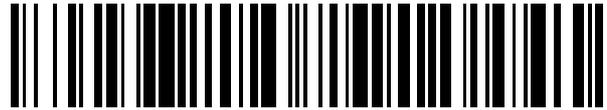


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 051**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2010 PCT/US2010/032624**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.11.2010 WO10126911**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2010 E 10715650 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018 EP 2424495**

54 Título: **Tratamiento de neuropatía óptica hereditaria de Leber y atrofia óptica dominante con tocotrienol quinonas**

30 Prioridad:

28.04.2009 US 214795 P
29.03.2010 US 318733 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.04.2018

73 Titular/es:

BIOELECTRON TECHNOLOGY CORPORATION
(100.0%)
350 North Bernardo Avenue
Mountain View, CA 94043, US

72 Inventor/es:

MILLER, GUY, M.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 662 051 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

Tratamiento de neuropatía óptica hereditaria de Leber y atrofia óptica dominante con tocotrienol quinonas

5 **Campo de la Invención**

La presente invención se relaciona con una composición en un método para tratar la atrofia óptica dominante (DOA, por sus siglas en inglés), comprendiendo dicha composición tocotrienol quinonas (incluyendo tocotrienol hidroquinonas), por ejemplo, alfa-tocotrienol quinona.

10

Antecedentes de la Invención

La Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (LHON) y atrofia óptica dominante (DOA) son las neuropatías ópticas heredadas monosintomáticas más comunes que conducen generalmente a la degeneración del nervio óptico y al fallo visual.

15

LHON es una enfermedad genética mitocondrial caracterizada por pérdida bilateral de visión central debido a la degeneración focal del nervio óptico. Primero fue descrita por el Dr. Theodor Leber quien notificó el patrón característico de la pérdida visual en 1871. No fue hasta 1972 que el Dr. Robert Erickson propuso el patrón mendeliano de herencia y sugirió una mutación de ADN mitocondrial (ADNmt). La primera asociación con la mutación particular m.11778G>A no fue identificada hasta 1988 por el Dr. Douglas Wallace. Ahora se sabe que aproximadamente el 95 % de pedigríes de LHON albergan una de tres mutaciones puntuales de ADN mitocondrial (ADNmt) m.3460G>A, m.11778G>A y m.14484T>C las cuales implican los genes que codifican el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial.

20

25

El inicio de la pérdida visual se encuentra en el intervalo de edad de 8 hasta 60 años, pero ocurre sobre todo entre la edad de 15 y 30 años. Sin embargo, el deterioro visual puede ocurrir ya durante los primeros siete años de vida. La enfermedad afecta predominantemente a varones.

30

Generalmente, los portadores de LHON permanecen asintomáticos hasta que experimentan visión borrosa u oscurecimiento de la visión en un ojo, el segundo ojo es afectado secuencialmente con un retraso de aproximadamente seis a ocho semanas. Los pacientes de LHON experimentan una pérdida rápida e indolora de visión central acompañada por el desvanecimiento de colores especialmente en el campo verde/rojo. La agudeza visual alcanza generalmente niveles de 20/400 en unos pocos meses. En la exploración del fondo los signos característicos incluyen tortuosidad vascular de los vasos retinianos centrales, microangiopatía telangiectasia circumpapilar, inflamación de la capa de la fibra del nervio retiniano alrededor del disco y ausencia de pérdidas en la angiografía de fluoresceína. Después de 6 meses, la atrofia óptica es una característica universal. Aunque se ha observado recuperación visual en casos raros, las probabilidades de mejora son al menos en pacientes con una mutación puntual m.11778G>A. LHON es un trastorno devastador no mostrando la mayoría de pacientes ninguna mejora funcional y convirtiéndose en legalmente ciegos.

35

40

La atrofia óptica dominante (DOA) también conocida como atrofia óptica autosómica dominante, tipo Kjer; Atrofia óptica de Kjer; o atrofia óptica autosómica dominante de Kjer, se caracteriza por una pérdida bilateral progresiva lenta de visión central que comienza en la niñez y que progresa en la vida adulta. Fue descrita por primera vez en 1886 por D. Batten. Es una enfermedad heredada autosómicamente que afecta los nervios ópticos, produciendo agudeza visual reducida y ceguera que comienzan en la niñez. Esta dolencia es debida a la disfunción mitocondrial que media en la muerte de las fibras del nervio óptico.

45

Aunque el pronóstico visual es mejor que el comparado para LHON, DOA da como resultado un deterioro visual significativo con aproximadamente la mitad de todos los individuos afectados fracasando en los niveles de manejo, y registrándose un 13-46 % como legalmente ciegos. El defecto de color predominante en DOA es la discromatopsia que implica los ejes azul-amarillo y rojo-verde. Los pacientes con DOA experimentan atrofia de la capa difusa de la célula del ganglio retiniano, la pérdida de mielina y gliosis fibrilar a lo largo de las trayectorias visuales anteriores que se extienden hasta el cuerpo geniculado lateral.

50

55

La pérdida de la visión en DOA es debida a la pérdida de fibra del nervio óptico procedente de la disfunción mitocondrial. La atrofia óptica dominante se asocia con la mutación del gen OPA 1. Se describen otros seis genes cromosómicos como causantes de atrofia óptica: OPA2 (oscuro), OPA3 (dominante), OPA4 (dominante), OPA5 (dominante), OPA6 (recesivo) y OPA7 (dominante). La atrofia óptica dominante demuestra la heterogeneidad genética, que es donde una única enfermedad puede ser causada por varios defectos genéticos en diferentes lugares. Se han notificado aproximadamente 60 mutaciones diferentes del gen OPA1 que dan lugar a DOA.

60

Así, hay una necesidad crítica e insatisfecha de tratamientos eficaces para la atrofia óptica dominante.

presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende alfa-tocotrienol quinona, en donde la alfa-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 40 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende alfa-tocotrienol quinona, donde la alfa-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 50 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende alfa-tocotrienol quinona, donde la alfa-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 60 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende alfa-tocotrienol quinona, donde la alfa-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 70 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende alfa-tocotrienol quinona, donde la alfa-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 75 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende alfa-tocotrienol quinona, en donde la alfa-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 80 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende alfa-tocotrienol quinona, donde la alfa-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 90 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende alfa-tocotrienol quinona, en donde la alfa-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 95 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende alfa-tocotrienol quinona, en donde la alfa-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 98 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende alfa-tocotrienol quinona, en donde la alfa-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 99 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado.

En otra realización, la preparación farmacéutica contiene suficiente alfa-tocotrienol quinona para proporcionar un nivel terapéutico del compuesto en al menos la retina o el sistema del nervio óptico cuando es administrada a un paciente que padece DOA.

En una realización, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas unitarias de entre aproximadamente 50 mg hasta 500 mg de alfa-tocotrienol quinona, donde la pureza de alfa-tocotrienol quinona presente en la formulación comprende al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % en peso de los tocotrienoles y las tocotrienol quinonas presentes en la preparación. Las formulaciones farmacéuticas unitarias se pueden utilizar para el tratamiento de individuos que padecen atrofia óptica dominante.

En una realización, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas unitarias de entre aproximadamente 50 mg hasta 500 mg de alfa-tocotrienol quinona, donde la pureza de la alfa-tocotrienol quinona presente en la formulación comprende al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéuticos agregados. Las formulaciones farmacéuticas unitarias se pueden utilizar para el tratamiento de individuos que padecen atrofia óptica dominante.

Cualquiera de las realizaciones de las composiciones farmacéuticas, formulaciones farmacéuticas y formulaciones farmacéuticas unitarias de alfa-tocotrienol quinona se pueden utilizar para tratar un individuo que padece atrofia óptica dominante, tal como un individuo con atrofia óptica dominante donde el individuo tiene mutaciones en al menos uno de los genes OPA, OPA1, OPA2, OPA3, OPA4, OPA5, OPA6 u OPA7, particularmente, donde el individuo tiene una mutación en el gen OPA1.

