

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 607**

51 Int. Cl.:
A61K 31/122 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08007069 .1**
96 Fecha de presentación: **09.04.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2108366**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.10.2009**

54 Título: **IDEBENONA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD RESPIRATORIA EN DISTROFIA MUSCULAR.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.12.2011

73 Titular/es:
SANTHERA PHARMACEUTICALS (SCHWEIZ) AG
HAMMERSTRASSE 47
4410 LIESTAL, CH

72 Inventor/es:
Buyse, Gunnar y
Meier, Thomas

74 Agente: **Miltenyi, Peter**

ES 2 370 607 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

Idebenona para el tratamiento de enfermedad respiratoria en distrofia muscular

La presente invención se refiere a 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(10-hidroxidecil)-1,4-benzoquinona (idebenona) para tratar y/o prevenir la enfermedad respiratoria asociada con ciertas formas de distrofia muscular.

5 **Antecedentes de la invención**

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una forma progresiva heredada de manera recesiva de la enfermedad de atrofia muscular progresiva que afecta a ~1 de cada 3.000 niños. La incidencia notificada es de 25/100.000 nacimientos masculinos vivos en todo el mundo. Los primeros signos de la enfermedad se hacen evidentes cuando los niños comienzan a andar. La atrofia muscular se produce inicialmente en los grupos musculares proximales y después en los distales, conduciendo a la pérdida de la ambulación en pacientes adolescentes. Mutaciones en el gen de distrofina y la ausencia de proteína distrofina conducen en última instancia a la muerte de los pacientes con DMD en edades adultas tempranas, principalmente debido a insuficiencias cardíaca o respiratoria. Las medidas clínicas para mejorar la calidad de vida comprenden cirugía ortopédica y ventilación nocturna. La distrofia muscular de Becker (DMB) está provocada por diferentes mutaciones en el mismo gen de distrofina pero tiene un transcurso clínico más leve y los pacientes tienen una esperanza de vida prolongada en comparación con los pacientes con DMD. Los procesos celulares que subyacen a la atrofia muscular asociada a DMD incluyen la pérdida de fibras de músculo esquelético y la invasión acompañante de tejido conjuntivo y adiposo. La debilidad progresiva de la musculatura esquelética, la implicación cardíaca y la insuficiencia respiratoria conducen a mortalidad y morbilidad temprana en pacientes con DMD/DMB.

20 Tanto la DMD como la DMB están provocadas por mutaciones en el gen de distrofina. El gen de distrofina consiste en 2700 kpb y está ubicado en el cromosoma X (Xp21.2, número de registro de gene bank: M18533). El transcrito de ARNm de 14 kpb de longitud se expresa predominantemente en músculo esquelético, cardíaco y liso y en un grado limitado en el cerebro. La proteína distrofina madura tiene un peso molecular de ~427 kDa y pertenece a la superfamilia de proteínas espectrininas (Brown S.C., Lucy J.A. (eds), "Dystrophin", Cambridge University Press, 1997).
25 Mientras que la mutación subyacente en DMD conduce a una falta de proteína distrofina, el fenotipo de DMB más leve es una consecuencia de mutaciones que conducen a la expresión de formas anómalas, a menudo truncadas, de la proteína con funcionalidad residual.

La parte N-terminal de la distrofina se une a filamentos de actina del citoesqueleto, mientras que dominios en la parte C-terminal de la molécula de distrofina se unen a β -distroglicano asociado a la membrana. Por tanto, la distrofina sirve como conector molecular entre el citoesqueleto y la membrana de la célula muscular e, indirectamente, mediante el denominado complejo proteico asociado a distrofina (DAPC) también a la matriz extracelular. Las parejas de unión conocidas de la distrofina incluyen también sintrofina, distrobrevina, la óxido nítrico sintasa de tipo neuronal (nNOS) y el complejo sarcoglicano-sarcolipina (SS). Se cree que estas interacciones de proteínas que implican la región tanto carboxiterminal como aminoterminal de la proteína distrofina contribuyen a la estabilidad mecánica de la membrana de la célula muscular durante los ciclos de contracción y relajación. La distrofina es también importante para el ensamblaje o la integridad del propio complejo DAPC, ya que se ha mostrado que en células musculares deficientes en distrofina de pacientes con DMD muchos componentes del complejo DAPC están reducidos o ausentes en el sarcolema. La ausencia de proteína distrofina funcional conduce a la alteración de la unión mecánica entre el citoesqueleto de actina y el sarcolema de la célula muscular, lo que a su vez conduce al deterioro de los miofilamentos y a debilidad muscular (Brown S.C., Lucy J.A. (eds), "Dystrophin", Cambridge University Press, 1997).

