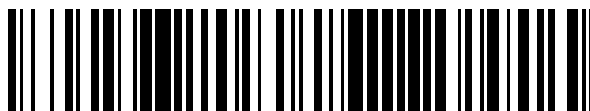


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 087**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/122** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61P 21/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2007 E 07801511 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 2051706**

54 Título: **Administración por vía transmucosa de 2-(10-hidroxidecil)-5,6-dimetoxi-3-metil-2,5-ciclohexadina-1,4-diona (idebenona)**

30 Prioridad:

**14.08.2006 EP 06016935**

**14.08.2006 US 837496 P**

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

**14.06.2016**

73 Titular/es:

**SANTHERA PHARMACEUTICALS (SCHWEIZ) AG  
HAMMERSTRASSE 47  
4410 LIESTAL, CH**

72 Inventor/es:

**DUBACH-POWELL, JUDITH;  
HAUSMANN, RUDOLF y  
VANCAN, PIERRE**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

ES 2 574 087 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

Administración por vía transmucosa de 2-(10-hidroxicil)-5,6-dimetoxi-3-metil-2,5-ciclohexadina-1,4-diona (idebenona)

La presente invención se refiere a un medicamento para administración transmucosa de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(10-hidroxicil)-1,4-benzoquinona (idebenona).

## Antecedentes de la invención

La idebenona es un análogo sintético de la coenzima Q10 (CoQ10), un antioxidante de membrana celular vital y constituyente esencial de la cadena de transporte de electrones (ETC) de mitocondrias que produce adenosina-trifosfato (ATP). Hasta ahora, se ha usado idebenona en una variedad de aplicaciones médicas. De manera similar a la coenzima Q10, la idebenona experimenta ciclos de reducción/oxidación en organismos vivos y la idebenona reducida es un antioxidante y eliminador de radicales (A. Mordente, G.E. Martorana, G. Minotti, B. Giardina, Chem. Res. Toxicol. 11 (1998), 54-63). Se sabe que la idebenona protege las membranas celulares y las mitocondrias frente al daño oxidativo por su capacidad de inhibir la peroxidación de lípidos (M. Suno, M. Shibota, A. Nagaoka, Arch. Gerontol. Geriatr. 8 (1989), 307-311). La idebenona también interacciona con la ETC, preservando la formación de ATP en estados isquémicos. Se ha mostrado que el compuesto estimula el factor de crecimiento nervioso, una característica que podría ser importante para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas (K. Yamada, A. Nitta, T. Hasegawa, K. Fuji, M. Hiramatsu, T. Kameyama, Y. Furukawa, K. Hayashi, T. Nabeshima, Behav. Brain Res. 83 (1997), 117-122). El compuesto también se ha sugerido para el tratamiento de la ataxia de Friedreich y otras enfermedades mitocondriales y neuromusculares (A. O. Hausse Y. Aggoun, D. Bonnet, D. Sidi, A. Munnich, A. Rotig, P. Rustin, Heart 87 (2002), 346-349).

Como compuesto lipófilo, la idebenona se absorbe bien en el tracto gastrointestinal después de administración oral convencional, que es la vía normal para administrar dicho compuesto. Se han usado formas de dosificación tales como comprimidos o cápsulas en pruebas clínicas y como producto comercializado. También se describen comprimidos de rápida disolución de idebenona en el documento EP 0 553 777 A2.

En el transcurso de investigaciones sobre el perfil farmacológico de la idebenona, se descubrió que el compuesto, después de absorberse en el intestino, se metaboliza muy rápidamente durante su primer paso a través del hígado ("efecto de primer paso"). Los experimentos mostraron que más del 98% de la idebenona se metaboliza durante su primer paso a través del hígado. El metabolismo hepático de la idebenona da como resultado oxidación de la cadena lateral, reducción del anillo de quinona, conjugación del sulfato y glucurónido y posterior excreción renal. El alto efecto de primer paso lleva a una rápida reducción de los niveles farmacológicamente activos en plasma de idebenona libre. Debido a este fuerte metabolismo de primer paso, la administración oral de idebenona requiere altas dosis del compuesto para lograr niveles farmacológicamente eficaces en plasma en el organismo. Dichas dosis altas pueden dar como resultado efectos secundarios no deseados tales como diarrea.