En una realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende beta-tocotrienol quinona, donde la beta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 30 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende beta-tocotrienol quinona, donde la beta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 40 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la

- En una realización, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas unitarias de entre aproximadamente 50 mg hasta 500 mg de beta-tocotrienol quinona, donde la pureza de la beta-tocotrienol quinona presente en la formulación comprende al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. Las formulaciones farmacéuticas unitarias se pueden utilizar para el tratamiento de individuos que padecen atrofia óptica dominante.
- 10 Cualquiera de las realizaciones de las composiciones farmacéuticas, formulaciones farmacéuticas y formulaciones farmacéuticas unitarias de la alfa-tocotrienol quinona se pueden utilizar para tratar un individuo que padece atrofia óptica dominante, tal como un individuo con atrofia óptica dominante donde el individuo tiene mutaciones en al menos uno de los genes OPA1, OPA2, OPA3, OPA4, OPA5, OPA6 u OPA7, particularmente donde el individuo tiene una mutación en el gen OPA1.
- 15 En una realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende gamma-tocotrienol quinona, donde la gamma-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 30 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende gamma-tocotrienol quinona, donde la gamma-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 40 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende gamma-tocotrienol quinona, donde la gamma-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 50 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende gamma-tocotrienol quinona, donde la gamma-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 60 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende gamma-tocotrienol quinona, donde la gamma-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 70 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende gamma-tocotrienol quinona, donde la gamma-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 75 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende gamma-tocotrienol quinona, donde la gamma-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 80 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende gamma-tocotrienol quinona, donde la gamma-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 90 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende gamma-tocotrienol quinona, donde la gamma-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 95 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende gamma-tocotrienol quinona, donde la gamma-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 98 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende gamma-tocotrienol quinona, donde la gamma-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 99 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación.
- 45 En una realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende gamma-tocotrienol quinona, donde la gamma-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 30 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende gamma-tocotrienol quinona, donde la gamma-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 40 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende gamma-tocotrienol quinona, donde la gamma-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 50 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende gamma-tocotrienol quinona, donde la gamma-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 60 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende gamma-tocotrienol quinona, donde la gamma-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 70 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende gamma-tocotrienol quinona, donde la gamma-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 75 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende gamma-tocotrienol quinona, donde la gamma-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 80 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico

- agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende la gamma-tocotrienol quinona, donde la gamma-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 90 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende la
- 5 gamma-tocotrienol quinona, donde la gamma-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 95 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende la gamma-tocotrienol quinona, donde la gamma-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 98 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico
- 10 agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende la gamma-tocotrienol quinona, donde la gamma-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 99 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado.
- 15 En una realización, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas unitarias de entre aproximadamente 50 mg hasta 500 mg de gamma-tocotrienol quinona, en donde la pureza de la gamma-tocotrienol quinona presente en la formulación comprende al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos
- 20 aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. Las formulaciones farmacéuticas unitarias se pueden utilizar para el tratamiento de individuos que padecen atrofia óptica dominante.
- En una realización, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas unitarias de entre aproximadamente 50 mg hasta 500 mg de gamma-tocotrienol quinona, donde la pureza de la gamma-tocotrienol quinona presente en la formulación comprende al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos
- 25 aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. Las formulaciones de dosificación unitaria se pueden utilizar para el tratamiento de individuos que padecen atrofia óptica dominante.
- 30 Cualquiera de las realizaciones de las composiciones farmacéuticas, formulaciones farmacéuticas y formulaciones farmacéuticas unitarias de gamma-tocotrienol quinona se pueden utilizar para tratar un individuo que padece atrofia óptica dominante, tal como un individuo con atrofia óptica dominante donde el individuo tiene mutaciones en al menos uno de los genes OPA1, OPA2, OPA3, OPA4, OPA5, OPA6 u OPA7; particularmente o donde el individuo tiene una mutación en el gen OPA1.
- 35 En una realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende delta-tocotrienol quinona, donde la delta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 30 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende delta-tocotrienol quinona, donde la delta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 40 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende
- 40 delta-tocotrienol quinona, donde la delta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 50 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende delta-tocotrienol quinona, donde la delta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 60 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende delta-tocotrienol quinona, donde la delta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 70 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende delta-tocotrienol quinona, donde la delta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 75 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende
- 45 delta-tocotrienol quinona, donde la delta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 80 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende delta-tocotrienol quinona, donde la delta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 90 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende delta-tocotrienol quinona, donde la delta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 95 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende delta-tocotrienol quinona, donde la delta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 98 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende
- 50 delta-tocotrienol quinona, donde la delta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 99 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende delta-tocotrienol quinona, donde la delta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 99 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes
- 55
- 60
- 65

en la preparación.

En una realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende delta-tocotrienol quinona, donde la delta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 30 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende delta-tocotrienol quinona, donde la delta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 40 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende delta-tocotrienol quinona, donde la delta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 50 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende delta-tocotrienol quinona, donde la delta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 60 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende delta-tocotrienol quinona, donde la delta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 70 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende delta-tocotrienol quinona, donde la delta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 75 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende delta-tocotrienol quinona, donde la delta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 80 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende delta-tocotrienol quinona, donde la delta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 90 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende delta-tocotrienol quinona, donde la delta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 95 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende delta-tocotrienol quinona, donde la delta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 98 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. En otra realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende delta-tocotrienol quinona, donde la delta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 99 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado.

En una realización, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas unitarias de entre aproximadamente 50 mg hasta 500 mg de delta-tocotrienol quinona, donde la pureza de la delta-tocotrienol quinona presente en la formulación comprende al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % en peso de los tocotrienoles y las tocotrienol quinonas presentes en la preparación. Las formulaciones farmacéuticas unitarias se pueden utilizar para el tratamiento de individuos que padecen atrofia óptica dominante.

En una realización, la invención proporciona formulaciones de dosificación unitaria de entre aproximadamente 50 mg hasta 500 mg de delta-tocotrienol quinona, donde la pureza de la delta-tocotrienol quinona presente en la formulación comprende al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 % del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier portador o excipiente farmacéutico agregado. Las formulaciones de dosificación unitaria se pueden utilizar para el tratamiento de individuos que padecen atrofia óptica dominante.

Cualquiera de las realizaciones de las composiciones farmacéuticas, formulaciones farmacéuticas y formulaciones farmacéuticas unitarias de la delta-tocotrienol quinona se pueden utilizar para tratar un individuo que sufre de atrofia óptica dominante, tal como un individuo con atrofia óptica dominante en donde el individuo tiene mutaciones en al menos uno de los genes OPA OPA1, OPA2, OPA3, OPA4, OPA5, OPA6 u OPA7; particularmente en donde el individuo tiene una mutación en el gen OPA1.

En una realización, el individuo que padece DOA, tiene uno o más síntomas seleccionados del grupo que consiste en: pérdida de agudeza visual, pérdida de visión central, deterioro de la visión de color, escotomas centrocecales, palidez temporal del disco óptico, microangiopatía telangiectásica circumpapilar, reducción de respuestas pupilares a la luz, inflamación de la capa de fibra del nervio retiniano alrededor del disco (pseudoedema), o atrofia óptica.

En una realización, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más de alfa-tocotrienol

quinona, alfa-tocotrienol hidroquinona, beta-tocotrienol quinona, beta-tocotrienol hidroquinona, gamma-tocotrienol quinona, gamma-tocotrienol hidroquinona, delta-tocotrienol quinona, o delta-tocotrienol hidroquinona, tal como una cantidad terapéuticamente eficaz de alfa-tocotrienol quinona, a un individuo que padece DOA, alivia uno o más síntomas seleccionados del grupo que consiste en: pérdida de agudeza visual, pérdida de visión central, deterioro de la visión de color, escotomas centrocecales, palidez temporal del disco óptico, microangiopatía telangiectásica circumpapilar, inflamación de la capa de fibra del nervio retiniano alrededor del disco (pseudooedema), o atrofia óptica.

En una realización, la composición utilizada en el tratamiento puede detener la progresión de: pérdida de agudeza visual, pérdida de visión central, deterioro de la visión de color, escotomas centrocecales, palidez temporal del disco óptico, microangiopatía telangiectásica circumpapilar, inflamación de la capa de fibra del nervio retiniano alrededor del disco (pseudooedema), o atrofia óptica.

En una realización, la composición utilizada en el tratamiento detiene la progresión de la actividad visual. En otra realización, la composición utilizada en el tratamiento detiene la progresión de la pérdida de visión de color.

En una realización, la composición utilizada en el tratamiento mejora la agudeza visual por debajo de 20/400, o por debajo de aproximadamente 20/400 a 20/100, hasta 20/100, o mejor de 20/100. En otra realización, la composición utilizada en el tratamiento mejora la visión de color.