En pacientes con DMD deficientes en distrofina, la enfermedad respiratoria resulta de la debilidad de los músculos respiratorios que conduce a un síndrome pulmonar restrictivo progresivo que se hace evidente en la primera parte de la segunda década de vida, y que da como resultado insuficiencia respiratoria e infecciones pulmonares potencialmente mortales durante la segunda o tercera década de vida (McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, Fowler WM, Johnson ER, Kilmer DD, Sigford BJ. Am J Phys Med Rehabil 1995; 74 (Supl.): S70-92). En pacientes con DMD, la debilidad progresiva de los músculos respiratorios es el principal factor en el desarrollo de insuficiencia respiratoria. De hecho, se ha mostrado que la reducción de las presiones máximas de las vías respiratorias es el primer signo de disfunción, precediendo a los cambios en el volumen pulmonar residual (Hahn A, Bach JR, Delaubier A, Renardel-Irani A, Guillou C, Rideau Y. Arch Phys Med Rehabil 1997; 78:1-6; McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, Fowler WM, Johnson ER, Kilmer DD, Sigford BJ. Am J Phys Med Rehabil 1995; 74 (Supl.):S70-S92).

La insuficiencia respiratoria asociada con DMD y DMB se trata actualmente sólo de manera sintomática o de apoyo mediante despeje de las vías respiratorias, entrenamiento del músculo respiratorio, ventilación nocturna no invasiva, ventilación no invasiva diurna y ventilación invasiva continua tal como recomienda la Asociación Torácica Americana ("American Thoracic Society"). La cirugía de la médula espinal en combinación con ventilación nocturna mejora la mediana de la supervivencia hasta los 30 años.

La intervención farmacológica para el tratamiento de la debilidad muscular asociada a DMD se limita actualmente al uso de glucocorticoides tales como prednisona o deflazacort. Las conclusiones de una reciente revisión de las

5 pruebas disponibles sobre los corticosteroides en DMD fueron las siguientes: deben ofrecerse como tratamiento prednisona (0,75 mg/kg/día) o deflazacort (0,9 mg/kg/día), deben monitorizarse los beneficios y los efectos secundarios, y la oferta de tratamiento con corticosteroides debe incluir un debate equilibrado de los posibles riesgos. No obstante, quedan problemas o cuestiones importantes tales como cuándo comenzar el tratamiento con corticosteroides, y el miedo a efectos secundarios significativos a largo plazo.

El documento WO 2006/100017 describe el uso de idebenona en el tratamiento o la prevención de debilidad y pérdida de tejido de músculo esquelético o cardiomiopatía asociada con una distrofia muscular pero no dice nada con respecto a su uso para la enfermedad respiratoria en una distrofia muscular.

