro 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 las sugerencias del manual de funcionamiento para el instrumento.

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

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

### Descripción detallada de la invención

Se proporcionan composiciones que pueden prevenir, reducir, invertir y/o decelerar la tasa de crecimiento del cristalino, el daño oxidativo y/o la formación de enlaces disulfuro. Estas composiciones y métodos pueden por lo tanto prevenir o tratar de una manera efectiva la presbiopía y/o las cataratas.

En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente activo que es el ácido lipoico, especialmente el ácido alfa lipoico, o un derivado del mismo. Preferiblemente, el agente activo es un agente reductor que es capaz de reducir los enlaces disulfuro, particularmente la formación de enlaces disulfuro en las membranas del cristalino y las proteínas asociadas con las membranas. Por consiguiente, los agentes activos particularmente preferidos son capaces de entrar dentro de las células epiteliales del cristalino.

En una realización, el agente activo entra en las células epiteliales del cristalino usando un mecanismo de transporte natural. Por ejemplo, el ácido lipoico entra en las células del cristalino a través de unos simportadores y antiportadores específicos de la membrana plasmática. En una realización, el agente activo es un derivado del ácido lipoico que mantiene la capacidad de utilizar el mecanismo de transporte para el ácido lipoico natural.

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

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

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

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

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

Como los agentes descritos en la presente memoria pueden tener unos usos terapéuticos como se describen con más detalle a continuación, es preferible seleccionar un agente activo que tenga una baja toxicidad. Los derivados adicionales del ácido lipoico aceptables se pueden seleccionar mediante un ensayo de toxicología in vitro. Véase el Ejemplo 1.

Los agentes descritos en la presente memoria se pueden formular con un vehículo farmacéuticamente aceptable para proporcionar composiciones farmacéuticas. La composición farmacéutica puede contener también uno o más excipientes, como es bien sabido en la técnica de la formulación farmacéutica. En una realización, la composición farmacéutica es formulada para uso ocular. Es decir, que el vehículo farmacéuticamente aceptable y/u otros excipientes se seleccionan de una manera tal que sean compatibles con, y apropiados para, el uso ocular. Dichos vehículos y excipientes son bien conocidos en la técnica. Los excipientes se seleccionan y/o formular también para mejorar la solubilidad del agente. 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 oculares. En una realización, la composición farmacéutica incluye un agente emulsionante y un vehículo tamponado tal como el Polisorbato 80 en una HBSS (Solución Salina Equilibrada de Hank).

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

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

Los agentes descritos en la presente memoria se pueden emplear en un método que incluye la etapa de proporcionar un agente activo a base de ácido lipoico a una célula, ya sea in vitro o in vivo.

Los agentes descritos en la presente memoria se pueden emplear en un método para tratar o prevenir el daño oxidativo a las células. Dicho método incluye la etapa de administrar una composición farmacéutica que comprende un agente activo a base de ácido lipoico a una célula, ya sea in vitro o in vivo.

Tal como se ha señalado anteriormente, los agentes se pueden administrar a las células in vitro o in vivo. En cualquiera de los casos, las células pueden ser células oculares, p.ej., células del cristalino. En una realización, el agente se administra al cristalino, ya sea in vitro o in vivo. Puesto que el daño oxidativo está implicado en otros trastornos incluyendo el cáncer, los agentes pueden demostrar ser útiles para la administración a cualquier tipo de células, que exhiban o sea propensas a un daño oxidativo.

Los agentes se pueden administrar al cristalino por cualquier vía de administración que incluye pero sin limitarse a,

las rutas ocular tópica, subtendinal, subconjuntiva, intracameral, intravítrea o por iontoforesis. En una realización, el agente se puede administrar por vía tópica p.ej., por medio de gotas oftálmicas, gel, pomada o crema. En otra realización, el agente se puede administrar a través de un sistema de administración aguda, p.ej. usando nanotubos, inyección local, microinyección, jeringa o deposición escleral o ultrasonido. Los sistemas de administración se pueden adaptar para administrar el agente a una región diana, p.ej. a una zona que exhibe inelasticidad, opacidad y/o proliferación. En una realización, el agente puede estar localizado en la porción central anterior del cristalino.

