

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 602**

51 Int. Cl.:

A61K 31/122 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2009 E 09795720 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 2424513**

54 Título: **Derivado de quinona 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(10-hidroxicil)-1,4-benzoquinona para el tratamiento de esclerosis múltiple progresiva primaria**

30 Prioridad:

30.04.2009 EP 09006030

30.04.2009 US 174170 P

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

02.07.2015

73 Titular/es:

**SANTHERA PHARMACEUTICALS (SCHWEIZ) AG
(50.0%)**

Hammerstrasse 49

4410 Liestal, CH y

**THE UNITED STATES OF AMERICA AS
REPRESENTED BY THE DEPARTMENT OF
HEALTH AND HUMAN SERVICES (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MEIER, THOMAS;
BIELEKOVA, BIBIANA y
MCFARLAND, HENRY, F.**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 539 602 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

Derivado de quinona 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(10-hidroxidecil)-1,4-benzoquinona para el tratamiento de esclerosis múltiple progresiva primaria

5 La presente invención se refiere a enfoques, métodos, productos farmacéuticos y usos dirigidos al tratamiento curativo o la prevención de esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) usando 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(10-hidroxidecil)-1,4-benzoquinona (idebenona) como agente activo.

Antecedentes de la invención

10 La idebenona es un análogo sintético, de molécula pequeña de la coenzima Q10 (CoQ10), el antioxidante vital de la membrana celular y un constituyente esencial de la cadena de transporte de electrones (CTE) mitocondrial que produce trifosfato de adenosina (ATP). La idebenona tiene la capacidad de funcionar en situaciones de baja tensión de oxígeno. Debido a esta capacidad para inhibir la peroxidación de lípidos, la idebenona protege las membranas celulares y las mitocondrias 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 a los nervios en el sistema nervioso central. De manera más importante, 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 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)

20 Como compuesto lipófilo, la idebenona se absorbe bien en el tracto gastrointestinal tras administración oral convencional, que es la vía normal para la administración de dicho compuesto. Se han usado formas farmacéuticas tales como comprimidos o cápsulas en ensayos clínicos y como producto comercializado. En el documento WO 2008/019769 se describe el perfil farmacológico de idebenona administrada de manera convencional y los autores sugieren usar idebenona en una formulación transmucosa.

30 La esclerosis múltiple (EM) es un trastorno inflamatorio y desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) que destruye la mielina, los oligodendrocitos, los axones y las neuronas (Nosworthy, J. H., C. Lucchinetti, *et al.* (2000). Multiple sclerosis. N Engl J Med 343(13): 938-52). La gran mayoría de los pacientes con EM con un diagnóstico reciente desarrollan la forma recurrente-remite de la enfermedad (EMRR), en la que a periodos de empeoramiento neurológico le siguen periodos de remisión espontánea, al menos al comienzo del proceso patológico. Aproximadamente el 10-15% de los pacientes desarrollan EM progresiva primaria (EMPP), caracterizada por una acumulación progresiva de discapacidad neurológica desde la aparición de la enfermedad, sin ningún empeoramiento superpuesto (es decir recaídas) o mejoras (remisiones) (Miller, D. H., S. M. Leary (2007). Primary-progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol 6(10): 903-12).

40 Los pacientes con EM progresiva primaria (EMPP) difieren de los pacientes con EMRR en varias características importantes: Tienden a tener más edad en el momento de la aparición de la enfermedad (media de 40 frente a 30 años); los hombres y las mujeres tienden a verse afectados por igual; clínicamente hay una alta prevalencia de disfunción corticoespinal caracterizada por espasticidad y debilidad progresivas; los pacientes tienen una implicación más relevante de la médula espinal (Bieniek, M., D. R. Altmann, *et al.* (2006). Cord atrophy separates early primary progressive and relapsing remitting multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 77(9): 1036-9) y generalmente una menor cantidad de lesiones de materia blanca diferenciadas (es decir placas) en el cerebro y menos evidencias de actividad inflamatoria cerebral (Lucchinetti, C. y W. Bruck (2004). The pathology of primary progressive multiple sclerosis. Mult Scler 10 supl. 1: S23-30) y lo que es más importante, los pacientes con EMPP no responden a las terapias inmunomoduladoras con eficacia comprobada en EMRR (Leary, S. M. y A. J. Thompson (2005). Primary progressive multiple sclerosis: current and future treatment options. CNS Drugs 19(5): 369-76).

50 Tanto las nuevas modalidades de obtención de imágenes como los datos patológicos sugieren que, en EMPP, la patología del SNC es más difusa (Filippi, M., M. A. Rocca, *et al.* (2002). Correlations between structural CNS damage and functional MRI changes in primary progressive MS. Neuroimage 15(3): 537-46; Rovaris, M., E. Judica, *et al.* (2008). Large-scale, multicentre, quantitative MRI study of brain and cord damage in primary progressive multiple sclerosis. Mult Scler. 14(4): 455-64) y aparece en cierto grado independientemente de las lesiones focales (Sastre-Garriga, J., G. T. Ingle, *et al.* (2004). Grey and white matter atrophy in early clinical stages of primary progressive multiple sclerosis. Neuroimage 22(1): 353-9; Kutzelnigg, A., C. F. Lucchinetti, *et al.* (2005). Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. Brain 128 (Pt 11): 2705-12; Rovaris, M., A. Gallo, *et al.* (2005). Axonal injury and overall tissue loss are not related in primary progressive multiple sclerosis. Arch Neurol 62(6): 898-902). La médula espinal cervical es la principal diana del proceso patológico en EMPP, que subyace a la mayor parte de la discapacidad clínica. El proceso difuso del SNC en EMPP se caracteriza por activación de la microglía y lesión axonal difusa en la materia blanca y por desmielinización cortical y pérdida neuronal en la materia gris. Adicionalmente, se han observado anomalías endoteliales de nivel bajo pero

persistentes y fuga de la barrera hematoencefálica (BHE), tanto en materia gris como blanca de aspecto normal.