Adicionalmente, el requerimiento de tragar formulaciones orales de idebenona causa dificultades en la administración práctica a pacientes con problemas para tragar, por ejemplo un paciente con una enfermedad grave tal como distrofia muscular de Duchenne o ataxia de Friedreich, pacientes ancianos o jóvenes.

El documento JP-11116470 describe una forma de administración dérmica de idebenona para tratar la demencia, en especial demencia senil de tipo Alzheimer. La preparación de administración dérmica se administra preferiblemente en forma de una cataplasma, un parche o una cinta. Sin embargo, la vía de administración dérmica tiene fuertes limitaciones con respecto a una dosis administrable para uso sistémico, el cumplimiento del paciente y la precisión de dosificación.

La presente invención se ha logrado para superar las desventajas mencionadas anteriormente del estado de la técnica. Por tanto, el objeto de la presente invención es proporcionar un modo de administración de idebenona a un sujeto que lo necesita que evite el fuerte metabolismo de primer paso observado después de la administración oral convencional y que permita así evitar efectos secundarios indeseados ocasionados por altas dosis de dicho agente activo. Un objeto adicional es facilitar la administración de idebenona para seres humanos con problemas para tragar.

## Sumario de la invención

Dicho objeto se ha logrado mediante el uso de idebenona en la preparación de un medicamento para administración transmucosa.

La presente invención se limita al contenido tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. La siguiente descripción está sujeta a esta limitación.

## Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra los niveles en plasma de idebenona después de la administración oromucosa (4 mg/kg por vía

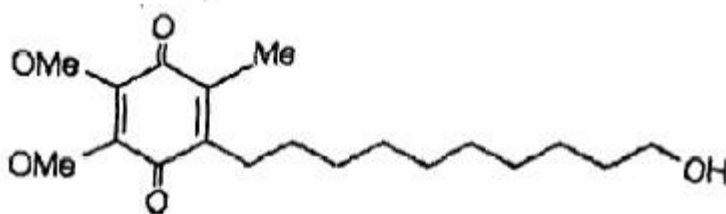
sublingual (s.l.)) frente a la administración oral (40 mg/kg por vía oral (v.o.)) de idebenona en los mismos perros Beagle (n=3).

La figura 2 muestra los niveles en plasma de metabolitos conjugados totales (es decir inactivos) después de la administración oromucosa (4 mg/kg s.l.) frente a oral (40 mg/kg v.o.) de idebenona en perros.

## 5 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al uso de idebenona (denominación común internacional (DCI): idebenona; nombre químico: 2-(10-hidroxicetil)-5,6-dimetoxi-3-metil-2,5-ciclohexadien-1,4-diona, número de registro Chemical Abstracts Service (CAS): 58186-27-9) para la preparación de un medicamento para administración transmucosa a seres humanos o animales, que puede ser muy útil para mantener o restablecer la salud. En el presente documento se describen adicionalmente formulaciones transmucosas que comprenden como principio activo idebenona junto con aditivos y excipientes usados convencionalmente en formaciones transmucosas. Además, también se describen procedimientos para preparar las formulaciones transmucosas en cuestión.

La idebenona tiene la siguiente fórmula:



## 15 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(10-hidroxicetil)-1,4-benzoquinona, idebenona

La idebenona, un miembro de la familia de las quinonas, se ha promovido comercialmente como un análogo sintético de la coenzima Q10. Adicionalmente, ha sido objeto de diversos estudios médicos que investigan su eficacia en el tratamiento, por ejemplo, de enfermedades neuromusculares tales como ataxia de Friedreich o enfermedades neurológicas tales como enfermedad de Alzheimer. También se ha usado idebenona en aplicaciones tópicas para tratar arrugas. Por tanto, la idebenona puede considerarse toxicológicamente segura, lo que significa que puede usarse como agente activo farmacéutico en un medicamento. La seguridad toxicológica de la idebenona se ha confirmado en un estudio clínico con 536 pacientes que se han tratado con hasta 360 mg de idebenona t.i.d. (tres veces al día). En comparación con el grupo de control tratado con placebo, no se observó ningún acontecimiento adverso que surge con el tratamiento excepto ciertas irritaciones gastrointestinales así como un ligero aumento de acontecimientos ortopédicos (L.J. Thal, M. Grundman, J. Berg, K. Emstrom, R. Margolin, E. Pfeiffer, M. F. Weiner, E. Zamrini, R. G. Thomas, Neurology 61 (2003), 1498-1502).