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

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

Los métodos utilizan preferiblemente una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que es capaz de prevenir, reducir, invertir y/o decelerar la tasa de deterioro causado por daño oxidativo. Para aplicaciones oculares, una cantidad terapéuticamente eficaz se puede determinar midiendo unos resultados clínicos que incluyen, pero no se limitan a, la elasticidad, la rigidez, la viscosidad, la densidad o la opacidad de un cristalino.

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

La elasticidad del cristalino se puede medir también mediante la unidad de elasticidad E. Cuanto más alto sea el valor de E, menos elástico será el cristalino. La Fig. 2 representa la elasticidad media (E) de un cristalino humano sin tratar en función de la edad en años. En una realización, los agentes descritos en la presente memoria (en la forma activa) pueden disminuir y/o mantener la E en un valor que es menor que el valor de E exhibido por un cristalino sin tratar que tiene 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 la E se reduce y/o se mantiene en un valor de aproximadamente 2, 5, 7, 10, 15, 25, 50, 100, 150 o 200 por ciento por debajo de la línea. Sin embargo, puesto que ciertos cristalinios individuales pueden diferir con respecto a unos valores medios, otra realización proporciona algún aumento de la elasticidad, un mantenimiento de la elasticidad o una reducción de la tasa de la disminución de la elasticidad (es decir una reducción en la tasa de aumento del valor E) para un cristalino individual en comparación con la elasticidad del mismo cristalino antes del tratamiento.

La eficacia terapéutica se puede medir también en términos de la opacidad del cristalino. La opacidad del cristalino aumenta con la edad y es un factor de diagnóstico y causal principal de las cataratas. La Fig. 3 representa la opacidad media de un cristalino humano sin tratar en función de la edad en años. En una realización, los agentes

descritos en la presente memoria (en la forma activa) pueden disminuir y/o mantener la opacidad en un valor que es menor que el valor de opacidad exhibido por un cristalino sin tratar que tiene aproximadamente la misma edad. En otras palabras, los agentes pueden mantener la opacidad de un cristalino "por debajo de la línea" representada en la Fig. 3. En una realización, la elasticidad de un cristalino se reduce y/o se mantiene en un valor de aproximadamente 2, 5, 7, 10, 15, 25, 50, 100, 150, o 200 por ciento por debajo de la línea. Sin embargo, dado que ciertos cristalinios individuales pueden diferir con respecto a los valores medios, otra realización proporciona algún aumento, mantenimiento o reducción en la tasa de aumento de la opacidad para un cristalino, comparada con la opacidad del mismo cristalino antes de un tratamiento.

La eficacia terapéutica se puede medir también como una reducción en la tasa de proliferación celular, particularmente, la proliferación de las células epiteliales de un cristalino. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la eficacia terapéutica se puede medir mediante un efecto citostático.

Algunos agentes descritos en la presente memoria existen de un modo natural en un ojo sin tratar. El ácido lipoico, por ejemplo, existe de un modo natural en un tejido ocular. En general, una cantidad terapéuticamente efectiva del agente administrado por vía exógena es con frecuencia al menos aproximadamente 1 o 2 órdenes de magnitud mayor que el nivel natural del compuesto. En una realización, la cantidad de dosis del ácido lipoico o de 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 100  $\mu\text{M}$ . En otra realización, la cantidad de dosis del ácido lipoico o de un derivado del mismo es de no más que aproximadamente 250  $\mu\text{M}$ , 100  $\mu\text{M}$ , 50  $\mu\text{M}$ , 20  $\mu\text{M}$  y 10  $\mu\text{M}$ . La cantidad de dosis dependerá de la vía de administración así como de la edad y del estado del paciente. De modo similar, la frecuencia de administración dependerá de unos factores similares que podrá determinar cualquier persona con una experiencia ordinaria en la materia.

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

Los métodos incluyen métodos preventivos que se pueden realizar en pacientes de cualquier edad. Los métodos incluyen también métodos terapéuticos que se pueden realizar en pacientes de cualquier edad, particularmente en pacientes que tienen una edad de 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 52, 55, 57, 60, 70, 75 u 80 años en adelante.