Actualmente no hay ningún tratamiento con eficacia terapéutica comprobada para EMPP (Leary, S. M. y A. J. Thompson (2005). Primary progressive multiple sclerosis: current and future treatment options. *CNS Drugs* 19(5): 369-76). Ni preparaciones de interferón beta (Leary, S. M., D. H. Miller, *et al.* (2003). Interferon beta-1a in primary progressive MS: an exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology* 60(1): 44-51; Montalban, X. (2004). Overview of European pilot study of interferon beta-1b in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 10 supl. 1: S62; discussion 62-4) ni el acetato de glatirámero (Wolinsky, J. S., P. A. Narayana, *et al.* (2007). Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 61(1): 14-24) pudieron ralentizar la acumulación de discapacidad en EMPP. Se iniciaron varios ensayos de fase II de mitoxantrona en EMPP, pero ninguno notificó un efecto positivo. Un gran ensayo de fase II multicéntrico, controlado por placebo, notificado recientemente de rituximab en EMPP tampoco pudo demostrar ningún efecto sobre la acumulación de discapacidad en esta población de pacientes (véase <http://www.nationalmssociety.org/news/news-detail/index.aspx?nid=221>).

Estos datos indican conjuntamente que terapias que seleccionan como diana el sistema inmunitario y específicamente la formación de lesiones de EM que potencia el Gd no demuestran un efecto beneficioso en EMPP. En concordancia con la hipótesis revisada de que la fisiopatología de EMPP puede radicar más en mecanismos neurodegenerativos, en vez de en mecanismos mediados por el sistema inmunitario de destrucción del tejido del SNC, un ensayo piloto del agente neuroprotector riluzol mostró un efecto leve sobre la inhibición del desarrollo de atrofia de la médula espinal cervical en la cohorte de EMPP (Kalquers, N. F., F. Barkhof, *et al.* (2002). The effect of the neuroprotective agent riluzole on MRI parameters in primary progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler* 8(6): 532-3) que, sin embargo, no alcanzó significación estadística. En otro estudio (A. Bosco, G. Cazzato, *et al.*, *Nuova Rivista di Neurologia*, 7 (1997), 90-94) con pacientes que padecen la forma crónica-progresiva de EM, que es clínicamente distinta de EMPP, no pudo mostrarse que idebenona (a una dosis de 90 mg/día) administrada en combinación con metilprednisolona a lo largo de 240 días tuviese ninguna eficacia clínica o neurofisiológica.

Por consiguiente, hay una fuerte necesidad en la técnica de proporcionar medios adicionales para tratar y/o prevenir varios síntomas asociados con la esclerosis múltiple progresiva primaria.

Dicho objeto se logra proporcionando idebenona para preparar un medicamento para el tratamiento curativo o la prevención de esclerosis múltiple progresiva primaria.

Descripción de la invención

Específicamente, la invención se refiere a la administración de idebenona (2,3-dimetoxi-5-metil-6-(10-hidroxicil)-1,4-benzoquinona) a pacientes con EMPP.

Esto es sorprendente puesto que se ha notificado previamente que la idebenona puede usarse para el tratamiento de cardiomiopatía hipertrófica asociada con ataxia de Friedreich (FRDA; documento US 6.133.322; Rustin, 1999) o cardiomiopatía dilatada observada en pacientes con DMD, BMD y XLDCM (documento WO2006/100017). Sin embargo, el uso de idebenona en el tratamiento de EMPP nunca se había contemplado antes.

A diferencia de la EMRR para la que están aprobados varios medicamentos y se usan en la práctica clínica diaria, no se ha aprobado ningún tratamiento que modifique el transcurso de EMPP y por tanto EMPP constituye una enfermedad grave con alta necesidad médica.

La idebenona de la presente invención proporciona sorprendentemente un nuevo tratamiento eficaz y seguro de EMPP. La idebenona según la presente invención atenúa los síntomas de EMPP, atenúa, retarda, cura, previene y/o inhibe la neurodegeneración y/o la destrucción del tejido del SNC en pacientes con EMPP. Adicionalmente, la idebenona según la presente invención representa una terapia con amplios datos de seguridad y tolerancia.

Un primer aspecto de la presente invención se refiere al uso de idebenona para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir EMPP.

En este aspecto, también se contempla el tratamiento o la prevención de EMPP administrando una cantidad suficiente de idebenona. "Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad, tal como EMPP, abarca el tratamiento curativo de la enfermedad, el tratamiento de uno o más síntomas de la enfermedad, el tratamiento curativo de uno o más malos funcionamientos o una o más destrucciones asociadas con la enfermedad o la eliminación o el alivio de síntomas o dolor asociados con la enfermedad. En EMPP, "tratar" o "tratamiento" se refieren preferiblemente al tratamiento curativo, la atenuación o la eliminación de neurodegeneración y/o destrucción del tejido del SNC.

"Prevenir" o "prevención" de una enfermedad, tal como EMPP, abarca el retardo, el retardo de la aparición o la inhibición de la enfermedad o el retardo, el retardo de la aparición o la inhibición de uno o más síntomas, uno o más malos funcionamientos o de una o más destrucciones asociadas con la enfermedad, o la inhibición de síntomas o dolor asociados con la enfermedad. En EMPP, "prevenir" o "prevención" se refiere preferiblemente a la prevención o inhibición de neurodegeneración o destrucción del tejido del SNC en pacientes.