En una realización, el compuesto en la composición utilizada para el tratamiento se administra al paciente en una cantidad de manera que la concentración del compuesto en el plasma del paciente está entre aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 5.000 ng/ml. En una realización, el compuesto en la composición utilizada para el tratamiento se administra al paciente en una cantidad de manera que la concentración del compuesto en el plasma del paciente está entre aproximadamente 10 ng/ml y aproximadamente de 2.000 ng/ml. En una realización, el compuesto en la composición utilizada para el tratamiento se administra al paciente en una cantidad de manera que la concentración del compuesto en el plasma del paciente es entre aproximadamente 10 ng/ml y aproximadamente 2.000 ng/ml. En una realización, el compuesto en la composición utilizada para el tratamiento se administra al paciente en una cantidad de manera que la concentración del compuesto en el plasma del paciente está entre aproximadamente 10 ng/ml y aproximadamente 1.000 ng/ml. En una realización, el compuesto en la composición utilizada para el tratamiento se administra al paciente en una cantidad de manera que la concentración del compuesto en el plasma del paciente está entre aproximadamente 10 ng/ml y aproximadamente 500 ng/ml. En una realización, el compuesto en la composición utilizada para el tratamiento se administra al paciente en una cantidad de manera que la concentración del compuesto en el plasma del paciente está entre aproximadamente 10 ng/ml y aproximadamente 250 ng/ml. En una realización, el compuesto en la composición utilizada para el tratamiento se administra al paciente en una cantidad de manera que la concentración del compuesto en el plasma del paciente está entre aproximadamente 10 ng/ml y aproximadamente 150 ng/ml. En una realización, el compuesto en la composición utilizada para el tratamiento se administra al paciente en una cantidad de manera que la concentración del compuesto en el plasma del paciente está entre aproximadamente 10 ng/ml y aproximadamente 100 ng/ml. En una realización, el compuesto en la composición utilizada para el tratamiento se administra al paciente en una cantidad de manera que la concentración del compuesto en el plasma del paciente es aproximadamente 50 ng/ml.

En una realización, el compuesto en la composición para usar en el tratamiento de DOA se selecciona del grupo que consiste en alfa-tocotrienol quinona, beta-tocotrienol quinona, gamma-tocotrienol quinona, delta-tocotrienol quinona, alfa-tocotrienol hidroquinona, beta-tocotrienol hidroquinona, gamma-tocotrienol hidroquinona, y delta-tocotrienol hidroquinona, o cualquier combinación de dos o más de los compuestos anteriores, y se formula en una preparación farmacéutica adecuada para la administración mediante tubo de alimentación, jeringa de alimentación, o gastrostomía. En otra realización, el compuesto en la composición para usar en el tratamiento de DOA se selecciona del grupo que consiste en alfa-tocotrienol quinona, beta-tocotrienol quinona, gamma-tocotrienol quinona, delta-tocotrienol quinona, alfa-tocotrienol hidroquinona, beta-tocotrienol hidroquinona, gamma-tocotrienol hidroquinona, y delta-tocotrienol hidroquinona, o cualquier combinación de dos o más de los compuestos anteriores, y se formula en una preparación farmacéutica que comprende uno o más aceites vegetales, tales como aceite de ajonjolí, y/o uno o más aceites derivados de animales, y/o uno o más aceites derivados de pescado. En otra realización, el compuesto para el uso en el tratamiento de LHON o DOA es alfa-tocotrienol quinona, beta-tocotrienol quinona, gamma-tocotrienol quinona, delta-tocotrienol quinona, alfa-tocotrienol hidroquinona, beta-tocotrienol hidroquinona, gamma-tocotrienol hidroquinona, y delta-tocotrienol hidroquinona, o cualquier combinación de dos o más de los compuestos anteriores, y es formulado en una preparación farmacéutica que comprende uno o más aceites vegetales, tales como aceite de sésamo, y/o uno o más aceites derivados de animales, y/o uno o más aceites derivados de pescado, en donde la preparación farmacéutica es adecuada para la administración oral.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a una formulación oftálmica tópica, periocular, o intraocular que comprende una cantidad oftálmicamente eficaz de alfa-tocotrienol quinona.

En algunas realizaciones, las formulaciones oftálmicas de la presente invención se administran localmente en gotas oculares. En otras realizaciones, las formulaciones oftálmicas de la presente invención se administran como una solución de irrigación. En otras realizaciones, las formulaciones oftálmicas de la presente invención se administran

periocularmente. En otras realizaciones, las formulaciones oftálmicas de la presente invención se administran intraocularmente.

5 En otro aspecto, la invención se refiere a una formulación oftálmica tópica beneficiosa para un paciente que padece de un riesgo de trastornos oftálmicos o pérdida de la visión de DOA, dicha formulación comprende una cantidad oftálmicamente eficaz de uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en alfa-tocotrienol quinona, beta-tocotrienol quinona, gamma-tocotrienol quinona, y delta-tocotrienol quinona, o mezclas de las mismas; y un vehículo oftálmicamente aceptable.

10 En otra realización, la invención se refiere al uso tópico, periocular, o intraocular de una formulación que comprende alfa-tocotrienol quinona para prevenir, reducir, mejorar o tratar DOA en individuos que necesitan dicho tratamiento. En otra realización, la invención se refiere al uso tópico, periocular, o intraocular de una formulación que comprende beta-tocotrienol quinona para prevenir, reducir, mejorar o tratar DOA en individuos que necesitan dicho tratamiento. En otra realización, la invención se refiere al uso tópico, periocular, o intraocular de una formulación que comprende gamma-tocotrienol quinona para prevenir, reducir, mejorar o tratar DOA en individuos que necesitan dicho tratamiento. En otra realización, la invención se refiere al uso tópico, periocular, o intraocular de una formulación que comprende delta-tocotrienol quinona para prevenir, reducir, mejorar o tratar DOA en individuos que necesitan dicho tratamiento.

20 En otra realización, la invención se refiere a una formulación oftálmica tópica que comprende una tocotrienol quinona, beneficiosa para la protección frente, la reducción de, mejora de, o tratamiento de un trastorno oftálmico asociado con atrofia óptica dominante (DOA).

25 Para todos los compuestos y métodos descritos en el presente documento que utilizan una tocotrienol quinona, la forma quinona también se puede utilizar en su forma reducida (hidroquinona, 1,4-bencenodiol) cuando se desea. Asimismo, la forma de hidroquinona también se puede utilizar en su forma oxidada (quinona) cuando se desea.

30 Para todos los compuestos y métodos descritos en el presente documento, la invención también abarca el uso en el tratamiento de los compuestos y métodos descritos. La invención también abarca el uso de los compuestos descritos en el presente documento para la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento de la atrofia óptica dominante.

35 La presente invención comprende aspectos, características y realizaciones múltiples, en donde tales aspectos, características y realizaciones múltiples se pueden combinar y permutar de cualquier manera deseada. Éstos y otros aspectos, características y realizaciones de la presente invención llegarán a ser evidentes tras la referencia al resto de esta solicitud, incluyendo la descripción detallada siguiente.

Breve Descripción de las Figuras

40 La **Figura 1** ilustra una gráfica que muestra la viabilidad de células con una mutación de LHON obtenida de los depósitos de células Coriell (Camden, NJ; depósito número GM03858) en presencia de alfa-tocotrienol quinona (aTTQ). La alfa-tocotrienol quinona presentó una CE_{50} de 12 nm.

45 La **Figura 2** ilustra dos gráficas que muestran la agudeza visual del ojo derecho y el ojo izquierdo del paciente (A) que tiene una mutación LHON 11778, en respuesta al tratamiento con alfa-tocotrienol quinona (aTTQ). El paciente (A) padece también retinopatía en su ojo izquierdo. El tratamiento con alfa-tocotrienol quinona mejoró la agudeza visual del ojo derecho de 20/400 a 20/200. La agudeza visual del ojo izquierdo que tenía retinopatía mejoró también en un grado ligero.

50 La **Figura 3** ilustra dos gráficas que muestran los resultados de la Prueba de Visión de Color de Ishihura realizada con 8 placas. La visión de color en ambos ojos del paciente (A) no ha se deteriorado desde el valor inicial.

La **Figura 4** ilustra el campo visual del paciente (A). El ojo izquierdo que padece retinopatía no puede ser medido. Una mejora importante en el campo visual del ojo izquierdo se muestra en el día 30 después del tratamiento con alfa-tocotrienol quinona (aTTQ).

55 La **Figura 5** ilustra la inclinación del espesor retiniano de los ojos del paciente (A) como se midió con tomografía de coherencia óptica (OCT) el día 5 después del tratamiento con alfa-tocotrienol quinona (aTTQ).