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

## Ejemplos

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

La viabilidad celular se determinó usando células endoteliales de una vena umbilical humana (HUVEC, de la primera pasada). Las células fueron tratadas con el agente activo en dosis que fluctuaban desde 0,1  $\mu\text{M}$  hasta 100  $\mu\text{M}$ . El número de las células vivas y muertas se determinó usando el ensayo MultiTox-Fluor (Promega) o el ensayo Live/Dead® (Invitrogen). Se usaron representaciones gráficas logísticas para determinar el valor DL<sub>50</sub> del compuesto. El ácido lipoico no era citotóxico en ese intervalo de concentraciones.

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

*Aumento en la elasticidad:* Se incubaron pares de cristalinios de ratones en el medio 200 suplementado con un antibiótico, un agente antimicótico, en la presencia o la ausencia de ácido lipoico (en unas concentraciones que fluctuaban desde 0,5  $\mu\text{M}$  hasta 500  $\mu\text{M}$ ). Cada uno de los cristalinios se retiró del medio, se pesó y se fotografió en una escala micrométrica. Un cubreobjetos de peso conocido (0,17899  $\pm$  0,00200 g) se colocó sobre el cristalino y el

crystalino se fotografió de nuevo en una escala micrométrica. El diámetro de cada cristalino con y sin el cubreobjetos se determinó a partir de las fotografías. Se calculó el cambio en el diámetro del cristalino producido por la fuerza (del cubreobjetos) como  $\Delta D = (D_{\text{con cubreobjetos}} - D_{\text{sin cubreobjetos}})$ . Los resultados (Fig. 4, ‡) indican que el ácido lipoico, en unas concentraciones  $\geq 9,6 \mu\text{M}$ , causaban un aumento estadísticamente significativo en  $\Delta D$ ,  $p < 0,0001$ .

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

### Ejemplo 3: Estudios preclínicos v clínicos

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

- 15 Un compuesto de ensayo y/o un control de placebo se pueden administraren un entorno estéril oscuro controlado con un sistema de LED de luz visible que emite 1 fotón (con un espejo inclinable controlado por ordenador).

Para un tratamiento agudo, el médico podría: 1) aplicar un agente midriático tópico, 2) esperar a la dilatación pupilar (aproximadamente 5 minutos), 3) introducir un compuesto de ensayo y/o un control de placebo con un dispositivo de suministro apropiado, 4) esperar durante 30 minutos, y 5) aplicar un agente tópico (p.ej., colestocinina y vasopresina) para retraer el músculo del esfínter del iris, con el fin de ayudar a la liberación de la tensión zonular durante el remodelado de las proteínas del citosol del cristalino.

25 Inmediatamente a continuación del procedimiento, el médico puede dejar un cierto período de tiempo para el aclaramiento del fármaco ocular (p.ej., aproximadamente 30-60 minutos) y después permitir que el paciente se vaya a su casa con unas gafas de protección contra los rayos láser que tienen un filtro de corte de aproximadamente  $> 550 \text{ nm}$ .

Para el seguimiento postoperatorio durante aproximadamente desde 1 día hasta 1 semana, el médico puede evaluar la modalidad de tratamiento para criterio de valoración final visual deseado, p.ej., la amplitud acomodativa o la elasticidad.

- 30 El procedimiento se puede repetir para conseguir más en eficacia (p.ej., para obtener 2 D en pacientes mayores de 55 años) y/o para restaurar la visión de cerca (dependiendo de la duración de la acción).

Un protocolo similar podría ser adaptado para modelos de cristalino in vivo en ensayos preclínicos con animales.

Además, la presente invención comprende las siguientes realizaciones:

1. Una composición farmacéutica para su uso ocular que comprende un agente activo que es:

35 ácido 5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoico;  
 ácido 6,8-dimercapto-octanoico;  
 dihidrolipoato;  
 ácido 5-(1,2-tiaselenolan-5-il)pentanoico,  
 ácido 5-(1,2-tiaselenolan-3-il) pentanoico;  
 40 o una sal o éster de los mismos, en una cantidad de menos de aproximadamente  $250 \mu\text{M}$  y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

2. La composición farmacéutica de 1, en la que el agente activo está presente en una cantidad de aproximadamente  $5 \mu\text{M}$  a aproximadamente  $250 \mu\text{M}$ .