- 5 En realizaciones preferidas, va a administrarse idebenona por vía oral en una dosificación de desde 5 mg/kg de peso corporal/día hasta 60 mg/kg/día, más preferiblemente desde 10 mg/kg/día hasta 60 mg/kg/día y lo más preferido desde 30 mg/kg/día hasta 50 mg/kg/día. Las dosis preferidas para administración oral son de entre 450 mg/día y 2250 mg/día, se prefieren más las dosis de 900 mg/día a 2250 mg/día. En una realización, la administración oral de idebenona es en forma de un comprimido.
- En otras realizaciones de esta invención, el modo de administración de idebenona se selecciona de oral, i.p., i.v., i.m., i.c., parenteral, intranasal, transmucosa, sublingual y transdérmica.
- 10 En una realización preferida, se administra idebenona por medio de administración transmucosa. Las dosis preferidas para administración transmucosa oscilan entre 0,01 mg/kg/día y 60 mg/kg/día, más preferible entre 0,01 mg/kg/día y 20 mg/kg/día. En una realización, la administración transmucosa de idebenona es en forma de un supositorio, gota, goma de mascar, comprimido de disolución rápida o aerosol.
- En realizaciones adicionales, va a administrarse idebenona una o más veces al día a lo largo de al menos 3 meses, preferiblemente a lo largo de al menos 6 meses, más preferiblemente durante de aproximadamente 6 a aproximadamente 12 meses, lo más preferiblemente durante toda la vida tras la aparición de la enfermedad.
- 15 En otra realización, va a administrarse idebenona en combinación con un segundo agente terapéutico. Puede administrarse idebenona de manera simultánea, posterior o anterior en comparación con el segundo agente terapéutico. También puede administrarse idebenona en un programa temporal igual o diferente en comparación con el segundo agente terapéutico. También puede administrarse idebenona por una vía de administración igual o diferente en comparación con el segundo agente terapéutico. Preferiblemente, se administra idebenona por vía oral o por vía transmucosa y el segundo agente terapéutico se administra por vía oral o i.v., i.p., i.m., i.c.
- 20 El segundo agente terapéutico puede seleccionarse de metilprednisolona, un corticosteroide, un interferón, acetato de glatirámero, mitoxantrona, rituximab, daclizumab y natalizumab.
- Preferiblemente, el segundo agente terapéutico se selecciona de metilprednisolona y rituximab.
- 25 Más preferiblemente, no se administra idebenona junto con metilprednisolona como en el régimen de terapia aplicado en un estudio clínico (A. Bosco, G. Cazzato, *et al.*, Nuova Rivista di Neurologia, 7 (1997), 90-94). Incluso más preferiblemente, no se emplea idebenona administrada por vía oral de menos de 200 mg/día junto con metilprednisolona i.v. Todavía más preferiblemente, no se emplea idebenona administrada por vía oral de menos de 100 mg/día junto con metilprednisolona i.v.
- 30 En un segundo aspecto de la presente invención, se proporcionan preparaciones farmacéuticas, tales como un kit, una combinación de agentes o una composición farmacéutica.
- En una realización, se contempla un kit que comprende a) idebenona y b) un agente seleccionado de metilprednisolona, un corticosteroide, un interferón, acetato de glatirámero, mitoxantrona, rituximab, daclizumab o natalizumab.
- 35 En otra realización, se proporciona una combinación de a) idebenona junto con b) metilprednisolona, un corticosteroide, un interferón, acetato de glatirámero, mitoxantrona, rituximab o natalizumab.
- En todavía otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende a) idebenona junto con b) metilprednisolona, un corticosteroide, un interferón, acetato de glatirámero, mitoxantrona, rituximab, daclizumab o natalizumab.
- Breve descripción de los dibujos**
- 40 **Figura 1: Idebenona en diseño de ensayo clínico de EMPP**
- A un año de tratamiento previo inicial le seguirá la aleatorización 1:1 a placebo e idebenona 750 mg tres veces al día (dosis diaria de 2250 mg) durante 2 años. Todas las medidas de desenlace se recogerán cada 6-12 meses según se indica.
- 45 **Figura 2: Medidas de eficacia ajustadas para tasas individualizadas de desarrollo de destrucción del tejido del SNC en EMPP**
- A) El ensayo actual se basa en tres suposiciones, que están apoyadas por la bibliografía (Ingle, G. T., V. L. Stevenson, *et al.* (2003). Primary progressive multiple sclerosis: a 5-year clinical and MR study. Brain 126 (Pt 11): 2528-36):
- 50 1. Las pendientes de la destrucción del tejido del SNC son lineales para la mayoría de los pacientes con EMPP. Por tanto, la recogida de 2-3 puntos de tiempo para cada biomarcador durante el periodo inicial permitirá una estimación de las pendientes individuales de destrucción del tejido del SNC.

2. Las pendientes de la destrucción del tejido del SNC difieren entre pacientes individuales con EMPP.

3. Los datos transversales (es decir medición única, inicial del biomarcador) no predicen la pendiente/tasa de destrucción del tejido del SNC.

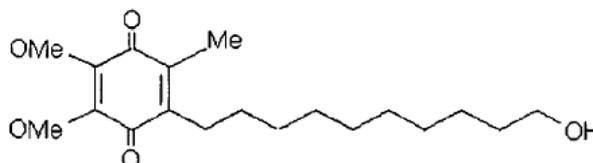
5 B) El ensayo actual y los análisis propuestos usan las suposiciones indicadas anteriormente con el fin de aumentar el poder estadístico: para cada paciente, se calculará el área bajo la curva (AUC) para los biomarcadores medidos cada 6 meses y el AUC durante el periodo inicial se comparará con el AUC durante el segundo año de tratamiento con el fin de calcular la diferencia entre estas dos medidas. Estas diferencias individualizadas se compararán entonces a nivel de grupo entre las ramas de tratamiento activo y de placebo. Para biomarcadores recogidos cada 12 meses, se comparará el promedio de 2 puntos de tiempo iniciales (año -1 y 0) con el promedio de 2 puntos de tiempo de terapia (año 1 y 2) de manera análoga.

Descripción detallada de la invención

Idebenona

15 La idebenona es un análogo sintético de la coenzima Q10 (CoQ10), el antioxidante vital de la membrana celular y un constituyente esencial de la cadena de transporte de electrones (CTE) mitocondrial que produce trifosfato de adenosina (ATP). La idebenona tiene la capacidad de funcionar en situaciones de baja tensión de oxígeno. Debido a esta capacidad para inhibir la peroxidación de lípidos, la idebenona protege las membranas celulares y las mitocondrias 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 a los 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 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.

25 La idebenona tiene la siguiente fórmula:



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

La idebenona es segura y se tolera bien, lo que significa que puede usarse como agente farmacéutico activo en un medicamento.

30 En una realización, la idebenona de la presente invención está en forma cristalina, en forma de polvo, en una cápsula de gelatina, formulada como comprimidos, formulada como comprimidos masticables, formulada en una disolución o formulada en una preparación oromucosa, transmucosa o sublingual.

Modos de administración de idebenona

35 Los modos de administración preferidos para idebenona son oral, i.p., i.v., i.m., i.c., parenteral, intranasal, transdérmica y transmucosa mientras que las administraciones oral y transmucosa son los modos más preferidos de administración.