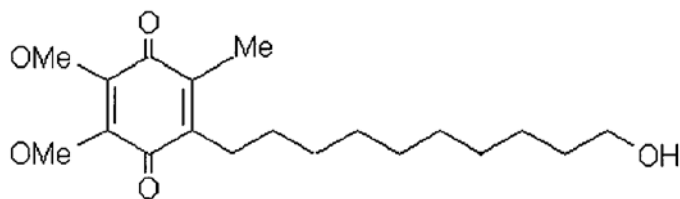
10 En resumen, a pesar de los recientes avances en la gestión de la insuficiencia respiratoria en DMD, las complicaciones respiratorias y el fallo respiratorio son una causa predominante de muerte en DMD. Por consiguiente, existe una fuerte necesidad en la técnica de proporcionar medios adicionales para tratar o prevenir mejor la insuficiencia y debilidad respiratorias en distrofias musculares provocadas por deficiencia en distrofina (distrofia muscular de Duchenne y distrofia muscular de Becker). Dicho objeto se logra proporcionando idebenona para preparar un medicamento para tratar y/o prevenir la insuficiencia y debilidad respiratorias asociadas con DMD y DMB.

Descripción de la invención

20 La presente invención se refiere a idebenona (2,3-dimetoxi-5-metil-6-(10-hidroxicil)-1,4-benzoquinona) para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedad respiratoria (insuficiencia y/o debilidad respiratoria) en una distrofia muscular, en particular distrofia muscular de Duchenne (DMD) y distrofia muscular de Becker (DMB). Esto es sorprendente puesto que no se ha notificado antes que la idebenona pueda mejorar la insuficiencia o debilidad respiratoria en cualquier enfermedad neuromuscular.

25 La idebenona es un análogo sintético de la coenzima Q10 (CoQ10), el antioxidante vital de la membrana celular y el constituyente esencial de la cadena de transporte de electrones (CTE) mitocondrial que produce adenosina trifosfato (ATP). La idebenona tiene la capacidad de funcionar en situaciones de baja tensión de oxígeno. Debido a su capacidad para inhibir la peroxidación de lípidos, la idebenona protege las membranas celulares y la mitocondria del daño oxidativo (Zs.-Nagy I (1990) Chemistry, toxicology, pharmacology and pharmacokinetics of idebenone: a review. Arch. Gerontol. Geriatr. 11:177-186). Sus propiedades antioxidantes protegen frente a la isquemia cerebral y el daño de nervios en el sistema nervioso central. La idebenona también interacciona con la CTE, preservando la formación de ATP en estados isquémicos. Este compuesto ya se usa como fármaco nootrópico y también se ha mostrado que estimula el factor de crecimiento nervioso, una característica que podría ser importante en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas. La idebenona se describe en la memoria descriptiva de la publicación de patente japonesa examinada n.º 3134/1987 presentada por Takeda Chemical Industries, Ltd. Además, se ha mostrado que la idebenona puede aplicarse en el tratamiento de enfermedades asociadas con sobrecarga de hierro, particularmente ataxia de Friedreich (patente estadounidense 6.133.322).

La idebenona tiene la siguiente fórmula:



2,3-dimetoxi-5-metil-6-(10-hidroxicil)-1,4-benzoquinona, idebenona

40 La idebenona se administra preferiblemente en intervalos de dosificación de desde 5 mg/kg/día hasta 60 mg/kg/día, más preferiblemente en un intervalo de dosificación de 5 mg/kg/día a 40 mg/kg/día y lo más preferido en un intervalo de dosificación de 10 mg/kg/día a 30 mg/kg/día.

45 Además, la idebenona se administra preferiblemente al menos una, preferiblemente más veces al día, preferiblemente durante al menos 3 meses, más preferiblemente durante al menos 6 meses, lo más preferiblemente durante de 6 meses a 12 meses hasta observar la mejora inicial de la fuerza muscular y una función cardíaca mejorada y una anatomía cardíaca normalizada. Para el mantenimiento del efecto terapéutico se recomienda un tratamiento prolongado; el tratamiento preferido es durante toda la vida. Los modos preferidos de administración son oral, i.p., i.v., i.m., i.c, parenteral, intranasal, transdérmica y oromucosa, mientras que las administraciones oral y oromucosa son los modos de administración más preferidos.

Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente a un

ser humano, una dosificación eficaz de idebenona. Modos adicionales de administración incluyen administración rectal, tópica, ocular, pulmonar o nasal. Las formas farmacéuticas incluyen, por ejemplo, comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, disoluciones, cápsulas, cremas, pomadas y aerosoles, mientras que se prefieren los comprimidos.