3. La composición farmacéutica de 2, en la que el agente activo está presente en una cantidad de aproximadamente  $10 \mu\text{M}$  a aproximadamente  $100 \mu\text{M}$ .

- 45 4. La composición farmacéutica de 1, en la que el agente activo es el ácido 5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoico o una sal o éster del mismo.

5. La composición farmacéutica de 1, en la que el agente activo es ácido 6,8-dimercapto-octanoico, dihidrolipoato

o una sal o éster del mismo.

6. La composición farmacéutica de 1, en la que el agente activo es el ácido 5-(1,2-tiaselenolan-5-il)pentanoico; ácido 5-(1,2-tiaselenolan-3-il) pentanoico; o una sal o éster de los mismos.

7. La composición farmacéutica de 1, en la que el agente activo es el enantiómero R.

5 8. La composición farmacéutica de 1, que comprende un emulsionante y un vehículo tamponado.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica que suministra de 10  $\mu\text{M}$  a 250  $\mu\text{M}$  de ácido lipoico a un cristalino humano para su uso en la disminución de la inelasticidad del cristalino.
- 5 2. Composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que suministra 50  $\mu\text{M}$  de ácido lipoico al cristalino humano.
3. Composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que suministra 100  $\mu\text{M}$  de ácido lipoico al cristalino humano.
4. De 10  $\mu\text{M}$  a 250  $\mu\text{M}$  de ácido lipoico para su uso en el tratamiento o la prevención de la presbiopía en seres humanos.
- 10 5. 50  $\mu\text{M}$  de ácido lipoico para su uso de acuerdo con la reivindicación 4.
6. 100  $\mu\text{M}$  de ácido lipoico para su uso de acuerdo con la reivindicación 4.