40 En una realización de la presente invención, se administra idebenona por vía oral en una dosificación diaria que oscila entre 450 mg/día y 2250 mg/día, más preferiblemente entre 900 mg/día y 2250 mg/día. En una realización, se administra idebenona por vía oral en una dosificación diaria por kg de peso corporal de un paciente que es de desde 5 mg/kg/día hasta 60 mg/kg/día, más preferiblemente en un intervalo de dosificación de 10 mg/kg/día a 60 mg/kg/día y lo más preferido en un intervalo de dosificación de 30 mg/kg/día a 50 mg/kg/día. En una realización, la administración oral es en forma de un comprimido.

45 En otra realización de la presente invención, se administra idebenona por medio de la vía transmucosa. Las dosis preferidas para administración transmucosa oscilan entre 0,01 mg/kg/d y 60 mg/kg/d, más preferiblemente entre 0,01 mg/kg/d y 20 mg/kg/día. En una realización, la administración transmucosa de idebenona es en forma de un supositorio, gota, goma de mascar, comprimido de disolución rápida o aerosol.

En otra realización, va a administrarse idebenona una o más veces al día a lo largo de al menos 1 semana,

preferiblemente a lo largo de al menos 3 semanas, preferiblemente a lo largo de al menos 1 mes, preferiblemente a lo largo de al menos 2 meses, preferiblemente a lo largo de al menos 3 meses, preferiblemente a lo largo de al menos 6 meses, preferiblemente durante de aproximadamente 6 a aproximadamente 12 meses, lo más preferiblemente durante toda la vida tras la aparición de la enfermedad.

5 Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para la idebenona para proporcionar a un mamífero, especialmente a un ser humano, una dosificación eficaz de idebenona. Los modos de administración adicionales 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 los más preferidos son comprimidos o comprimidos de disolución rápida.

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 determinarla fácilmente un experto en la técnica, habiéndose mencionado una dosificación preferida anteriormente. 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 o la variante de la misma 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. En la preparación de 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, sello, 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, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosol (como un sólido o en un medio líquido), cápsulas de gelatina duras y blandas, supositorios, disoluciones inyectables estériles, polvos envasados estériles, supositorios, gotas, gomas de mascar, comprimidos de disolución rápida o aerosoles.

25 Algunos ejemplos de portadores, excipientes y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, 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 saborizantes. 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.

La idebenona puede combinarse con excipientes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. La elección de las sustancias auxiliares así como las cantidades de las mismas que van a usarse depende de si el fármaco medicamentoso va a administrarse por vía oral, por vía transmucosa, 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 granulares, gotas, zumos y jarabes, mientras que para la aplicación parenteral, tópica y por inhalación, las formas adecuadas son disoluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles así como aerosoles. La idebenona puede administrarse en una sustancia de liberación sostenida, en forma disuelta o en 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. Se describen por ejemplo formulaciones de idebenona en varias patentes de Takeda tal como por ejemplo los documentos WO9907355 y JP11116470. Otras formulaciones de idebenona preferidas, en particular formulaciones transmucosas, se describen en el documento WO 2008/019769.

Las formulaciones orales preferidas para su uso según la presente invención contienen 150 mg de idebenona en un comprimido recubierto con película que contiene lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio.

50 En una realización adicional preferida, puede administrarse idebenona en combinación con un segundo agente terapéutico, en el que dicho segundo agente terapéutico se selecciona preferiblemente de metilprednisolona, uno o más corticosteroides, uno o más interferones, por ejemplo interferón beta-1a (nombres comerciales Avonex, CinnoVex, ReciGen y Rebif) o uno de interferón beta-1b (nombre comercial en los EE.UU. Betaseron, en Europa y Japón Betaferon), acetato de glatirámico (Copaxone), mitoxantrona, rituximab, daclizumab o natalizumab.

55 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. Uno o ambos de los dos agentes activos pueden formularse como un bolo.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención.

EJEMPLO 1: Aspectos generales de un diseño de estudio clínico para evaluar la eficacia de idebenona en EMPP

Sin querer restringirse a ninguna teoría, al reducir el estrés oxidativo y mejorar la función de la cadena respiratoria mitocondrial, la idebenona tiene un efecto terapéutico en pacientes con EMPP. La eficacia de la idebenona en EMPP puede determinarse en un estudio clínico usando un diseño de ensayo adaptable. Dicho diseño de estudio comienza con un periodo inicial de tratamiento previo de 12 meses, en el que se recogerán imágenes de resonancia magnética (IRM), mediciones clínicas y de biomarcadores al que seguirá un periodo aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo de 24 meses en el que se compara la eficacia de la idebenona con el placebo.

Este diseño de estudio permite:

1) Obtener datos electrofisiológicos, clínicos y de IRM cuantitativos longitudinales en pacientes con EMPP no tratados antes de la aleatorización que se utilizarán para la selección de la medida de desenlace primario más sensible.

2) Obtener un nivel inicial antes de la aleatorización específico de paciente para todas las medidas de desenlace recogidas, que se espera que aumente el poder estadístico de estudios aleatorizados con medidas de desenlace continuas (Murray, G. D., D. Barer, *et al.* (2005). Design and analysis of phase III trials with ordered outcome scales: the concept of the sliding dichotomy. *J Neurotrauma* 22(5): 511-7; Young, F. B., K. R. Lees, *et al.* (2005). Improving trial power through use of prognosis-adjusted end points. *Stroke* 36(3): 597-601; Frost, C., M. G. Kenward, *et al.* (2008). Optimizing the design of clinical trials where the outcome is a rate. Can estimating a baseline rate in a run-in period increase efficiency? *Stat Med* 27(19): 3717-31). Basándose en estudios longitudinales publicados que usan biomarcadores análogos, pero presumiblemente menos sensibles de destrucción del tejido del SNC (por ejemplo atrofia ventricular, atrofia de la médula espinal cervical transversal, recogidos a 1,5T IRM (Ingle, G. T., V. L. Stevenson, *et al.* (2003). Primary progressive multiple sclerosis: a 5-year clinical and MR study. *Brain* 126(Pt 11): 2528-36), se hacen dos suposiciones (figura 2A): (i) la destrucción del tejido del SNC se desarrolla de una manera lineal dentro de un marco temporal de 3-5 años en la mayoría de los pacientes con EMPP, y (ii) las pendientes del desarrollo lineal de la destrucción del tejido del SNC difieren entre pacientes individuales. Basándose en estas dos suposiciones, este diseño de ensayo permitirá ajustar las tasas individualizadas de desarrollo de destrucción del tejido del SNC (figura 2B), lo que se espera que aumente el poder para detectar diferencias de tratamiento relevantes entre los grupos de terapia con placebo y con idebenona (Murray, G. D., D. Barer, *et al.* (2005). Design and analysis of phase III trials with ordered outcome scales: the concept of the sliding dichotomy. *J Neurotrauma* 22(5): 511-7; Young, F. B., K. R. Lees, *et al.* (2005). Improving trial power through use of prognosis-adjusted end points. *Stroke* 36(3): 597-601; Frost, C., M. G. Kenward, *et al.* (2008). Optimizing the design of clinical trials where the outcome is a rate. Can estimating a baseline rate in a run-in period increase efficiency? *Stat Med* 27(19): 3717-31).