La **Figura 6** ilustra dos gráficas que muestran la agudeza visual del ojo derecho y el ojo izquierdo del paciente (B) con una mutación de LHON 11778 en respuesta al tratamiento con alfa-tocotrienol quinona (aTTQ). Se observó una mejora en ambos ojos.

60 La **Figura 7** ilustra dos gráficas que muestran los resultados de la Prueba de Visión de Color de Ishihura realizada con 8 placas. La visión de color del ojo izquierdo del paciente (B) ha mejorado a normal desde donde estaba su ojo derecho antes del tratamiento.

La **Figura 8** ilustra el campo visual de ambos ojos del paciente (B). Se muestra una cierta mejora en ambos ojos en el día 41 después del tratamiento con alfa-tocotrienol quinona (aTTQ).

65 La **Figura 9** ilustra la inclinación del espesor retiniano en los ojos del paciente (B) como se midió con la tomografía óptica de coherencia (OCT) el día 15 después del tratamiento con alfa-tocotrienol quinona (aTTQ).

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se refiere a una composición para usar en el tratamiento de la atrofia óptica dominante, con compuestos específicos.

5

En un aspecto, se contemplan las tocotrienol quinonas para usar en el tratamiento, incluyendo alfa-tocotrienol quinona, beta-tocotrienol quinona, gamma-tocotrienol quinona, y delta-tocotrienol quinona. En otro aspecto, se contempla la alfa-tocotrienol quinona para usar en el tratamiento. Se proporcionan las estructuras de las tocotrienol quinonas a continuación en la Tabla 1. Las tocotrienol quinonas con la configuración de tocotrienol natural se utilizan en una realización de la invención, pero otros estereoisómeros y/o mezclas de estereoisómeros en cualquier proporción, tal como mezclas racémicas, también se pueden utilizar en la invención.

10

Las tocotrienol quinonas se pueden utilizar en su forma oxidada, como se muestra en la Tabla 1, o se pueden utilizar en su forma de hidroquinona reducida, como se muestra en la Tabla 2. La forma de quinona (ciclohexadienodiona) y la forma de hidroquinona (bencenodiol) se interconvierten fácilmente con los reactivos apropiados. La quinona se puede tratar en una mezcla bifásica de un disolvente etéreo con una solución acuosa básica de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (Vogel, A.I. et al. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5ª Edición, Prentice Hall: Nueva York, 1996; Sección 9.6.14, Quinones "Reduction to the Hydroquinone"). La elaboración convencional en ausencia de oxígeno produce la hidroquinona deseada. La forma de hidroquinona se puede oxidar a la forma quinona con agentes oxidantes tales como nitrato de amonio cérico (CAN) o cloruro férrico. Las formas de quinona e hidroquinona también son fácilmente interconvertibles electroquímicamente, como es bien conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, Sección 33.4 de Streitweiser y Heathcock, Introduction to Organic Chemistry, Nueva York: Macmillan, 1976.

15

20

Tabla 1
Tocotrienol quinonas

Tocotrienol quinonas		R ¹	R ²	R ³
Alfa-tocotrienol quinona		Metilo	Metilo	Metilo
Beta-tocotrienol quinona		Metilo	H	Metilo
Gama-tocotrienol quinona		H	Metilo	Metilo
Delta-tocotrienol quinona		H	H	Metilo

25

Tabla 2

Tocotrienol hidroquinonas				
		R ¹	R ²	R ³
Alfa-tocotrienol hidroquinona		Metilo	Metilo	Metilo
Beta-tocotrienol hidroquinona		Metilo	H	Metilo
Gama-tocotrienol hidroquinona		H	Metilo	Metilo
Delta-tocotrienol hidroquinona		H	H	Metilo

Por "individuo," "sujeto," o "paciente," se entiende un mamífero, preferentemente un ser humano.

- 5 "Tratar" una enfermedad con los compuestos y métodos descritos en el presente documento se define como administrar uno o más de los compuestos descritos aquí, con o sin agentes terapéuticos adicionales, para reducir o eliminar la enfermedad o uno o más síntomas de la enfermedad, o retardar la progresión de la enfermedad o de uno o más síntomas de la enfermedad, o reducir la gravedad de la enfermedad o de uno o más síntomas de la enfermedad. "Supresión" de una enfermedad con los compuestos y métodos descritos en el presente documento se define como administrar uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, con o sin agentes terapéuticos adicionales, para suprimir la manifestación clínica de la enfermedad, o para suprimir la manifestación de los síntomas adversos de la enfermedad. La distinción entre tratamiento y supresión es que el tratamiento ocurre después de que los síntomas adversos de la enfermedad se manifiestan en un sujeto, mientras que ocurre la supresión antes de que los síntomas adversos de la enfermedad sean manifiestos en un sujeto. La supresión puede ser parcial, prácticamente total, o total.
- 10
- 15

Debido a que DOA es debida a mutaciones genéticas, se puede utilizar el cribado genético para identificar a pacientes en riesgo de la enfermedad.

- 20 Las composiciones de la invención divulgadas en el presente documento se pueden administrar a, y los métodos de la invención descrita aquí se pueden utilizar para tratar, pacientes asintomáticos con mutaciones en genes OPA, tales como OPA1, OPA2, OPA3, OPA4, OPA5, OPA6 u OPA7 que están en riesgo de desarrollar los síntomas clínicos de la enfermedad óptica, para suprimir la aparición de cualquier síntoma adverso o disminuir la gravedad de los síntomas que se pueden producir. Las composiciones de la invención divulgadas en el presente documento se pueden administrar a, y los métodos de la invención descrita aquí se pueden utilizar para tratar, pacientes sintomáticos con mutaciones en genes OPA, tales como OPA1, OPA2, OPA3, OPA4, OPA5, OPA6 u OPA7. Las composiciones de la invención divulgadas en el presente documento se pueden utilizar para tratar, pacientes sintomáticos con mutaciones en el gen OPA1.
- 25
- 30 "Uso terapéutico" de los compuestos descritos en el presente documento se define como que utiliza uno o más de los compuestos discutidos aquí para tratar o suprimir una enfermedad, como se ha definido anteriormente. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad del compuesto, que, cuando se administra a un sujeto, es suficiente para reducir o eliminar tanto una enfermedad como uno o más síntomas de una enfermedad, o retrasar la progresión de una enfermedad o de uno o más síntomas de una enfermedad, o reducir la gravedad de una enfermedad o de uno o más síntomas de una enfermedad, o suprimir la manifestación clínica de una
- 35

enfermedad, o suprimir la manifestación de síntomas adversos de una enfermedad. Se puede proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz en una o más administraciones.

5 Mientras que los compuestos descritos en el presente documento se pueden producir y se pueden utilizar como el compuesto neutro (sin sal), está previsto que la descripción abarque todas las sales de los compuestos descritos en el presente documento, así como los métodos de utilizar dichas sales de los compuestos. En una realización, las sales de los compuestos comprenden sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas sales que se pueden administrar como fármacos o productos farmacéuticos a seres humanos y/o animales y que, tras la administración, conservan al menos algo de la actividad biológica del compuesto libre (compuesto neutro o compuesto sin sal). La sal deseada de un compuesto básico se puede preparar mediante métodos conocidos por las personas expertas en la materia tratando el compuesto con un ácido. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen, aunque no de forma limitativa, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, aunque no de forma limitativa, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácidos sulfónicos, y ácido salicílico. También pueden prepararse las sales de compuestos básicos con aminoácidos, tales como sales de aspartato y sales de glutamato. Se puede preparar la sal deseada de un compuesto ácido mediante métodos conocidos por las personas expertas en la materia tratando el compuesto con una base. Los ejemplos de sales inorgánicas de compuestos ácidos incluyen, aunque no de forma limitativa, sales metálicas alcalinos y alcalino térreos, tales como sales de sodio, sales de potasio, sales de magnesio, y sales de calcio; sales de amonio; y sales de aluminio. Los ejemplos de sales orgánicas de compuestos ácidos incluyen, aunque no de forma limitativa, sales de procaína, dibencilamina, N-etilpiperidina, N,N-dibencil-etileno-diamina, y sales de trietilamina. Se pueden preparar también sales de compuestos ácidos con aminoácidos, tales como sales de lisina.