- 5 Otras formas farmacéuticas preferidas son las denominadas "oblas", definidas como productos en forma de película orales de disgregación rápida para la administración de idebenona, o comprimidos que se disgregan por vía oral (ODT) que contienen idebenona.

10 La dosificación eficaz del principio activo empleado puede variar dependiendo de los compuestos particulares empleados, el modo de administración, el estado que está tratándose y la gravedad del estado que está tratándose. Tal dosificación puede establecerse fácilmente por un experto en la técnica, habiéndose mencionado anteriormente una dosificación preferida. La idebenona tal como se usa en el contexto de la presente invención se formula preferiblemente en una forma farmacéutica antes de su administración. Por consiguiente, la idebenona puede combinarse con cualquier portador farmacéutico adecuado. Las preparaciones farmacéuticas para su uso según la presente invención pueden prepararse mediante procedimientos normales usando componentes bien conocidos y fácilmente disponibles. Al preparar las formulaciones, la idebenona se mezcla habitualmente con un portador, o se diluye mediante un portador, o se encierra con un portador, que puede estar en forma de una cápsula, cachet, papel u otro recipiente. Cuando el portador sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobres, cachets, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, disoluciones inyectables estériles, polvos envasados estériles, comprimidos que se disgregan por vía oral y oblas orales.

25 Algunos ejemplos de portadores, excipientes y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe acuoso, metilcelulosa, hidroxibenzoatos de metilo y propilo, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes y/o agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo tras su administración al paciente.

30 La idebenona es segura desde el punto de vista toxicológico, lo que significa que puede usarse como agente activo farmacéutico en un medicamento.

35 La idebenona puede combinarse con excipientes, cargas, disolventes, diluyentes, tintes y/o aglutinantes. La elección de las sustancias auxiliares así como las cantidades de las mismas que van a usarse dependen de si el fármaco medicinal va a administrarse por vía oral, a través de la mucosa oral, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía intradérmica, por vía intramuscular, por vía intranasal, por vía bucal o por vía tópica. Para la aplicación oral, las preparaciones adecuadas están en forma de comprimidos, píldoras recubiertas con azúcar, cápsulas, polvos granulados, gotas, jugos y jarabes, mientras que para aplicación parenteral, tópica y por inhalación formas de aplicación adecuadas son disoluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles así como pulverizaciones. La idebenona puede administrarse en una sustancia de liberación sostenida, en forma disuelta o en un emplasto, opcionalmente con la adición de agentes que promueven la penetración en la piel, y son adecuados como preparaciones de aplicación percutánea. Las formas de preparaciones que pueden usarse por vía oral o por vía percutánea pueden producir una liberación retardada de los compuestos. Las formulaciones de idebenona se describen por ejemplo en varias patentes, por ejemplo en los documentos WO 99/07355, JP11116470 y WO 2008/019769.

45 Formulaciones preferidas para su uso según la presente invención contienen 45 mg, 60 mg o 150 mg de idebenona en comprimido recubierto con película que contiene lactosa, celulosa, croscarmelosa sódica, PVP (Plasdone® K25), estearato de magnesio veg. y dióxido de sílice coloidal.

50 Otras formulaciones preferidas son oblas que contienen idebenona definidas como productos en forma de película orales de disgregación rápida para la administración de idebenona o comprimido que se disgrega por vía oral (ODT) que contiene idebenona.

55 En una realización preferida adicional, la idebenona puede administrarse en combinación con un segundo agente terapéutico, en la que dicho segundo agente terapéutico se selecciona preferiblemente de glucocorticosteroides tales como succinato sódico de 6a-metilprednisolona-21 (solumedrol®) o deflazacort (calcort®) que se usan de manera rutinaria en pacientes con DMD para el tratamiento de inflamación muscular e inflamación. Asimismo, la idebenona puede administrarse en combinación con cualquier medicación usada en pacientes con DMD para tratar cardiomiopatía asociada a DMD tal como inhibidores de ACE, betabloqueantes y diuréticos.