En la parte aleatorizada del estudio se comparará idebenona a una dosis 2250 mg/día (5 comprimidos x 150 mg tres veces al día) con placebo.

Debido a que EMPP se diagnostica habitualmente a principios/finales de los cuarenta años, y para permitir una detección sensible de cualquier eficacia terapéutica, el límite de edad superior de los pacientes en este ensayo será de 55 años. Este límite de edad minimizará la contribución del envejecimiento al desarrollo de atrofia del SNC y garantizará que el envejecimiento no limitará los mecanismos de reparación del SNC.

EJEMPLO 2: Estudio clínico para evaluar la eficacia de idebenona en EMPP

Pacientes:

La población de estudio consiste en 66 pacientes (33 por rama) con EMPP definida clínicamente; edad de 18-55 (incluidos) con discapacidad que oscila entre ninguna y moderadamente grave (EDSS 0-7, incluidos). Se excluirán los niños, porque el diagnóstico de EMPP es prácticamente inexistente en niños, y la edad de los participantes se limitará a 55 años, porque las evidencias de remielinización y las estrategias de reparación pueden ser ineficaces en pacientes de mayor edad.

Los criterios de inclusión incluyen:

1. EMPP tal como se determina mediante la modificación de 2005 de los criterios de diagnóstico de McDonald (Polman, C. H., S. C. Reingold, *et al.* (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 58(6): 840-846).

2. Edad de 18-55 años (incluidos).

3. Medida de EDSS de discapacidad neurológica de desde 1 (sin discapacidad, signos clínicos únicamente) hasta 7 (ambulatorio con soporte bilateral) (Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33(11): 1444-52).

4. Puede proporcionar el consentimiento informado.

5. Desea participar en todos los aspectos del diseño de estudio y el seguimiento.

6. No ha recibido ninguna terapia inmunomoduladora/inmunosupresora durante un periodo de al menos 3 meses antes de su inclusión en el estudio.

5 Los criterios de exclusión incluyen:

1. Diagnósticos alternativos que pueden explicar la discapacidad neurológica y los hallazgos de IRM.

2. Trastornos médicos clínicamente significativos que, a juicio de los investigadores, podrían provocar daño al tejido del SNC o limitar su reparación, o podrían exponer al paciente a un riesgo excesivo de daño o impedir que el paciente complete el estudio.

10 3. Análisis de sangre iniciales/en la selección anómalos.

4. Pacientes que han recibido cualquier terapia inmunosupresora (incluyendo agentes citostáticos) debido al problema de que estos fármacos pueden contribuir a la neurodegeneración o limitar la reparación del SNC.

Realización del estudio:

General

15 Basándose en estimaciones de tamaño de muestra actuales, deben seleccionarse hasta 80 EMPP para tener al menos 66 pacientes que finalizarán la fase de tratamiento del estudio. Los pacientes se aleatorizan 1:1 para recibir o bien terapia activa (idebenona 750 mg por v.o. tres veces al día; dosis diaria de 2250 mg, administrada como comprimidos con una concentración de dosis de 150 mg) o placebo. La fase de tratamiento del ensayo va precedida por un periodo inicial de tratamiento previo de 1 año, que servirá para un doble propósito: (i) recoger datos individualizados sobre biomarcadores de daño al tejido del SNC, y (ii) para usar estos datos longitudinales para la selección de la medida de desenlace primario y para realizar estimaciones del tamaño de muestra más precisas.

20 Todos los pacientes elegibles se someten a evaluaciones neurológicas, de obtención de imágenes neurológicas e inmunológicas/de biomarcadores de investigación combinadas durante 12 meses (44 semanas) durante el periodo inicial. La evaluación completa requiere un total de 6 visitas de pacientes ambulatorios en 44 semanas.

25 Los pacientes que completan 12 meses de periodo inicial van a aleatorizarse a tratamiento activo o placebo mediante estratificación en bloques usando una única condición: la edad (edad <50 y edad ≥50). Debido a que los datos epidemiológicos indican que la edad es el principal determinante de la eficacia de reparación del SNC, esta estrategia de aleatorización garantiza que los grupos de tratamiento tanto con placebo como con idebenona sean comparables en este sentido.

30 Tras la aleatorización, debe realizarse el seguimiento de los pacientes durante 9 visitas ambulatorias mediante evaluaciones neurológicas, de obtención de imágenes neurológicas e inmunológicas/de biomarcadores de investigación combinadas durante 24 meses adicionales.

Evaluaciones de eficacia:

A) Evaluaciones clínicas y funcionales que van a realizarse cada 6 meses

35 1. Evaluación neurológica exhaustiva

2. Escala de estado de discapacidad ampliada (EDSS)

3. Escala de calificación neurológica de Scripps (NRS, *Neurological Rating Scale*) (Sharrack, B. y R. A. Hughes (1996). Clinical scales for multiple sclerosis. J Neurol Sci 135(1): 1-9).

40 4. Escala compuesta funcional de EM (MSFC) (Cutter, G. R., M. L. Baier, *et al.* (1999). Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. Brain 122 (Pt 5): 871-82), que consiste en 3 pruebas funcionales:

a. Prueba de adición seriada auditiva pautada (PASAT) - medida de las capacidades cognitivas

b. Caminata cronometrada de 25 pies - medida de la ambulaci3n

c. Prueba de clavijas de 9 agujeros - medida de los movimientos motores finos de los dedos

45 5. Escala anal3gica visual (VAS)

6. Prueba de modalidad de s3mbolos y d3gitos (Sepulcre, J., S. Vanotti, *et al.* (2006). Cognitive impairment in patients

with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Mult Scler* 12(2): 187-95).