25 La descripción de compuestos en el presente documento incluye también todos los estereoisómeros de los compuestos, incluyendo diastereómeros y enantiómeros, y mezclas de estereoisómeros en cualquier proporción, incluyendo, aunque no de forma limitativa, mezclas racémicas. A menos que la estereoquímica se indique explícitamente en una estructura, se pretende que la estructura abarque todos los estereoisómeros posibles del compuesto representado. Si la estereoquímica se indica explícitamente para una porción o porciones de una molécula, pero no para otra porción o porciones de una molécula, se pretende que la estructura abarque todos los estereoisómeros posibles para la porción o porciones en donde la estereoquímica no se indica explícitamente.

35 Los compuestos se pueden administrar en forma de profármaco. Los profármacos son derivados de los compuestos, que son por sí mismos relativamente inactivos pero que se convierten en el compuesto activo cuando se introduce en el sujeto en el cual se utilizan mediante un proceso químico o biológico *in vivo*, tal como una conversión enzimática. Las formulaciones de profármaco adecuadas incluyen, aunque no de forma limitativa, conjugados peptídicos de los compuestos divulgados en el presente documento y los ésteres de los compuestos divulgados en el presente documento. Se proporciona una discusión adicional de los profármacos adecuados en H. Bundgaard, Design of Prodrugs, Nueva York: Elsevier, 1985; en R. Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Boston: Elsevier, 2004; en R.L. Juliano (ed.), Biological Approaches to the Controlled Delivery of Drugs (Annals of the New York Academy of Sciences, v. 507), New York: New York Academy of Sciences, 1987; y en E.B. Roche (ed.), Design of Biopharmaceutical Properties Through Prodrugs and Analogs (Simposio patrocinado por la Medicinal Chemistry Section, APhA Academy of Pharmaceutical Sciences, reunion nacional de noviembre de 1976, Orlando, Florida), Washington : The Academy, 1977.

Eficacia del tratamiento de vigilancia

50 *Analitos rutinarios en plasma:* Proporciones de cuerpos de cetonas en sangre, incluyendo lactato: piruvato y beta-hidroxi butirato: acetoacetato, reflejas el equilibrio de electrones. Las alteraciones en estas proporciones se pueden utilizar para evaluar la función metabólica sistémica. Se puede vigilar también el incremento de lactato en sangre, incremento de piruvato en sangre, incremento de alanina en sangre, y pH en sangre (para comprobar si hay acidosis metabólica).

55 *Análisis Metabólico de plasma y orina:* Se puede realizar el análisis de orina en el paciente, y puede incluir la medición de los siguientes ácidos orgánicos: ácido láctico, ácido pirúvico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido 2-cetoglutarico, ácido metil malónico, ácido 3-OH butírico, ácido acetoacético, ácido 2-ceto-3-metilvalerico, ácido 2-ceto-isocaproico, ácido 2-ceto-isovalérico, ácido 2-etilmalónico, ácido adipico, ácido subérico, ácido sebácico, ácido 4-OH-fenilacético, ácido 4-OH-fenil-láctico, ácido 4-OH-fenilpirúvico, succinilacetona, y creatinina. El análisis de orina realizado en el paciente también puede incluir la medición de los aminoácidos siguientes: prolina, glutamina, treonina, serina, ácido glutámico, arginina, glicina, alanina, histidina, lisina, valina, asparagina, metionina, fenilalanina, isoleucina, leucina, tirosina, hidroxiprolina, creatinina, ácido aspártico, cisteína, ornitina, citrulina, homocisteína, y taurina. En un panel de analitos metabólicos, se puede medir lo siguiente: sodio, potasio, cloruro, bicarbonato, anión GAP, glucosa (suero), nitrógeno en urea (sangre), creatinina, calcio, bilirubina, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, proteína total (suero), albúmina (suero), e índice de hemólisis. Recientemente, la Critical Path Initiative ha propuesto una batería de biomarcadores para predecir la

toxicidad del fármaco que también puede reflejar la función mitocondrial renal. Las alteraciones en KIM-1, albúmina, proteína total, microglobulina β_2 , cistatina C, clusterina, Trefoil Factor-3, y Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilo se pueden utilizar para detectar (si están presentes) una nefropatía subclínica y formulan una representación más exacta de la función renal. Finalmente, Haas, et al. Mol Genet Metab. (2008) 94(1):16-37 describen varias pruebas, tales como el análisis bioquímico basado en MRS, que se puede utilizar en la presente invención.

Tomografía de coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés): OCT es una tecnología no invasiva usada para la proyección de imagen de la retina, el tejido sensorial de múltiples capas que recubre la parte posterior del ojo. OCT, el primer instrumento que permite a los doctores ver imágenes de la sección transversal de la retina, está revolucionando la detección temprana y el tratamiento de las dolencias del ojo tales como orificios maculares, membranas pre-retinianas, hinchazón macular e incluso daño del nervio óptico. El espesor retiniano también se puede medir usando otros dispositivos tales como el analizador de espesor retiniano (RTA; Talia Technology, Ltd., Mevasseret Zion, Israel) y el Tomógrafo retiniano de Heidelberg (HRT; Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Alemania). Las personas expertas en la materia apreciarán que la inclinación del espesor retiniano se puede calcular sobre cualquier número de distancias, y que la distancia más pequeña está únicamente limitada por la resolución de los dispositivos.

Prueba de los colores de Ishihara: La prueba de los colores de Ishihara es una prueba para las deficiencias de color rojo-verde. La prueba consiste en un número de placas coloreadas, llamadas placas de Ishihara, que contienen cada una un círculo de puntos que aparecen seleccionados al azar en color y tamaño. Dentro del patrón están los puntos que forman un número visible a aquellos con visión de color normal e invisible, o difíciles de ver, para aquellos con un defecto de visión de color rojo-verde. La prueba completa consiste en 38 placas, pero la existencia de una deficiencia es generalmente clara después de algunas placas. La prueba de las primeras 24 placas da un diagnóstico más exacto de la gravedad del defecto de visión de color.

Las placas comunes incluyen un círculo de puntos en sombras de verdes y azules claros con una figura diferenciada en sombras de marrón, o un círculo de puntos en sombras de rojo, anaranjado y amarillo con una figura en sombras de verde; la primera prueba para protanopia y la segunda para deuteranopia.

Atrofia óptica dominante: Síntomas favorables para el tratamiento.

Los síntomas de DOA incluyen la pérdida bilateral de visión central que comienza en la niñez y que progresa variablemente en la vida adulta, escotomas centrocecales, deficiencia de visión de colores y palidez temporal del disco óptico, atrofia óptica y excavación del disco óptico (véase Carelli, V., "Retinal Ganglion Cell Neurodegeneration in Mitochondrial Inherited Disorders," Biochimica et Biophysica Acta. 2009; 1787:518-528):

En una realización, el uso de las composiciones de la invención puede aliviar uno o más síntomas de DOA, incluyendo pérdida de agudeza visual, pérdida de visión central, deficiencia de visión de color, escotomas centrocecales, palidez temporal del disco óptico, microangiopatía telangiectásica circumpapilar, inflamación de la capa de fibra del nervio retiniano alrededor del disco (pseudooedema), y atrofia óptica. En una realización, el uso de las composiciones de la invención puede aliviar uno o más síntomas de DOA, incluyendo la pérdida de la agudeza visual, pérdida de visión central, deficiencia de la visión de color.

Mutaciones que causan Atrofia Óptica Dominante (DOA)

Varias mutaciones en los genes implicados en el metabolismo energético están implicadas en DOA. Dichas mutaciones afectan los genes de OPA cartografiados en el cromosoma 3q28-qter. En 2000, el gen OPA1 fue identificado por Delettre et al, "Nuclear gene OPAL, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy", Nat. Genet. 2000, 26: 207-210 y Alexander et al. "OPA1 encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28", Nat Genet. 2000, 26: 211-215. Una pequeña cantidad de familias con DOA se han cartografiado en otros genes OPA3, OPA4, OPA5, y OPA7 cromosómicos (Yu- Wai-Man et al., "Inherited Mitochondrial Optic Neuropathies", J. Med. Genet. 2009, 46: 145-158.

Los individuos con mutaciones en estos genes que no manifiesten actualmente síntomas de DOA, pueden ser tratados con las composiciones de la invención para suprimir síntomas de DOA, o disminuir la gravedad de los síntomas de DOA una vez que se desarrollan. Por lo tanto, en un aspecto, la invención comprende composiciones para la administración a individuos que tienen una o más de las mutaciones enumeradas aquí. En otro aspecto, la invención comprende composiciones para la administración a individuos que tienen una o más de las mutaciones enumeradas aquí.