Ahora se ha observado que, después de la administración oral convencional y absorción en el intestino, la idebenona se metaboliza rápidamente durante su primer paso a través del hígado. Los metabolitos principales son conjugados de idebenona tales como glucuronatos y sulfatos así como derivados en los que la cadena lateral del compuesto original se ha oxidado. Los metabolitos de idebenona no son farmacológicamente activos de manera significativa y se excretan rápidamente. Debido a este fuerte metabolismo de primer paso, la administración oral de idebenona requiere altas dosis para alcanzar niveles en plasma farmacológicamente activos. Estas altas dosis dan como resultado efectos no deseados tales como diarrea y alteraciones en el tracto gastrointestinal (GI) que se observan con frecuencia en aplicaciones clínicas.

Se ha encontrado sorprendentemente que pueden alcanzarse altos niveles en plasma de idebenona libre, lo que significa idebenona que ni se conjuga ni se metaboliza de otra forma, mediante la administración transmucosa de idebenona mediante lo cual puede absorberse idebenona en el organismo mediante absorción mucosa. Por tanto, aunque la administración transmucosa de coenzima Q10 se ha descrito en una publicación anterior (K. Fujii, T. Kawabe, K. Hosoe, T. Hidaka, documento EP1388340 A1), se pudo demostrar inesperadamente que el compuesto mucho más polar, idebenona, se absorbe rápidamente a través de membranas mucosas. Mediante el uso de formulaciones transmucosas puede evitarse el alto metabolismo de primer paso observado después de la administración oral convencional de idebenona.

Evitar el fuerte metabolismo de primer paso de idebenona permite alcanzar niveles en plasma similarmente altos de este fármaco que van a obtenerse mientras se reduce significativamente la dosis que tiene que administrarse. Generalmente se cree que una menor exposición a fármaco está asociada con un riesgo reducido de efectos secundarios adversos y ofrece una ventaja médica que lleva a un cumplimiento mejorado por parte del paciente.

Además de evitar el efecto de primer paso, el medicamento según la invención es eficaz y fácil de manipular y por tanto tiene una ventaja en cuanto a la administración práctica, en especial para pacientes con dificultades para tragar.

En la presente invención, “formulaciones para administración transmucosa” o “formulaciones transmucosas” significa formulaciones que están en una forma que se pretende que se absorba en el organismo a través de las mucosas. Según la invención, tales formulaciones constituyen la base de medicamento que contiene idebenona para administración transmucosa.

- 5 Adicionalmente, según la presente invención, el término “mucosas” incluye la mucosa nasal, la mucosa del colon y las mucosas orales. Las mucosas orales comprenden la mucosa sublingual y bucal. La idebenona se aplica preferiblemente a través de la mucosa oral o nasal, más preferiblemente por medio de la mucosa sublingual o bucal.

10 El medicamento para administración transmucosa de idebenona puede prepararse, por ejemplo, como comprimidos de rápida disolución, emulsiones, disoluciones, pulverizaciones, geles, comprimidos o pastas mucoadhesivas, pastillas, comprimidos sublinguales, gotas, comprimidos masticables, supositorios o chicles.

15 Cada una de estas formas de aplicación puede producirse mediante métodos de formulación convencionalmente conocidos y usando aditivos de formulación generalmente usados para la producción de tales formulaciones. Tales aditivos usados para formulaciones descritos en la presente invención pueden contener adyuvantes o excipientes etc. incluyendo disolventes, tampones, agentes saborizantes, agentes edulcorantes, cargas, agentes conservantes, agentes gelificantes, portadores, diluyentes, tensioactivos y polímeros mucoadhesivos.

Disolventes preferidos que pueden usarse en el medicamento según la presente invención son alcoholes, en especial etanol, ésteres de ácidos grasos, triglicéridos, agua y mezclas de los mismos.