La idebenona y el agente activo adicional pueden usarse simultáneamente, por separado o secuencialmente con el fin de tratar o prevenir los síntomas de la enfermedad. Los dos agentes activos pueden proporcionarse en una única

forma farmacéutica o una formulación separada, conteniendo cada formulación al menos uno de los dos agentes activos.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplo 1

5 Se evaluó la eficacia de la idebenona sobre los parámetros respiratorios en pacientes con distrofia muscular de Duchenne (DMD) en un ensayo clínico doble ciego, controlado por placebo, de grupos paralelos aleatorizados realizado en un único centro clínico. Se trataron pacientes con DMD con edades de 8 a 16 años con idebenona o placebo a lo largo de un periodo de 52 semanas. Tras obtenerse el consentimiento informado por escrito del paciente y el tutor legal/padres del paciente, se incluyeron los pacientes que cumplían los criterios de elegibilidad del protocolo en el centro de estudio y se aleatorizaron a tratamiento diario de idebenona (150 mg, 3x al día; dosis diaria total de 450 mg) o placebo (3x al día). Se evaluó la eficacia inicialmente y a las semanas 26 y 52.

Se incluyó un total de 21 pacientes, se aleatorizaron 13 pacientes a tratamiento con idebenona y se aleatorizaron 8 a tratamiento con placebo.

15 Los criterios de inclusión y exclusión se evaluaron en la selección y se confirmaron en la visita 1 (visita inicial), antes de la primera administración del medicamento de estudio. Se usaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión para decidir la elegibilidad de un paciente para su inclusión en el estudio.

Los criterios de inclusión fueron:

- pacientes de 8 - 16 años de edad en el momento de su inclusión
- sexo masculino
- 20 • presencia de disfunción/implicación cardiaca, definida por tensión sistólica pico anómala en la pared inferolateral del ventrículo izquierdo (VI)
- diagnóstico confirmado de DMD (deleción o ausencia de gen de distrofina fuera de marco /<5% de proteína distrofina en biopsia muscular; cuadro clínico que concuerda con DMD típica)
- 25 • si sigue un tratamiento crónico con glucocorticosteroides (deflazacort, prednisona) para DMD (o cualquier otra enfermedad) (es decir, medicación concomitante): la dosificación debe ser estable (sin cambios) 6 meses antes de su inclusión
- si sigue una medicación crónica para cardiomiopatía asociada a DMD (β -bloqueante, diuréticos): la dosificación debe ser estable (sin cambios) 3 meses antes de su inclusión
- 30 • capacidad para proporcionar una puntuación de extremidades superiores QMT repetida reproducible dentro del 15% de la primera puntuación de evaluación (en la visita 1/día 1 frente a la visita de selección)

Los criterios de exclusión fueron:

- cardiomiopatía sintomática o insuficiencia cardiaca
- disfunción cardiaca asintomática pero grave en la evaluación inicial (selección): acortamiento fraccional (AF) < 20% y/o fracción de eyección (FE) < 40%
- 35 • uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE)
- historial previo de arritmias ventriculares (distintas de extrasístole ventricular aislada); arritmias ventriculares presentes en la selección
- participación previa (6 meses o menos) en cualquier otro ensayo terapéutico para DMD
- 40 • uso de coenzima Q10, idebenona, creatina, glutamina, oxatomida o cualquier medicamento a base de hierbas en el plazo de los últimos 6 meses
- historial de enfermedad concomitante significativa o alteración significativa de la función renal o hepática (creatinina sérica y GGT mayores de 1,5 veces el límite superior para la edad y el sexo)
- hipersensibilidad individual conocida a la idebenona

Se definieron los siguientes criterios de eliminación de pacientes:

- 45 • uso de cualquier fármaco en investigación distinto de la medicación del estudio durante el periodo del estudio