Los trastornos ópticos que se presentan a partir de las mutaciones que afectan a los genes OPA son de interés para la presente invención. Estas mutaciones incluyen, aunque no de forma limitativa, OPA1, OPA2, OPA3, OPA4, OPA5, OPA6 u OPA7, particularmente OPA1.

Dosificaciones

- Los compuestos utilizados en las composiciones de la invención se pueden administrar en diversas cantidades. Los ejemplos de dosificaciones diarias que se pueden utilizar son una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosificación
- 5 de aproximadamente 0.1 mg/kg hasta aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal, o en aproximadamente 0.1 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, o en aproximadamente 0.1 mg/kg hasta aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal, o en aproximadamente 0.1 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, o en aproximadamente 0.1 mg/kg hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal, o en aproximadamente 0.1 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, o en aproximadamente 1.0 mg/kg hasta aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal, o en aproximadamente 1.0 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, o en aproximadamente 1.0 mg/kg hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal, o en aproximadamente 1.0 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, o en aproximadamente 10 mg/kg hasta aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal, o en aproximadamente 50 mg/kg hasta aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal, o en aproximadamente 100 mg/kg hasta aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal, o en aproximadamente 150 mg/kg hasta aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal, o en aproximadamente 200 mg/kg hasta aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal, o en aproximadamente 250 mg/kg hasta aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal, o aproximadamente o hasta 1, aproximadamente o hasta 5, aproximadamente o hasta aproximadamente 10, aproximadamente o hasta aproximadamente 15, aproximadamente o hasta aproximadamente 20, aproximadamente o hasta aproximadamente 25, aproximadamente o hasta aproximadamente 30, aproximadamente o hasta aproximadamente 40, aproximadamente o hasta aproximadamente 50, aproximadamente o hasta aproximadamente 60, aproximadamente o hasta aproximadamente 70, aproximadamente o hasta aproximadamente 75, aproximadamente o hasta aproximadamente 80, aproximadamente o hasta aproximadamente 90, aproximadamente o hasta aproximadamente 100, aproximadamente o hasta aproximadamente 125, aproximadamente o hasta aproximadamente 150, aproximadamente o hasta aproximadamente 175, aproximadamente o hasta aproximadamente 200, aproximadamente o hasta 225, aproximadamente o hasta 250, aproximadamente o hasta aproximadamente 275, aproximadamente o hasta aproximadamente 300, aproximadamente o hasta aproximadamente 325, aproximadamente o hasta aproximadamente 350, aproximadamente o hasta aproximadamente 375, aproximadamente o hasta aproximadamente 400, aproximadamente o hasta aproximadamente 425, aproximadamente o hasta aproximadamente 450, aproximadamente o hasta aproximadamente 500, aproximadamente o hasta aproximadamente 550, aproximadamente o hasta aproximadamente 600, aproximadamente o hasta aproximadamente 650, aproximadamente o hasta aproximadamente 700, aproximadamente o hasta aproximadamente 750, aproximadamente o hasta aproximadamente 800, aproximadamente o hasta aproximadamente 850, aproximadamente o hasta aproximadamente 900, aproximadamente o hasta aproximadamente 950, o aproximadamente o hasta aproximadamente 1000 mg totales. La(s) composición(ones) puede(n) administrarse en una única dosis diaria, o la dosificación diaria total se puede administrar en una dosificación dividida de dos, tres o cuatro veces al día. Estas dosificaciones se pueden administrar a largo plazo, por ejemplo, durante meses, años, o incluso durante el curso de la vida entera del paciente.
- 40 La dosificación particular apropiada para un paciente específico se determina por la titulación de la dosis. Por ejemplo, estudios animales de administración de alfa-tocotrienol quinona han demostrado que en ratas, en 10 mg/kg, la biodisponibilidad es alta (~90 %), $C_{max} = 931$ ng/ml, $T_{max} = 3,5$ h y $t_{1/2} = 3,5$ h. Hay menos proporcionalidad de dosis puesto que para un aumento en dosis de 2,4:6:10:20 hay solamente un aumento en las ABC de 1,5:2,8:4,0:6,7. Esta carencia de proporcionalidad de dosis puede ser debida a la absorción disminuida puesto que
- 45 no hay cambio en $t_{1/2}$ sobre el intervalo de dosificación. La alfa-tocotrienol quinona probada en ratas era segura cuando fue administrada intensamente hasta 2000 mg/kg. En perros en ayuno, en 10 mg/kg, la biodisponibilidad es baja (~16 %), $C_{max} = 442$ ng/ml, $T_{max} = 2,8$ h y $t_{1/2} = 7,6$ horas.
- Se simularon perfiles en plasma de dosis únicas y dosis repetidas para la alfa tocotrienol quinona utilizando una
- 50 dosis ajustada para lograr una $C_{max} < 10\mu\text{M}$ y una $C_{min} > 0,5 \mu\text{M}$. Suponiendo una dosis diaria y una cinética lineal, para un adulto de 70 kg la dosis total necesitaría ser de 379 mg (5,41 mg/kg) para lograr una C_{24h} de 220,5 ng/ml (0,5 μM).
- La dosis de partida puede estimarse basándose en las directrices de la United States Food and Drug Administration tituladas "Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers" (julio de 2005) así como las directrices de la International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) tituladas "Guidance on Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals" (julio de 2008). Para las directrices ICH, las exposiciones previstas de la dosis de partida no deben exceder 1/50^o el NOAEL (Nivel sin efecto adverso observado) en las especies más sensibles sobre una base mg/m². Después de una única dosis oral de la alfa-tocotrienol quinona, se estableció que el NOAEL era de 500 mg/kg para la rata hembra, es decir, 3.000 mg/m². Esta dosificación sería equivalente a 81 mg/kg en un ser humano adulto. 1/50^o de 81 mg/kg es 1,6 mg/kg, es decir, 110 mg para un adulto de 70 kg, o 16 mg para un niño de 10 kg. Esta dosis se puede administrar una vez, dos veces, o tres veces al día.
- 65

Agentes administrados simultáneamente

Aunque los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar como el único agente farmacéutico activo, también se pueden utilizar en combinación con uno o más agentes utilizados en el tratamiento o supresión de DOA. Los agentes representativos útiles en combinación con los compuestos descritos en el presente documento para el tratamiento o supresión de DOA incluyen, aunque no de forma limitativa, la coenzima Q, incluyendo la coenzima Q10; idebenona; MitoQ; acetilcarnitina (tal como acetil-L-carnitina o acetil-DL-carnitina); palmitoilcarnitina (tal como palmitoil-L-carnitina o palmitoil-DL-carnitina); carnitina (tal como L-carnitina o DL-carnitina); quercetina; mangostán; acai; uridina; N-acetil cisteína (NAC); polifenoles, tales como resveratrol; Vitamina A; Vitamina C; luteína; betacaroteno; licopeno; glutati6n; ácidos grasos, incluyendo ácidos grasos omega-3 tales como un ácido α -linolénico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA), y ácido docosahexaenoico (DHA); ácido lipoico y derivados de ácido lipoico; Complejo de la vitamina B; Vitamina B1 (tiamina); Vitamina B2 (riboflavina); Vitamina B3 (niacina, nicotinamida, o niacinamida); Vitamina B5 (ácido pantoténico); Vitamina B6 (piridoxina o piridoxamina); Vitamina B7 (biotina); Vitamina B9 (ácido fólico, también conocido como vitamina B11 o vitamina M); Vitamina B12 (cobalaminas, tales como cianocobalamina); inositol; ácido 4-aminobenzoico; ácido fólnico; Vitamina E; otras vitaminas; y compuestos antioxidantes.

Los agentes administrados simultáneamente pueden administrarse simultáneamente con, antes, o después, de la administración del compuesto primario previsto para tratar DOA.

Formulaciones y Rutas de administración

Los compuestos utilizados en las composiciones de la invención se pueden administrar en cualquier forma adecuada que proporcionará suficientes niveles en plasma de los compuestos. Los compuestos se pueden administrar por vía entérica, oral, parenteral, sublingual, por inhalación (por ejemplo como nebulizaciones o aerosoles), rectal, o tópicamente en formulaciones farmacéuticas unitarias que contienen portadores, excipientes, coadyuvantes, y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales de acuerdo a lo deseado. Por ejemplo, los modos de administración apropiados incluyen oral, subcutánea, transdérmica, transmucosal, iontoforética, intravenosa, intrarterial, intramuscular, intraperitoneal, intranasal (por ejemplo ruta mucosa nasal), subdural, rectal, gastrointestinal, y similares, y directamente a un órgano o tejido específico o afectado. El término parenteral como se utiliza aquí incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, inyección intrarterial, inyección intramuscular, inyección intraesternal, o técnicas de infusión. Los compuestos se mezclan con portadores, excipientes, coadyuvantes, y vehículos farmacéuticamente aceptables apropiados para la ruta de administración deseada.