Agentes conservantes preferidos son parahidroxibenzoatos de alquilo inferior, en especial parahidroxibenzoatos de metilo y propilo.

20 Los ejemplos de portadores y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, goma tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe de agua, metilcelulosa, hidroxibenzoatos de metilo y propilo, talco, estearato de magnesio y aceite mineral.

25 El medicamento para administración transmucosa de idebenona según la presente invención puede usarse en el tratamiento de diversas enfermedades mitocondriales, neuromusculares o neurológicas. Los ejemplos de enfermedades que van a tratarse incluyen, pero no se limitan a, ataxia de Friedreich, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, enfermedad de Alzheimer, neuropatía óptica hereditaria de Leber, MELAS (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica con episodios de tipo accidente cerebrovascular), enfermedad de Parkinson y miopatías mitocondriales.

30 La dosificación eficaz de idebenona empleada puede variar dependiendo, por ejemplo, del estado que va a tratarse y la gravedad del estado que va a tratarse. En comparación con la vía de administración oral convencional, la dosificación puede reducirse significativamente para la administración transmucosa sin afectar a la actividad de idebenona. Puede mostrarse que el nivel en plasma de idebenona alcanza la concentración requerida a dosificaciones que se han reducido hasta una décima parte de la dosificación en formas de aplicación oral.

35 Dosis de idebenona adecuadas administradas mediante formulaciones transmucosas son de 0,01 mg/kg/día a 60 mg/kg/día. Preferiblemente, la idebenona se administra en una dosificación de 0,01 mg/kg/día a 20 mg/kg/día, más preferiblemente en una dosificación de 0,01 mg/kg/día a 10 mg/kg/día e incluso más preferiblemente en una dosificación de 0,01 mg/kg/día a menos de 5 mg/kg/día. Lo más preferiblemente, la dosificación del principio activo idebenona es de entre 0,1 mg/kg/día y 4 mg/kg/día. Estudios han mostrado que, sorprendentemente, tales dosificaciones bajas alcanzan el nivel requerido en plasma de idebenona y se aplican a través de las mucosas orales. La dosificación requerida puede determinarla fácilmente un experto en la técnica.

45 En una realización preferida, puede administrarse idebenona 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 habitualmente en pacientes con DMD para el tratamiento de la inflamación y la debilidad muscular. Asimismo, puede administrarse idebenona en combinación con cualquier medicamento usado en pacientes con DMD para tratar la cardiomiopatía asociada con DMD tal como inhibidores de ACE, betabloqueantes y diuréticos.

50 En una realización preferida adicional, puede administrarse idebenona en combinación con agentes terapéuticos adicionales, en la que dichos agentes terapéuticos adicionales son preferiblemente eritropoyetina, vitamina E, vitamina C, mitoquinona, (MitoQ; K. M. Taylor, R. Smith, documento WO05019232A1), inhibidores de la cisteína proteasa calpaína o inhibidores de proteasoma. Inhibidores de calpaína preferidos son los descritos en los documentos WO 2004/078908 A1, WO 2006/021409 A1 y WO 2006/021413 A1.

55 La idebenona y los agentes activos adicionales pueden usarse simultáneamente, por separado o secuencialmente para tratar o prevenir los síntomas de la enfermedad. Los agentes activos pueden proporcionarse en una forma de dosificación única o como formulaciones separadas, conteniendo cada formulación al menos uno de los agentes activos.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no se pretende que limiten el alcance de la invención.

#### Ejemplo 1

Formulación de microemulsión

Tabla 1

| Componente    | [mg/ml] | Función          |
|---------------|---------|------------------|
| Idebenona     | 20      | Principio activo |
| Miglyol 812 N | 144     | Disolvente       |
| TPGS          | 96      | Tensioactivo     |
| Agua          | 750     | Disolvente       |

- 5 Preparación: Se calienta previamente TPGS (succinato de tocoferol-polietilenglicol-400) hasta aproximadamente 60°C. Se mezclan Miglyol 812 N e idebenona y se sonicán durante aproximadamente 10 minutos hasta que la sustancia se disuelve completamente (disolución naranja transparente). Se añade el TPGS fundido a la disolución de Miglyol/idebenona y se agita. Se diluye la mezcla y se homogeniza hasta que se obtiene una emulsión homogénea.