- administración de inhibidores de ACE
- cardiomiopatía progresiva durante el ensayo, desarrollando el paciente insuficiencia cardiaca sintomática
- cardiomiopatía progresiva durante el ensayo, paciente asintomático, pero disminución significativa del acortamiento fraccional (AF) hasta < 20%, o la fracción de eyección (DE) hasta < 40%

5 Se formuló la idebenona como un comprimido de color naranja recubierto con película, con forma biconvexa redonda, con un diámetro de 10 mm, que contenía 150 mg de idebenona y lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona (Plasdone® K25), estearato de magnesio y dióxido de silicio como excipientes. El comprimido se prepara mediante un procedimiento de granulación en húmedo realizado con un
10 granulador de alta cizalladura, seguido por compresión en una máquina de preparación de comprimidos rotatoria y recubrimiento con película de los núcleos en un recubridor de cubeta perforada. La composición del placebo se basa en la composición del comprimido recubierto con película de 150 mg. La sustancia farmacológica y los excipientes se han sustituido por una mezcla de lactosa monohidratada y celulosa microcristalina. La composición del recubrimiento permanece constante. Los comprimidos de placebo se preparan mediante compresión directa, seguido por recubrimiento con película. Tanto la idebenona (150 mg) como el placebo coincidente se administraron como un comprimido oral. Los pacientes debían tomar 1 comprimido, 3 veces al día con las comidas, durante 12
15 meses (52 semanas).

Se realizaron pruebas de la función pulmonar mediante un evaluador clínico (médico terapeuta) con experiencia prolongada en la evaluación de niños con enfermedades neuromusculares, usando equipo y métodos del estado de la técnica. Se realizaron las pruebas con el paciente sentado, con un orden estandarizado de las pruebas. Se
20 midieron los volúmenes pulmonares (CVF, VEF1) usando un espirómetro manual Koko (PDS Instrumentation, Louisville, EE.UU.).

Se midieron las presiones espiratoria (PEM) e inspiratoria (PIM) máximas usando un manómetro Magnehelic® (Dwyer Instrument, Michigan City Ind, EE.UU.) conectado a una boquilla. Se realizaron las mediciones del flujo espiratorio pico (FEP) usando un medidor de flujo pico portátil (Mini-Wright peak flow meter, Clement Clarke International). Para todos los parámetros, se usaron los valores más altos de tres registros consecutivos según los
25 criterios publicados por la Sociedad Torácica Americana (ATS) (American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1994; 152:1107-1136).

Las pruebas de la función pulmonar incluyeron los siguientes parámetros:

- Capacidad vital forzada (CVF) [l]
- % de capacidad vital forzada de la pronosticada
- Volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1) [l]
- VEF1 (% del pronosticado)
- Flujo espiratorio pico (FEP) [l/min]
- Flujo espiratorio pico (% del pronosticado)
- Presión inspiratoria máxima (PIM) [cm de H₂O]
- Presión inspiratoria máxima (% de la pronosticada)

La conversión del flujo espiratorio pico a partir de los valores medidos (en litros) a “% del pronosticado” se realizó mediante la siguiente ecuación:

$$\text{“flujo espiratorio pico } -422,8 + 5,288 \times \text{altura”}$$

40 [altura en cm]

según publicaciones previas (Godfrey S *et al.* (1970) Lung volumes and airway resistance in normal children aged 5 to 18 years. Br J Dis Chest; 64(1):15-24; Quanjer PH, *et al.* (1989) Compilation of reference values for lung function measurements in children. Eur Respir J Supl. 4:184S-261S):

La conversión de la presión inspiratoria máxima (PIM) a partir de los valores medidos (en cm de H₂O) a “% de la pronosticada” se realizó mediante la siguiente ecuación:

$$\text{“PIM } - 27,020 - (4,132 \times \text{edad}) - (0,003 \times \text{altura} \times \text{peso)”}$$

[edad: años; altura: altura corporal en cm; peso: kg]

según publicaciones previas (Domènech-Clar R, *et al.* (2003) Maximal static respiratory pressures in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 35(2):126-32).