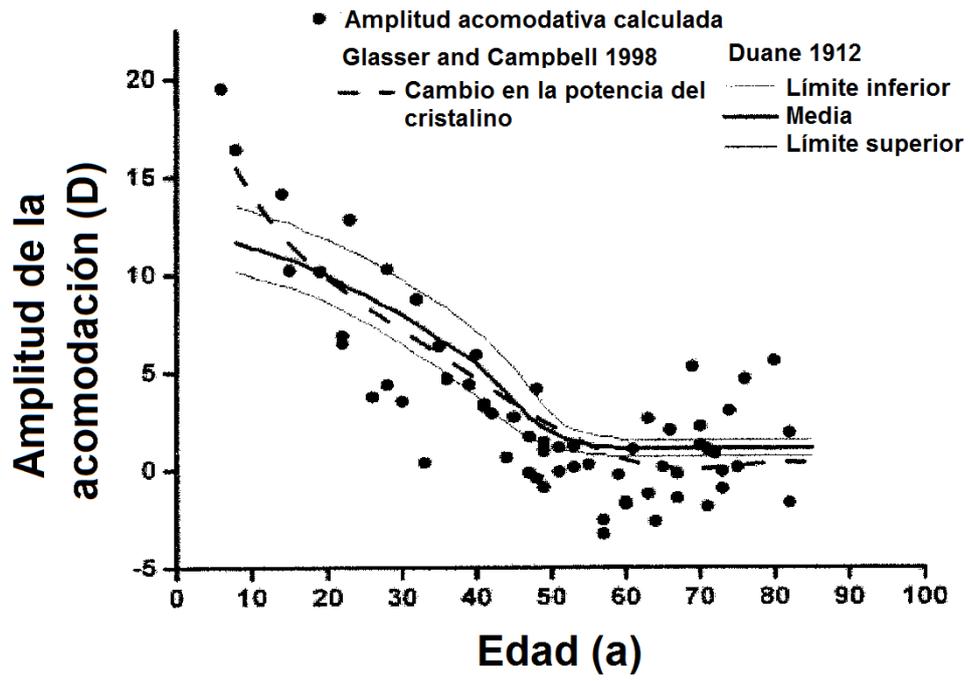


Figura 1

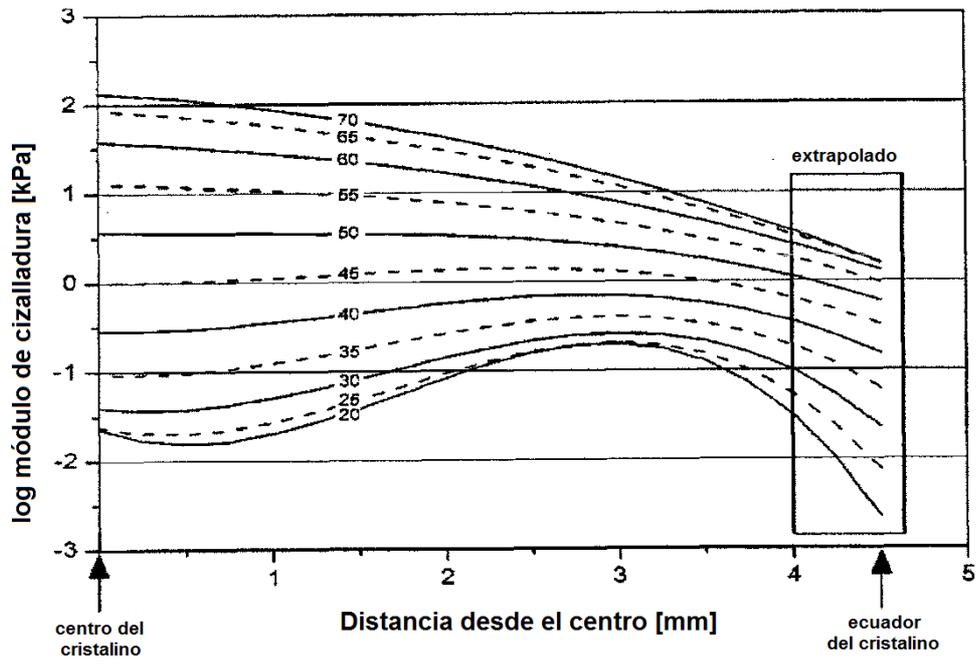


Figura 2

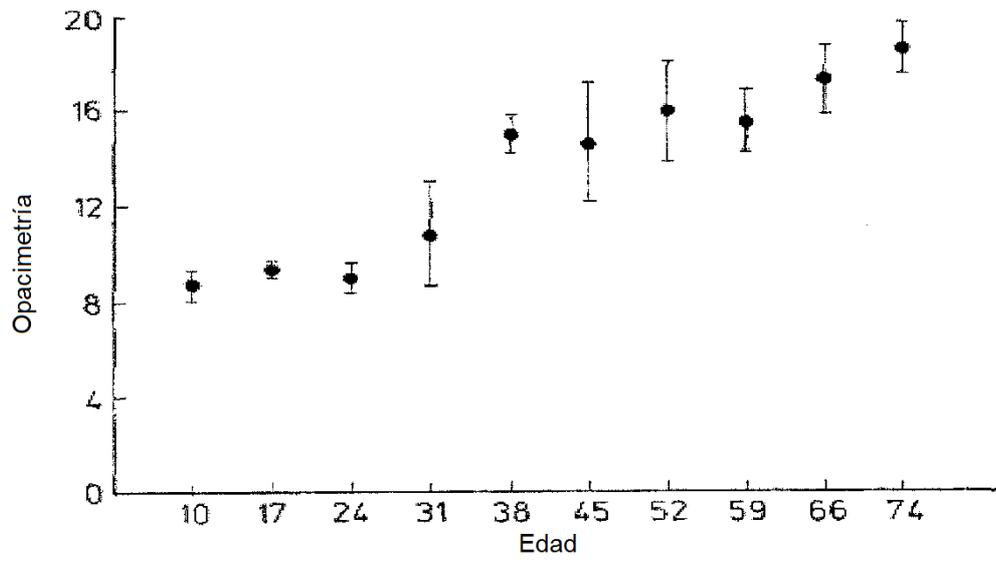