#### 10 Ejemplo 2

Comprimido sublingual

Tabla 2

| Componente               | [mg/comprimido] | Función            |
|--------------------------|-----------------|--------------------|
| Idebenona                | 10              | Principio activo   |
| Monohidrato de lactosa   | 60              | Carga              |
| Povidona K30             | 4,5             | Aglutinante        |
| Croscarmelosa            | 5               | Disgregante        |
| Celulosa microcristalina | 30              | Carga              |
| Saborizante              | 2,5             | Agente saborizante |
| Aspartamo                | 6               | Edulcorante        |
| Estearato de magnesio    | 0,75            | Deslizante         |
| Talco                    | 1,25            | Deslizante         |

- 15 Preparación: Se mezclan idebenona, monohidrato de lactosa, saborizante y aspartamo en una mezcladora de alta cizalladura hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Se disuelve povidona en agua (disolución a aproximadamente el 8-10%) y se añade a la mezcla seca y se granula. Se secan los gránulos húmedos en una secadora de lecho fluido, se tamizan y añaden a una mezcla previa de celulosa microcristalina, estearato de magnesio y talco. Se comprime la mezcla final para dar comprimidos.

#### Ejemplo 3

Formulación de pulverización

#### 20 Tabla 3

| Componente                     | Cantidad | Función            |
|--------------------------------|----------|--------------------|
| Idebenona                      | 10 g     | Principio activo   |
| Parahidroxibenzoato de metilo  | 2 g      | Conservante        |
| Parahidroxibenzoato de propilo | 0,2 g    | Conservante        |
| Aspartamo                      | 0,6 g    | Edulcorante        |
| Saborizante                    | 0,6 g    | Agente saborizante |
| Etanol (al 96%)                | 500 ml   | Disolvente         |
| Agua purificada                | c.s.     | Disolvente         |

Preparación: Se disuelven 10 g de idebenona en 500 ml de etanol (al 96%) y se mezclan con 400 ml de agua purificada. Se disuelven parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo y aspartamo en la mezcla. Se ajusta el volumen final hasta 1000 ml con agua purificada. Se filtra la disolución y llena en un dispositivo de pulverización apropiado.

#### 25 Ejemplo 4

Comprimido sublingual con idebenona + prednisona (17-hidroxi-17-(2-hidroxiacetil)-10,13-dimetil-7,8,9,10,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,11-diona; CAS 53-03-2)

Tabla 4

| Componente               | [mg/comprimido] | Función            |
|--------------------------|-----------------|--------------------|
| Idebenona                | 10              | Principio activo   |
| Prednisona               | 2,5             | Principio activo   |
| Monohidrato de lactosa   | 57,5            | Carga              |
| Povidona K30             | 4,5             | Aglutinante        |
| Croscarmelosa            | 5               | Disgregante        |
| Celulosa microcristalina | 30              | Carga              |
| Saborizante              | 2,5             | Agente saborizante |
| Aspartamo                | 6               | Edulcorante        |
| Estearato de magnesio    | 0,75            | Deslizante         |
| Talco                    | 1,25            | Deslizante         |

Preparación: Se mezclan idebenona, prednisona, monohidrato de lactosa, saborizante y aspartamo en una mezcladora de alta cizalladura hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Se disuelve povidona en agua (disolución a aproximadamente el 8-10%) y se añade a la mezcla seca y se granula. Se secan los gránulos húmedos en una secadora de lecho fluido, se tamizan y añaden a una mezcla previa de celulosa microcristalina, estearato de magnesio y talco. Se comprime la mezcla final para dar comprimidos de forma redonda.

#### Ejemplo 5

Cuantificación analítica de idebenona en plasma

Se realizó la cuantificación de idebenona mediante cromatografía de líquidos (CL) acoplada en línea con espectrometría de masas en tándem (EM/EM). Se prepararon muestras de calibración en plasma humano y se prepararon muestras de control de calidad (QC) en plasma de perro.