5 Se determinó la eficacia de la idebenona para los parámetros enumerados anteriormente como cambios entre el nivel inicial y el final del tratamiento (a la semana 52) y se hicieron comparaciones entre sujetos tratados con idebenona y tratados con placebo.

Las pruebas clínicas descritas anteriormente permiten la monitorización de cualquier mejora en los parámetros respiratorios en pacientes con DMD como resultado del tratamiento con idebenona.

Ejemplo 2

La idebenona mejora los parámetros respiratorios funcionales en pacientes con DMD.

10 Para evaluar la eficacia de la idebenona para mejorar signos tempranos de la insuficiencia respiratoria en DMD, se determinaron los cambios en el flujo espiratorio pico (FEP) y la presión inspiratoria máxima (PIM) entre el nivel inicial y la semana 52 (final del tratamiento) y se compararon los cambios para los grupos de idebenona y placebo. Tal como se muestra en la tabla 1, los pacientes con idebenona mejoraron sorprendentemente para ambos parámetros. Específicamente, para pacientes con idebenona el flujo espiratorio pico fue superior en la semana 52 en comparación con el nivel inicial (lo que indica una mejora de la función respiratoria), mientras que el flujo espiratorio pico de pacientes con placebo disminuyó a lo largo del periodo del estudio (lo que indica un empeoramiento de la función respiratoria). La diferencia para el cambio entre el nivel inicial y la semana 52 entre los grupos de idebenona y placebo era estadísticamente significativa.

20 **Tabla 1 Eficacia de la idebenona comparada con la de placebo en parámetros de función respiratoria en pacientes con DMD.**

Los datos representan valores en el nivel inicial y el final del tratamiento (a la semana 52) así como la comparación de los cambios para pacientes tratados con idebenona y placebo entre el nivel inicial y la semana 52

Parámetros respiratorios	Nivel inicial (N.I.)		Semana 52		Cambio Semana 52 – N.I.		Valor p
	Placebo	Idebenona	Placebo	Idebenona	Placebo	Idebenona	
	N=8	N=13	N=8	N=13	N=8	N=13	
Función respiratoria:							
• CVF [l]	1,93 ± 0,38	2,19 ± 0,58	2,08 ± 0,59	2,33 ± 0,67	0,15 ± 0,29	0,14 ± 0,31	0,471
• CVF [% de la pronosticada]	80,6 ± 28,87	76,5 ± 25,58	82,6 ± 37,11	75,3 ± 24,79	2,0 ± 11,0	-1,2 ± 6,4	0,793
• VEF1 [l]	1,70 ± 0,39	1,97 ± 0,59	1,81 ± 0,52	2,08 ± 0,71	0,10 ± 0,27	0,11 ± 0,37	0,484
• VEF1 [% del pronosticado]	81,9 ± 29,68	76,5 ± 23,94	81,5 ± 35,80	74,5 ± 23,88	-0,4 ± 9,2	-2,0 ± 9,2	0,651
• Flujo espiratorio pico [l/min]	243,8 ± 73,7	261,5 ± 93,9	230,0 ± 67,8	292,3 ± 90,6	-13,8 ± 51,0	30,8 ± 54,4	0,039
• Flujo espiratorio pico [% del pronosticado]	74,8 ± 26,49	74,1 ± 26,75	66,3 ± 25,38	76,9 ± 20,13	-8,5 ± 13,8	2,8 ± 13,8	0,042
• PIM [cm de H ₂ O]	-39,4 ± 16,57	-40,0 ± 16,58	-41,9 ± 15,34	-47,3 ± 14,09	-2,5 ± 6,6	-7,33 ± 13,0	0,173
• PIM [% de la pronosticada]	45,0 ± 18,69	39,2 ± 15,89	44,3 ± 16,66	44,1 ± 13,38	-0,8 ± 7,3	4,8 ± 13,0	0,142