La administración oral es ventajosa debido a su facilidad de implementación y conformidad del paciente (o cuidador). En ciertas realizaciones, el compuesto activo y portador aceptable se administran con un alimento tal como crema de queso, mantequilla de cacahuete, o cualquier otro alimento con al menos 25 % de calorías de grasa, para estimular la captación y absorción de las quinonas solubles en lípido utilizadas en la invención.

El término "nutracéutico" se ha utilizado para referirse a cualquier sustancia que es un alimento o una parte de un alimento y proporciona beneficios médicos o para la salud, incluyendo la prevención y el tratamiento de la enfermedad. Por lo tanto, las composiciones que se encuentran comprendidas bajo la etiqueta "nutracéutico" pueden variar desde nutrientes aislados, suplementos dietéticos y dietas específicas a alimentos diseñados mediante ingeniería genética, productos herbales, y alimentos procesados tales como cereales, sopas y bebidas. En un sentido más técnico, el término se ha utilizado para referirse a un producto aislado o purificado a partir de alimentos, y comercializado generalmente en formas medicinales no asociadas usualmente con alimentos y que demostraron tener un beneficio fisiológico o proporcionar protección contra una enfermedad crónica. Por lo tanto, los compuestos descritos para usar en el presente documento también se pueden administrar como formulaciones nutracéuticas o alimenticias, con aditivos tales como excipientes nutracéutica o nutricionalmente aceptables, portadores nutracéutica o nutricionalmente aceptables, y vehículos nutracéutica o nutricionalmente aceptables. Dichas formulaciones se denominan algunas veces alimentos médicos. Los excipientes nutracéuticamente aceptables pueden incluir soluciones líquidas tales como una solución que comprende uno o más aceites derivados de vegetales, tales como aceite de sésamo, y/o uno o más aceites derivados de animales, y/o uno o más aceites derivados de pescado. Los compuestos de la presente invención también se pueden mezclar con alimento graso y administrarse como un alimento médico.

Los compuestos descritos para usar en el presente documento se pueden administrar en forma sólida, en forma líquida, en forma de aerosol, o en la forma de comprimidos, píldoras, mezclas en polvo, cápsulas, gránulos, inyectables, cremas, soluciones, supositorios, enemas, irrigaciones colónicas, emulsiones, dispersiones, premezclas de alimentos, y en otras formas adecuadas. Los compuestos también se pueden administrar en formulaciones de liposomas. Los compuestos también se pueden administrar como profármacos, en donde el profármaco experimenta transformación en el sujeto tratado a una forma que es terapéuticamente eficaz. Se conocen en la técnica los métodos adicionales de administración.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, se pueden formular de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica utilizando agentes de dispersión o humectantes y

agentes suspensores adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en propilenglicol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles, se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite fijo blando incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede premezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa, o almidón. Dichas formas farmacéuticas pueden comprender también sustancias diferentes de los diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos, y píldoras, las formas farmacéuticas pueden comprender también agentes tamponantes. Los comprimidos y las píldoras se pueden preparar adicionalmente con revestimientos entéricos.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes comúnmente inertes usados en la técnica, tales como agua. Dichas composiciones pueden comprender también coadyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes suspensores, ciclodextrinas, y edulcorantes, saborizantes, y aromatizantes. Alternativamente, el compuesto se puede administrar también en forma pura si es adecuado.

Los compuestos para usar en la presente invención se pueden administrar también en la forma de liposomas. Como es conocido en la técnica, los liposomas se derivan generalmente de los fosfolípidos o de otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Cualquier lípido metabolizable y fisiológicamente aceptable, no tóxico, capaz de formar liposomas puede ser utilizado. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto para uso en la presente invención, estabilizadores, conservadores, excipientes, y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidil colinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Se conocen en la técnica los métodos para formar liposomas. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, Nueva York, N.W., pág. 33 et seq (1976).

Los compuestos para usar en la presente invención se pueden administrar también en formulaciones oftálmicas tópicas, perioculares, u intraoculares que comprenden además un vehículo oftálmicamente aceptable. En algunas realizaciones, la formulación oftálmica tópica, periocular, u intraocular puede incluir además otros ingredientes, incluyendo, aunque no de forma limitativa, tensioactivos, agentes de tonicidad, tampones, conservantes, cosolventes y agentes desarrolladores de viscosidad.

Los compuestos y formulaciones para usar en la presente invención se pueden administrar también usando un sistema de administración de agente bioactivo basado en lentes de contacto, tal como los descritos en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2009/0060981.

En una realización de la presente invención, una formulación oftálmica tópica que comprende alfa-tocotrienol quinona y un portador oftálmicamente aceptable para administración o implantación oftálmica tópica en el saco conjuntivo o cámara anterior del ojo, se administra a un paciente que lo necesita. Las formulaciones se formulan de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica para la ruta de administración particular deseada.

Las formulaciones oftálmicas tópicas administradas tópica, periocular, o intraocularmente comprenden una cantidad oftálmicamente eficaz de la tocotrienol quinona, preferiblemente alfa-tocotrienol quinona. Como se utiliza en el presente documento, "una cantidad oftálmicamente eficaz" es una cantidad que es suficiente para reducir o eliminar muestras o síntomas de los trastornos oftálmicos descritos en el presente documento. Generalmente, para formulaciones previstas para ser administradas tópicamente al ojo en la forma de colirios o pomadas oculares, la cantidad total de la tocotrienol quinona será de 0,001 hasta 1,0 % (peso/peso). Cuando se aplica como colirio, 1-2 gotas (aproximadamente de 20-45 µl cada una) de dichas formulaciones se administrarán de una vez hasta varias veces al día.

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar como soluciones, suspensiones, o emulsiones (dispersiones) en un vehículo oftálmicamente aceptable. Un componente "oftálmicamente aceptable", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un componente que no produce ningún daño ocular o malestar ocular significativo en la concentración prevista y durante el tiempo de uso previsto. Los componentes oftálmicamente aceptables, tales como solubilizantes y estabilizantes, deben ser también no reactivos con los compuestos. "Un vehículo oftálmicamente aceptable" se refiere a cualquier sustancia o combinación de sustancias que no son reactivas con los compuestos y adecuadas para la administración a un paciente. Los vehículos adecuados pueden ser medios líquidos no acuosos incluyendo los aceites fisiológicamente aceptables tales como aceite de silicona, aceite mineral USP, aceite blanco, poli(etilen-glicol), un aceite de ricino polietoxilado y aceites vegetales, por ejemplo, aceite de maíz, aceite de cacahuete, o similares. Otros vehículos adecuados pueden ser soluciones acuosas o de aceite en agua adecuadas para la aplicación tópica a los ojos del paciente. Pueden preferirse estos

vehículos basándose en la facilidad de la formulación, así como en la capacidad de un paciente de administrar fácilmente dichas formulaciones por medio de la instilación de una a dos gotas de las soluciones en los ojos afectados. Las formulaciones pueden ser también suspensiones, geles viscosos o semi-viscosos, u otros tipos de formulaciones sólidas o semisólidas, y bases grasas, tales como cera natural (por ejemplo, cera blanca de abejas),
 5 cera de carnaúba, cera de lana (grasa de lana), lanolina purificada, lanolina anhidra; cera de petróleo (por ejemplo, parafina sólida), cera microcristalina; hidrocarburos (por ejemplo, parafina líquida), vaselina blanca, vaselina amarilla; o combinaciones de los mismos. Las formulaciones se pueden aplicar mediante el uso de las manos o de un aplicador tal como un trapo, un lente de contacto, un gotero o un aerosol.

10 Las formulaciones oftálmicas tópicas administradas de acuerdo con la presente invención pueden incluir también otros ingredientes, incluyendo, aunque no de forma limitativa, tensioactivos, agentes de tonicidad, tampones, conservantes, cosolventes y agentes desarrolladores de la viscosidad.