Preparación de muestras

Se trataron 150 µl de plasma de perro con 10 µl de una disolución de EDTA, preparada mediante disolución de 1245 mg de sal de potasio de EDTA en 33 ml de NH<sub>4</sub>OAc 1 M, y 300 µl de metanol. Después de agitar vigorosamente, se centrifugaron las muestras durante 45 minutos con 1960 RCF a 4°C. Se inyectó una alícuota de 50 µl del sobrenadante en el sistema de CL-EM/EM. Todas las muestras desconocidas, de calibración y de QC se sometieron al mismo procedimiento de ensayo.

Se almacenaron las muestras a aproximadamente 8°C durante un máximo de 24 horas si no se usaron inmediatamente.

Condiciones cromatográficas

Se separó idebenona y se cuantificó mediante HPLC-EM/EM: Para HPLC se usó una columna Synergi<sup>TM</sup> 4µ MAX-RP (50 x 2 mm) (Phenomenex, Schlieren, Suiza). Temperatura de columna: 50°C. Fase móvil A: agua + NH<sub>4</sub>OAc 30 mM; fase móvil B: MeOH/H<sub>2</sub>O 100/3 (v/v) + NH<sub>4</sub>OAc 30 mM, elución en gradiente (tabla 4). Flujo: 250 µl/min y 400 µl/min.

Una vez separada, se cuantificó la idebenona mediante ESI-EM/EM (API 4000, Perkin-Elmer-Europe BV, Rotkreuz, Suiza) en modo positivo.

Tabla 5: Programa de gradiente de bomba y acontecimientos temporales para la separación y cuantificación de idebenona

| Tiempo [min] | Fase móvil B [%] | Flujo [µl/min] | Comentarios                                  |
|--------------|------------------|----------------|----------------------------------------------|
| 0,01         | 50               | 250            | iniciar gradiente, eluyente de HPLC hacia EM |
| 3,00         | -                | 250            | -                                            |
| 3,01         | -                | 400            | -                                            |
| 3,75         | 95               | 400            | fin de gradiente                             |
| 4,50         | 95               | 400            | -                                            |
| 4,51         | 50               | 400            | -                                            |
| 5,90         | 50               | 400            | -                                            |
| 5,91         | 50               | 250            | -                                            |
| 29,99        | 50               | 250            | Parado de bomba                              |
| 30,00        | 95               | 20             |                                              |

Desde los tiempos 0,01 a 3,75 min se usó un gradiente lineal.

Se cuantificaron conjugados de idebenona tales como glucuronatos y sulfatos después de la hidrólisis ácida tal como se describe en R. Artuch, C. Colomé, M. A. Vilaseca, A. Aracil. M. Pineda, J. Neurosci. Meth. 115 (2002), 63-66.

#### Ejemplo 6

Datos farmacocinéticos después de la administración sublingual de idebenona

- 5 Se estudiaron niveles en plasma de idebenona después de la administración de una microemulsión, preparada tal como se describió en el ejemplo 1, a perros (n = 3). Se comparó la administración sublingual de 4 mg/kg con administración oral de 40 mg/kg en un diseño cruzado. Se extrajeron muestras de sangre durante 8 horas después de la administración. Se midieron las concentraciones de idebenona en plasma se midieron mediante HPLC-EM/EM tal como se describió en el ejemplo 4 y se calcularon parámetros farmacocinéticos.
- 10 El análisis farmacocinético incluyó concentración máxima en plasma ( $C_{\text{máx}}$ ), el tiempo en el que se observó la concentración máxima en plasma ( $T_{\text{máx}}$ ) y el área bajo la curva de concentraciones en plasma frente al tiempo desde el tiempo 0 h hasta 480 min ( $AUC_{0-480\text{min}}$ ). Se calculó la biodisponibilidad relativa de idebenona después de la administración sublingual en comparación con la administración oral para cada perro a partir de valores de AUC normalizados (1 mg/kg). También se calcularon las razones de AUC de los metabolitos. Adicionalmente, se
- 15 calcularon razones de  $C_{\text{máx}}$ , normalizadas a una dosis de 1 mg/kg.

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 6 y 7 a continuación.