B) Evaluación de la obtención de imágenes neurológicas:

La obtención de imágenes mediante IRM consistirá en:

- 5 1) 3T IRM del cerebro, que se realiza cada 6 meses. Esta IRM se centra en análisis volumétricos (es decir atrofia del cerebro completo, atrofia de la materia blanca y la materia gris, grosor del manto cortical); evaluación de la integridad estructural del cerebro por medio de las razones de transferencia de magnetización (MTR) cuantitativas, espectroscopía de resonancia magnética (ERM) y tiempo de relajación T1. Debido a que la actividad inflamatoria es mucho menos relevante en EMPP en comparación con EMRR y, como consecuencia, la inmensa mayoría de los pacientes con EMPP no tienen evidencias de alteración macroscópica de la barrera hematoencefálica (BHE) tal como se mide mediante lesiones que potencian el contraste (CEL), la administración de gadolinio (Gd) a las exploraciones de 3T IRM debe ser limitada y realizarse en el periodo inicial (semanas 0 y 44) y luego repetirse tras los años 1º (semana 96) y 2º (semana 140) de terapia.
- 10
- 15 2) 3T IRM de la médula espinal centrándose en el análisis volumétrico de la atrofia de la médula espinal cervical y la viabilidad y el valor de las medidas de integridad estructural de la médula espinal, tales como tiempo de relajación T1 y MTR. Esta exploración se realiza cada 12 meses y no incluirá administración de Gd.
- 20 3) Serie de 3 1,5T IRM limitadas mensuales del cerebro. La serie de 3 IRM mensuales se realiza sólo dos veces durante la duración del estudio: en la selección y al inicio de la fase de tratamiento. Debido a que los pacientes con EMPP tienen una escasez de alteración de la BHE medida mediante CEL, la serie de 3 IRM mensuales al inicio del tratamiento se usa en este ensayo sólo como medida de seguridad: para garantizar que la idebenona no esté induciendo activación inmunitaria que daría como resultado el aumento de CEL tras el inicio de la fase de terapia en comparación con el nivel inicial antes del tratamiento.

C) Se realiza tomografía de coherencia óptica (TCO) cada 12 meses.

25 La TCO es un nuevo método de alta resolución no invasivo que mide el grosor de la capa fibrosa del nervio retiniano (RNFL). Funciona midiendo el retardo del tiempo de eco y la intensidad de la retroreflexión de la luz a partir de diferentes estructuras del ojo. Estudios recientes han mostrado que la TCO puede detectar un adelgazamiento de la RNFL, posiblemente debido a degeneración de axones, dentro de las retinas de pacientes con EM, independientemente de un historial clínico de neuritis óptica (Kallenbach, K. y J. Frederiksen (2007). *Optical coherence tomography in optic neuritis and multiple sclerosis: a review.* *Eur J Neurol* 14(8): 841-9). Además, el grosor de la RNFL parece estar asociado con atrofia cerebral global, (manifestada por un volumen creciente de LCR) (Gordon-Lipkin, E., B. Chodkowski, *et al.* (2007). *Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis.* *Neurology* 69(16): 1603-9).

30

D) Se realiza el cálculo de la estimulación magnética transcraneal (EMT) y el tiempo de conducción motora central (TCMC) cada 12 meses.

35 Las pruebas neurofisiológicas pueden evaluar la integridad de la conducción a través de tractos largos, tales como el tracto corticoespinal (CST). Debido a que el CST se ve afectado invariablemente en EMPP, se examina el uso de potenciales motores evocados (PME) como medida cuantificable de la función corticoespinal como posible nueva medida de desenlace. La EMT es una técnica no invasiva para evaluar la función de las rutas motoras centrales. Se usa EMT de pulso único para determinar el potencial motor evocado (PME), la respuesta que es generada por la excitación de neuronas corticales y registrada en el músculo diana, y se usa para calcular el tiempo de conducción motora central (TCMC). En pacientes con EM, la disfunción del SNC se manifiesta por sí misma en forma de conducción ralentizada a través de partes desmielinizadas de los tractos corticoespinales o alteración más grave de la conducción como resultado de pérdida axonal o desmielinización grave. Esto da como resultado una prolongación del TCMC o dispersión de la respuesta de PME tal como en un bloque de conducción con disminución resultante en la amplitud de PME (Hess, C. W., K. R. Mills, *et al.* (1987). *Magnetic brain stimulation: central motor conduction studies in multiple sclerosis.* *Ann Neurol* 22(6): 744-52; Schriefer, T. N., C. W. Hess, *et al.* (1989). *Central motor conduction studies in motor neurone disease using magnetic brain stimulation.* *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 74(6): 431-7).

40

45

Medidas de desenlace

Las siguientes medidas de desenlace son útiles en la determinación de la eficacia de idebenona en EMPP:

- 50 • Inhibición del desarrollo de atrofia cerebral: comparación de las tasas individualizadas de progresión de la atrofia cerebral entre idebenona y placebo.
- Inhibición de las tasas individualizadas de desarrollo de atrofia cerebral: efecto de idebenona frente a placebo sobre las tasas individualizadas de desarrollo de atrofia cerebral.
- Inhibición del desarrollo de atrofia cerebral de la materia gris: comparación entre idebenona y placebo de la