Datos expresados como la media ± desviación estándar

CVF (capacidad vital forzada); VEF1 (volumen espiratorio forzado en 1 segundo); PIM (presión inspiratoria máxima)

Valor p: para la comparación entre los grupos con placebo y con idebenona (prueba unilateral)

n: número de sujetos

25 La misma mejora sorprendente con idebenona era detectable para el cambio entre el nivel inicial y la semana 52 en el “flujo espiratorio pico expresado como el porcentaje del valor pronosticado”. La diferencia en el cambio de este parámetro para el grupo de idebenona era estadísticamente diferente del grupo de placebo.

30 Además, para pacientes con idebenona, la presión inspiratoria máxima (PIM) aumentó (expresado como un número más negativo) a lo largo del periodo de tratamiento de 52 semanas, lo que indica que los pacientes con DMD tratados con idebenona ejercen una mayor fuerza inspiratoria. Este cambio era claramente diferente del placebo (tabla 1). Cuando se expresó la PIM como porcentaje del valor pronosticado, los pacientes con idebenona aumentaron en 4,8±13,0% mientras que los pacientes con placebo disminuyeron en -0,8±7,3%, lo que indica

claramente el potencial terapéutico de la idebenona sobre los parámetros respiratorios funcionales.

5 Los cambios en CVF, % de CVF de la pronosticada, VEF1 y % de VEF1 del pronosticado tras el tratamiento con idebenona no eran diferentes del tratamiento con placebo. De hecho, en el nivel inicial, en ambos grupos estos parámetros (volúmenes pulmonares residuales) estaban claramente menos afectados que el flujo pico y las presiones de las vías respiratorias. Esto concuerda con informes previos que mostraban que en el transcurso de la enfermedad de DMD los cambios en los volúmenes pulmonares se producen más tarde que los cambios en medidas más directas de la fuerza respiratoria reducida (Hahn A, Bach JR, Delaubier A, Renardel-Irani A, Guillou C, Rideau Y. Arch Phys Med Rehabil 1997; 78:1-6; McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, Fowler WM, Johnson ER, Kilmer DD, Sigford BJ. Am J Phys Med Rehabil 1995; 74 (Supl.):S70-S92).

REIVINDICACIONES

1. Idebenona para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de insuficiencia y/o debilidad respiratoria en una distrofia muscular.
2. Idebenona para su uso según la reivindicación 1, en la que la distrofia muscular es distrofia muscular de Duchenne (DMD).
- 5 3. Idebenona para su uso según la reivindicación 1, en la que la distrofia muscular es distrofia muscular de Becker.
4. Idebenona para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en que la idebenona se administra en una dosificación de desde 5 mg/kg/día hasta 60 mg/kg/día.
5. Idebenona para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en que la idebenona se administra una o más veces al día a lo largo de al menos 3 meses.
- 10 6. Idebenona para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el modo de administración de la idebenona se selecciona de oral, i.p., i.v., i.m., i.c., parenteral, intranasal, transdérmica o a través de la mucosa oral.
7. Idebenona para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en que la idebenona se administra en forma de un comprimido.
- 15 8. Idebenona para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en que la idebenona se administra mediante una oblea oral, un producto en forma de película oral de disgregación rápida para la administración de componentes farmacéuticos o mediante un comprimido que se disgrega por vía oral.
9. Idebenona para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en que la idebenona se administra en combinación con un segundo agente terapéutico, seleccionado preferiblemente de glucocorticosteroides y de agentes terapéuticos para el tratamiento de cardiomiopatía asociada a DMD.
- 20 10. Idebenona para su uso según la reivindicación 9, en la que los glucocorticosteroides se seleccionan de succinato sódico de 6 α -metilprednisolona-21 y deflazacort.
11. Idebenona para su uso según la reivindicación 9, en la que los agentes terapéuticos para el tratamiento de cardiomiopatía asociada a DMD se seleccionan de inhibidores de ACE, betabloqueantes y diuréticos.