Tabla 6

- 20 Parámetros farmacocinéticos medios de idebenona y metabolitos conjugados totales (es decir, inactivos) después de una administración oral (40 mg/kg) frente a sublingual (4 mg/kg) en perros. Los números entre paréntesis indican los valores mínimos y máximos observados

| Dosificación       | Parámetro  | $C_{\text{máx}}$ [ng/ml] | $T_{\text{máx}}$ [min] | $AUC_{0-480}$ [min*ng/ml] |
|--------------------|------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| 4 mg/kg, oromucosa | idebenona  | 105,6 (76,9-133,4)       | 6,3 (3-8)              | 1265 (675-2261)           |
|                    | conjugados | 871 (272-1260)           | 50 (15-120)            | 55053                     |
| 40 mg/kg, oral     | idebenona  | 31,9 (15,21-42,04)       | 22,7 (8-30)            | 1079,3 (655-1692)         |
|                    | conjugados | 6206 (1824-9663)         | 25 (15-30)             | 446013 (272990-737465)    |

Tal como se muestra en la tabla 6, la formulación oromucosa de idebenona, preparada según el ejemplo 1, da claramente niveles en plasma superiores de idebenona en comparación con una aplicación oral convencional.

- 25 Con 1265 min\*ng/ml la  $AUC_{0-480}$  después de la administración oromucosa de 4 mg/kg de idebenona es mayor que la AUC después de la administración oral, aunque idebenona se administre a una dosis 10 veces mayor (40 mg/kg,  $AUC_{0-480} = 1079,3$  min\*ng/ml).

Adicionalmente, la concentración máxima en plasma después de la administración oromucosa de 4 mg/kg (105,6 ng/ml) supera la  $C_{\text{máx}}$  después de la aplicación de 40 mg/kg v.o. (31,9 ng/ml).

Tabla 7

- 30 Razones de AUC y  $C_{\text{máx}}$  para idebenona y metabolitos conjugados totales (es decir, inactivos) de administración oromucosa (4 mg/kg) y oral (40 mg/kg) en perros. Se normalizaron las razones a una dosis de 1 mg/kg.

|                                      |                           |      |
|--------------------------------------|---------------------------|------|
| Idebenona (normalizada para dosis)   | Razón de AUC              | 11,1 |
|                                      | Razón de $C_{\text{máx}}$ | 36,8 |
| Conjugados (normalizados para dosis) | Razón de AUC              | 1,4  |
|                                      | Razón de $C_{\text{máx}}$ | 1,4  |

- 35 La tabla 7 muestra la mejora de la biodisponibilidad de idebenona mediante administración oromucosa en comparación con la oral después de la normalización de la dosis a 1 mg/kg. La  $AUC_{0-480}$  normalizada obtenida con la formulación oromucosa es 11,1 veces mayor que la  $AUC_{0-480}$  normalizada obtenida después de la administración oral de idebenona. En paralelo al aumento de la  $AUC_{0-480}$  normalizada después de la administración oromucosa frente a la oral, la  $C_{\text{máx}}$  normalizada aumenta en un factor de 36,8.

Por otro lado, los valores de  $C_{\text{máx}}$  y  $AUC_{0-480}$  de los conjugados inactivos de idebenona sólo aumentan ligeramente después de la administración oromucosa en comparación con la oral (factor de 1,4).

Los resultados se ilustran adicionalmente en las figuras 1 y 2.

- 40 La figura 1 muestra los niveles en plasma medios de idebenona después de la administración oromucosa de 4 mg/kg en comparación con la administración oral de 40 mg/kg de idebenona en perros a lo largo de las dos primeras horas después de la administración. La formulación oromucosa da como resultado una  $C_{\text{máx}}$  mucho mayor y un  $T_{\text{máx}}$  más temprano.

La figura 2 muestra los niveles en plasma medios de los conjugados inactivos de idebenona después de la administración oromucosa de 4 mg/kg en comparación con la administración oral de 40 mg/kg de idebenona en perros a lo largo de 8 horas después de la administración.