- progresión de la atrofia de la materia gris segmentada.
- Inhibición de las tasas individualizadas de desarrollo de atrofia cerebral de la materia gris: efecto de idebenona frente a placebo sobre las tasas individualizadas de desarrollo de atrofia de la materia gris segmentada.
- 5
- Inhibición del aumento del volumen ventricular: comparación entre idebenona y placebo del volumen segmentado del 3^{er} ventrículo.
 - Inhibición de las tasas individualizadas de aumento del volumen ventricular: efecto de idebenona frente a placebo sobre las tasas individualizadas de aumento del volumen segmentado del 3^{er} ventrículo.
- 10
- Inhibición del desarrollo de atrofia de la médula espinal (ME) cervical: comparación entre idebenona y placebo de la progresión de la atrofia de la ME.
 - Inhibición de las tasas individualizadas de desarrollo de atrofia de la ME cervical: efecto de idebenona frente a placebo sobre las tasas individualizadas de desarrollo de atrofia de la ME.
 - Inhibición de la destrucción neuroaxonal tal como se evalúa mediante la razón NAA/Cr en ERM de bloque (ROI en materia blanca de aspecto normal y en materia gris profunda): comparación de la progresión de la pérdida de NAA (tal como se detecta mediante la razón NAA/Cr) entre idebenona y placebo.
- 15
- Inhibición de las tasas individualizadas de destrucción neuroaxonal tal como se evalúa mediante la razón NAA/Cr en ERM de bloque (ROI en materia blanca de aspecto normal y en materia gris profunda): efecto de idebenona frente a placebo sobre las tasas individualizadas de destrucción neuroaxonal.
- 20
- Inhibición de la destrucción neuroaxonal tal como se evalúa mediante el tiempo de relajación T1 en el cerebro (ROI en materia blanca de aspecto normal y en materia gris profunda): comparación entre idebenona y placebo.
 - Inhibición de las tasas individualizadas de destrucción neuroaxonal tal como se evalúa mediante el tiempo de relajación T1 en el cerebro (ROI en materia blanca de aspecto normal y en materia gris profunda): efecto de idebenona frente a placebo sobre las tasas individualizadas de destrucción neuroaxonal.
- 25
- Inhibición de la destrucción neuroaxonal tal como se evalúa mediante el tiempo de relajación T1 en la médula espinal cervical: comparación entre idebenona y placebo.
 - Inhibición de las tasas individualizadas de destrucción neuroaxonal tal como se evalúa mediante el tiempo de relajación T1 en la médula espinal cervical: efecto de idebenona frente a placebo sobre las tasas individualizadas de destrucción neuroaxonal.
- 30
- Inhibición de la destrucción neuroaxonal tal como se evalúa mediante la razón de transferencia de magnetización (MTR) en el cerebro (ROI en materia blanca de aspecto normal y en materia gris profunda): comparación entre idebenona y placebo.
- 35
- Inhibición de las tasas individualizadas de destrucción neuroaxonal tal como se evalúa mediante la razón de transferencia de magnetización (MTR) en el cerebro (ROI en materia blanca de aspecto normal y en materia gris profunda): efecto de idebenona frente a placebo sobre las tasas individualizadas de destrucción neuroaxonal.
 - Inhibición de los cambios en la integridad axonal tal como se evalúa mediante difusividad axial y de los cambios en la integridad de la mielina tal como se evalúa mediante difusividad radial en la obtención de imágenes de DTI de cerebro: comparación entre idebenona y placebo.
- 40
- Inhibición de los cambios individualizados en la integridad axonal tal como se evalúa mediante difusividad axial y de los cambios en la integridad de la mielina tal como se evalúa mediante difusividad radial en la obtención de imágenes de DTI de cerebro: efecto de idebenona frente a placebo sobre las tasas individualizadas de destrucción neuroaxonal.
- 45
- Progresión de la discapacidad de las extremidades inferiores tal como se evalúa mediante el componente de caminata de 25 pies de MSFC comparando idebenona con placebo.
 - Progresión de la discapacidad de los movimientos motores finos/de las extremidades superiores tal como se evalúa mediante el componente de prueba de clavijas de 9 agujeros de MSFC comparando idebenona con placebo.
- 50
- Progresión de la discapacidad neurológica tal como se evalúa mediante MSFC comparando idebenona con placebo.

- Progresión de la discapacidad neurológica tal como se evalúa mediante el AUC de NRS de Scripps comparando idebenona con placebo.
- Progresión de la discapacidad neurológica tal como se evalúa mediante el AUC de EDSS comparando idebenona con placebo.
- 5 • Prolongación de TCMC tal como se evalúa mediante EMT (comparando idebenona con placebo y comparando los efectos inhibidores de idebenona frente a placebo sobre las tasas individualizadas de prolongación de TCMC).
- Progresión de la disfunción cognitiva tal como se evalúa mediante el componente de PASAT del AUC de MSFC comparando idebenona con placebo.
- 10 • Progresión de la disfunción cognitiva tal como se evalúa mediante el componente del AUC de la prueba de modalidad de símbolos y dígitos comparando idebenona con placebo.

Análisis estadísticos de las medidas de desenlace

1. Se comparan las diferencias en los datos de obtención de imágenes neurológicas, clínicos y biológicos recogidos entre las cohortes de placebo e idebenona al final del periodo de tratamiento de 2 años mediante la prueba de suma de rangos no paramétrica o si se permite, mediante la prueba de la t paramétrica para cada medida de desenlace.
- 15 2. Con el fin de aumentar el poder estadístico empleando tasas individualizadas de progresión de la enfermedad tal como se determina a partir de 1 año de periodo inicial de tratamiento previo, en un segundo tipo de análisis se analizan los cambios individualizados en los parámetros cuantificables comparando los datos obtenidos durante el periodo inicial de tratamiento previo con los datos obtenidos durante la terapia (figura 2B). Se realizan los análisis estadísticos comparando estos cambios individualizados entre los subgrupos de placebo e idebenona tal como se explica resumidamente a continuación:
 - a. Para datos recogidos sólo en 2 puntos de tiempo (es decir recogida única durante el periodo inicial antes del tratamiento y recogida única al año de terapia), para cada individuo se calcula el % de cambio entre los puntos de tiempo inicial y de terapia.
 - 25 b. Para datos recogidos en 4 puntos de tiempo (es decir dos veces durante el periodo inicial antes del tratamiento y dos veces durante la fase de terapia) debe calcularse para cada individuo el % de cambio entre el promedio de 2 muestras iniciales y el promedio de 2 muestras de terapia. En estudios previos se determinó que este procedimiento aumenta enormemente el poder estadístico limitando el ruido biológico (Bielekova, B., M. Catalfamo, *et al.* (2006). Regulatory CD56bright natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2Ralpha-targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. PNAS 103(15): 5941-5946).
 - 30 c. Para datos recogidos cada 6 meses (es decir datos clínicos y datos de IRM de cerebro cuantitativos) debe calcularse el área bajo la curva (AUC) para 3 puntos de datos obtenidos durante el periodo inicial antes del tratamiento (semanas 0-44) y compararse con el AUC para 3 puntos de datos obtenidos durante el segundo año de terapia (semanas 92-140; figura 2B).
- 35 Las diferencias entre los subgrupos de placebo e idebenona para cada uno de estos parámetros recién obtenidos se analizan utilizando la prueba de suma de rangos no paramétrica o si se permite, mediante la prueba de la t paramétrica. Se usará un valor de p de 0,05 como determinante de significación estadística.