Figura 3

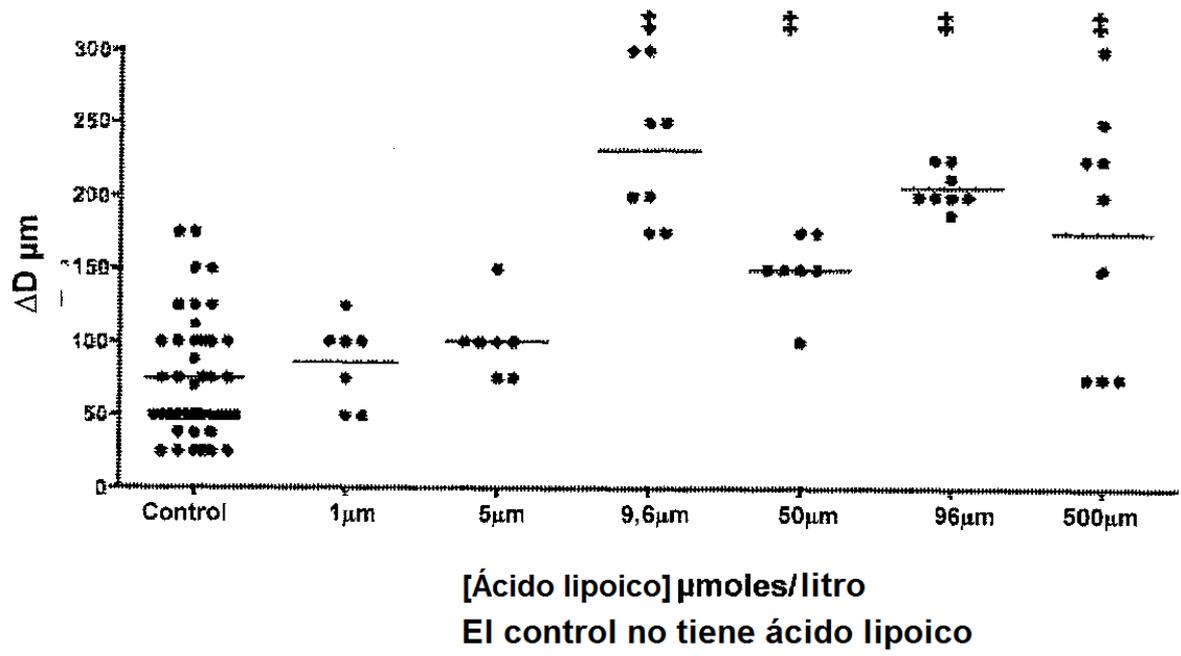


Figura 4

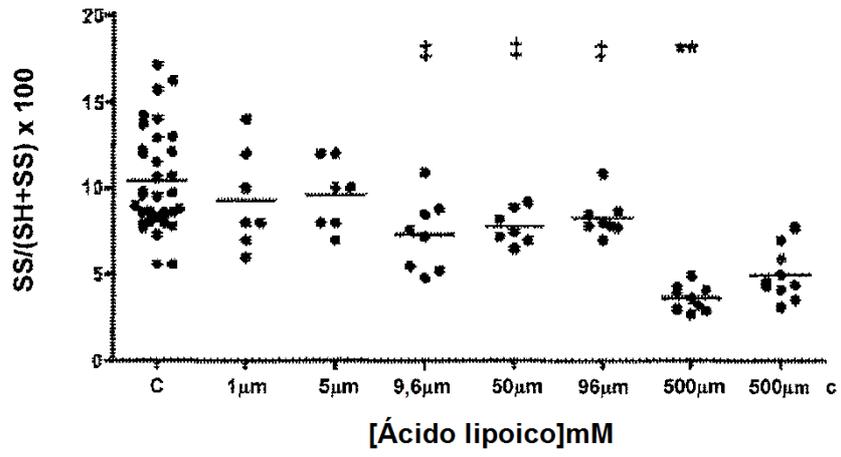


Figura 5