# REIVINDICACIONES

1. Idebenona para su uso en la administración transmucosa, en la que se administra idebenona en una dosificación de desde 0,01 mg/kg/día hasta menos de 5 mg/kg/día.
- 5 2. Idebenona según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de enfermedades mitocondriales, neurológicas o neuromusculares.
3. Idebenona según la reivindicación 2, para su uso en el tratamiento de ataxia de Friedreich (FRDA), neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica con episodios de tipo accidente cerebrovascular (MELAS) y miopatías mitocondriales.
- 10 4. Idebenona según la reivindicación 2, para su uso en el tratamiento de distrofia muscular de Duchenne (DMD) y distrofia muscular de Becker (BMD).
5. Idebenona según la reivindicación 2, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson.
6. Idebenona según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el medicamento que contiene la idebenona está en forma de un supositorio, gotas, chicle, comprimido de rápida disolución o pulverización.
- 15 7. Idebenona según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el medicamento que contiene la idebenona se administra a través de la mucosa nasal, la mucosa oral o la mucosa del colon.
8. Idebenona según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el medicamento que contiene la idebenona comprende un segundo agente terapéutico.

FIGURA 1

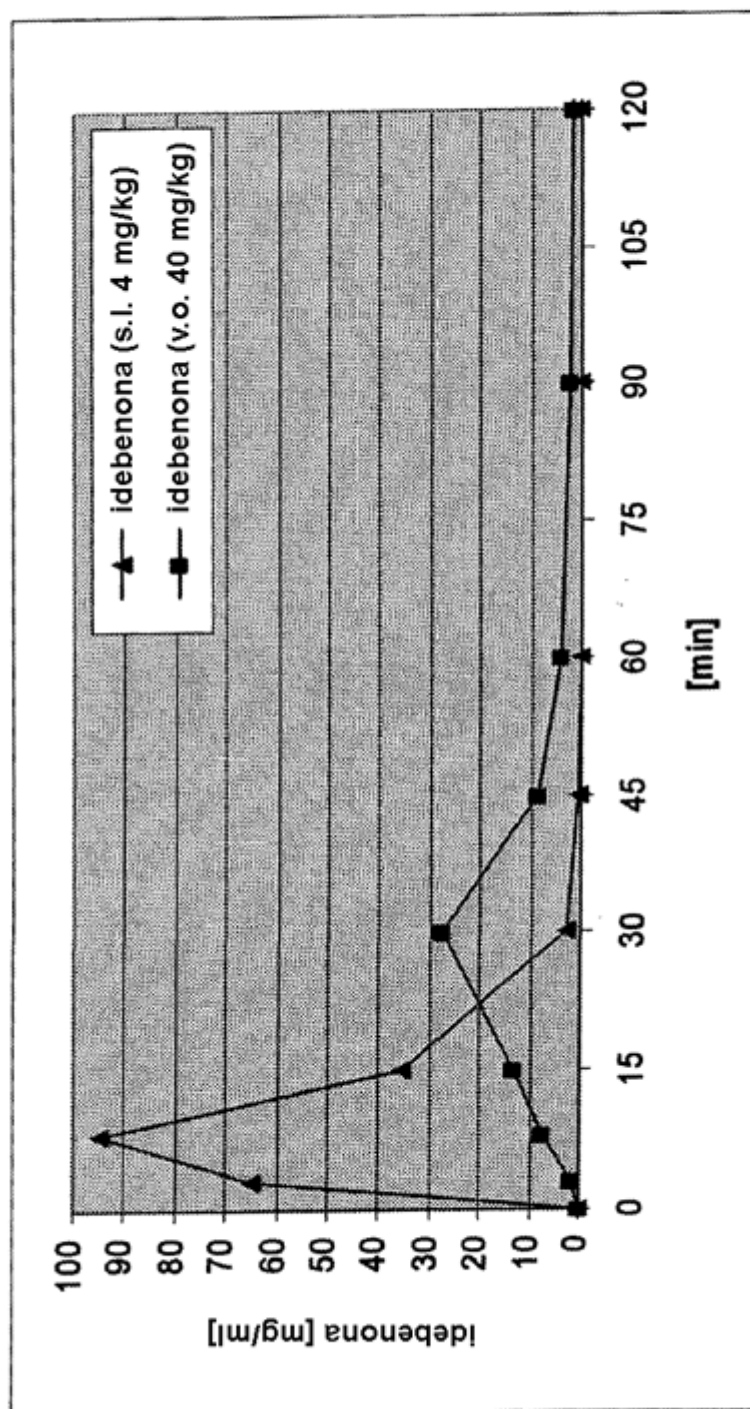


FIGURA 2