REIVINDICACIONES

1. Uso de idebenona para la preparación de un medicamento para tratar y/o prevenir la esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP).
- 5 2. Uso según la reivindicación 1, en el que va a administrarse idebenona mediante administración oral en una dosificación de desde 5 mg/kg de peso corporal/día hasta 60 mg/kg/día, más preferiblemente desde 10 mg/kg/día hasta 60 mg/kg/día y lo más preferido desde 30 mg/kg/día hasta 50 mg/kg/día.
3. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que va a administrarse idebenona mediante administración oral en una dosificación fija de 450-2250 mg/día, más preferiblemente de 900-2250 mg/día.
- 10 4. Uso según la reivindicación 1, en el que va a administrarse idebenona mediante administración transmucosa en una dosificación de 0,01 mg/kg/día a 60 mg/kg/día, más preferiblemente de desde 0,01 mg/kg/día hasta 20 mg/kg/día.
- 15 5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que va a administrarse idebenona una o más veces al día a lo largo de al menos 3 meses, preferiblemente a lo largo de al menos 6 meses, más preferiblemente durante de aproximadamente 6 a aproximadamente 12 meses, lo más preferiblemente durante toda la vida tras la aparición de la enfermedad.
6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el modo de administración de idebenona se selecciona de oral, i.p., i.v., i.m., i.c., parenteral, intranasal, transdérmica y transmucosa, siendo la oral y la transmucosa las administraciones más preferidas.
- 20 7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que va a administrarse la idebenona en forma de un comprimido o un supositorio, gota, goma de mascar, comprimido de disolución rápida o aerosol.
8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que va administrarse idebenona en combinación con un segundo agente terapéutico.
- 25 9. Uso según la reivindicación 8, en el que el segundo agente terapéutico se selecciona de metilprednisolona, un corticosteroide, un interferón, acetato de glatirámero, mitoxantrona, rituximab, daclizumab y natalizumab.

Figura 1

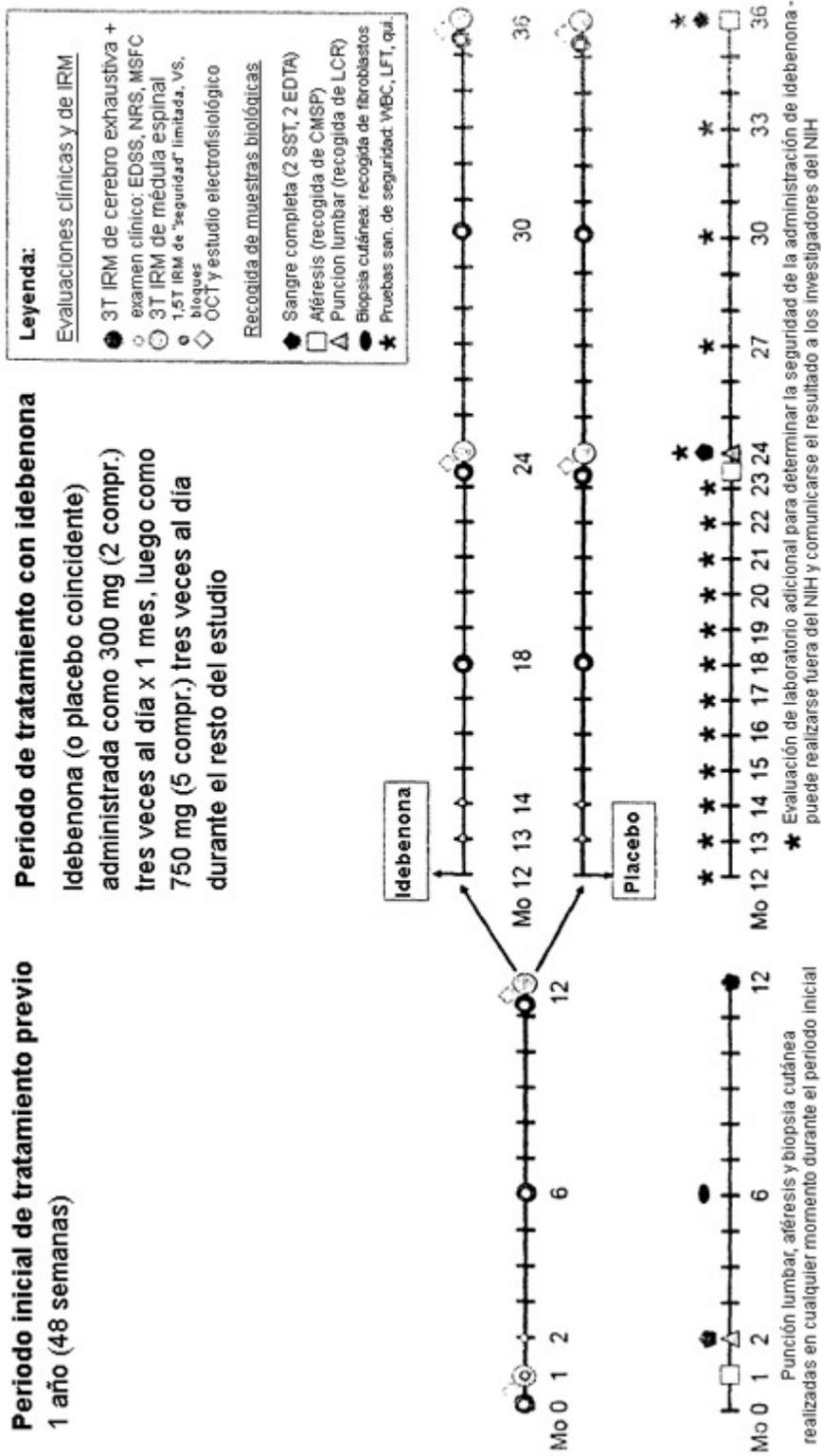


Figura 2