15 Se pueden emplear varios agentes de tonicidad para ajustar la tonicidad de la composición, preferentemente a la de las lágrimas naturales, para composiciones oftálmicas. Por ejemplo, se pueden agregar a la composición, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, dextrosa y/o manitol para aproximarse a la tonicidad fisiológica. Dicha cantidad de agente de tonicidad variará, dependiendo del agente particular que será agregado. Generalmente, sin embargo, las formulaciones tendrán un agente de tonicidad en cantidad suficiente para provocar que la composición final tenga una osmolalidad oftálmicamente aceptable (generalmente aproximadamente
 20 de 200-400 mOsm/kg).

25 Se puede agregar un sistema tampón adecuado (por ejemplo, fosfato de sodio, acetato de sodio, citrato de sodio, borato de sodio o ácido bórico) a las formulaciones para prevenir la deriva del pH bajo condiciones de almacenamiento. La concentración particular variará, dependiendo del agente empleado. Preferentemente, sin embargo, se seleccionará el tampón para mantener un pH objetivo en el intervalo de pH 6-7,5.

30 Las formulaciones oftálmicas tópicas para el tratamiento de trastornos oftálmicos asociados con DOA pueden comprender también portadores acuosos diseñados para proporcionar alivio inmediato, a corto plazo, de las dolencias del tipo sequedad del ojo. Dichos portadores se pueden formular como un portador de fosfolípido o un portador de lágrimas artificiales, o mezclas de ambos. Como se utiliza aquí, "portador de fosfolípido" y "portador de
 35 lágrimas artificiales" se refieren a formulaciones acuosas que: (i) comprenden uno o más fosfolípidos (en el caso de portador de fosfolípido) u otros compuestos, que lubrican, "humectan," aproximarse a la consistencia de las lágrimas endógenas, ayuda al desarrollo de las lágrimas naturales, o proporcionar de otra forma alivio temporal de los síntomas y de las dolencias de sequedad del ojo tras la administración ocular; (ii) son seguros; y (iii) proporcionan el vehículo de administración adecuado para la administración tópica de una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento. Los ejemplos de composiciones de lágrimas artificiales útiles como portadores de lágrimas artificiales incluyen, aunque no de forma limitativa, productos comerciales, tales como Tears
 40 Naturale®, Tears Naturale II®, Tears Naturale Free®, y Bion Tears® (Alcon Laboratories, Inc., Forth Worth, Tex.). Los ejemplos de formulaciones de portadores de fosfolípidos incluyen los descritos en las patentes de Estados Unidos números 4.804.539 (Guo et al), 4.883.658 (Holly), 4.914.088 (Glonek), 5.075.104 (Gressel et al), 5.278.151 (Korb et al), 5.294.607 (Glonek et al), 5.371.108 (Korb et al), 5.578.586 (Glonek et al.).

45 Se conocen en la técnica otros compuestos diseñados para lubricar, "humectar", aproximarse a la consistencia de las lágrimas endógenas, ayudar al desarrollo natural de la lágrima, o proporcionar de otra forma alivio temporal de los síntomas sequedad del ojo y las dolencias tras la administración ocular al ojo. Dichos compuestos pueden mejorar la viscosidad de la composición, e incluyen, aunque no de forma limitativa: polioles monoméricos, tales como glicerol, propilenglicol, etilenglicol; polioles poliméricos, tales como polietilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa; dextranos, tales como dextrano 70; proteínas solubles en agua, tales como gelatina; y polímeros de vinilo, tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, povidona y carbómeros.
 50

55 Se pueden agregar también otros compuestos a las formulaciones oftálmicas tópicas de la presente invención para aumentar la viscosidad del portador. Los ejemplos de agentes que mejoran la viscosidad incluyen, aunque no de forma limitativa: polisacáridos, tales como ácido hialurónico y sus sales, sulfato de condroitina y sus sales, dextranos, varios polímeros de la familia de la celulosa; polímeros de vinilo; y polímeros de ácido acrílico. Generalmente el portador de fosfolípido o las composiciones del portador de lágrimas artificiales presentarán una viscosidad de 1 a 400 centipoises.

60 Los productos oftálmicos tópicos se empaquetan normalmente en forma de múltiples dosis. Los conservantes se requieren por tanto para prevenir la contaminación microbiana durante el uso. Los conservantes adecuados incluyen: cloruro de benzalconio, clorobutanol, bromuro de benzododecinio, metilparabeno, propilparabeno, alcohol feniletílico, edetato disódico, ácido sórbico, poliquaternium-1, u otros agentes conocidos por las personas expertas en la técnica. Dichos conservantes se emplean normalmente en un nivel desde 0,001 a 1,0 % peso/volumen. Las composiciones de dosis unitarias de la presente invención serán estériles, pero normalmente no se conservarán. Dichas composiciones, por lo tanto, no contendrán generalmente conservantes.
 65

Las tocotrienol quinonas para usar en la presente invención se pueden administrar mediante administración

periocular, y se pueden formular en soluciones o suspensiones para administración periocular. Las formulaciones útiles para administración periocular serán generalmente formulaciones de inyección periocular o soluciones de irrigación quirúrgicas. La administración periocular se refiere a la administración a los tejidos cerca del ojo, tal como administración a los tejidos o a los espacios que rodean el globo ocular y dentro de la órbita. La administración periocular puede tener lugar por inyección, depósito, o cualquier otro modo de colocación. Las rutas perioculares de administración incluyen, aunque no de forma limitativa, subconjuntiva, supracoroidal, yuxtaescleral, yuxtaescleral posterior, Sub-tenon, sub-tenon posterior, retrobulbar, peribulbar, o laterobulbar. Raghava et al., Expert Opin. Drug Deliv. 1(1):99-114 (2004); Ghate et al. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 48 (5): 2230 (2007); Karl G. Csaky, Retina Today, págs. 32-35 (marzo/abril de 2007); documento WO 2009/023877; y documento EP 1611879 describen varias rutas de administración periocular.

Las tocotrienol quinonas para usar en la presente invención se pueden formular en soluciones o suspensiones para administración intraocular. Las formulaciones útiles para la administración intraocular serán generalmente formulaciones de inyección intraocular o soluciones de irrigación quirúrgicas.

En general, las dosis utilizadas para los propósitos descritos anteriormente variarán, pero estarán en una cantidad eficaz para prevenir, reducir o mejorar DOA. Como se utiliza aquí, "cantidad oftálmicamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de agente activo que previene, reduce o mejora DOA. Las tocotrienol quinonas serán contenidas generalmente en las formulaciones tópicas, perioculares, o intraoculares contempladas aquí en una cantidad desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 10,0 % peso/volumen (" % de peso/volumen"). Las concentraciones preferidas se encontrarán en el intervalo de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 5,0 % peso/volumen. Las formulaciones tópicas generalmente serán liberadas al ojo una a seis veces un día, a discreción de un médico experto.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una única forma farmacéutica puede variar dependiendo del paciente a quien se administra el ingrediente activo y del modo particular de administración. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente concreto dependerá de varios factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la edad, peso corporal, área del cuerpo, índice de masa corporal (IMC), salud general, sexo, y dieta del paciente; el tiempo de administración y la ruta de administración usada; la tasa de excreción; combinación de fármacos, si existe, utilizada; y la progresión y la gravedad de la enfermedad en el paciente que experimenta el tratamiento. La dosificación farmacéutica unitaria seleccionada es usualmente fabricada y administrada para proporcionar una concentración final definida del fármaco en la sangre, retina, u otra región dirigida del cuerpo.

Los compuestos para usar en la presente invención se pueden administrar en una única dosis diaria, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosificaciones divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Mientras que los compuestos para usar en la presente invención se pueden administrar como el agente farmacéutico activo único, también pueden ser utilizados en combinación con uno o más agentes usados en el tratamiento o supresión de trastornos.

Cuando los agentes activos adicionales se utilizan en combinación con los compuestos para uso en la presente invención, los agentes activos adicionales generalmente se pueden emplear en cantidades terapéuticas como se indica en la Physicians' Desk Reference (PDR) 63ª Edición (2009), o dichas cantidades terapéuticamente útiles como conocería una persona normalmente experta en la materia, o como se determinan empíricamente para cada paciente.

Los compuestos para usar en la presente invención y los otros agentes terapéuticamente activos se pueden administrar en la dosificación clínica máxima recomendada o en dosis más bajas. Los niveles de dosificación de los compuestos activos en las composiciones para usar en la presente invención se pueden variar para obtener una respuesta terapéutica deseada dependiendo de la ruta de administración, gravedad de la enfermedad y respuesta del paciente. Cuando se administran en combinación con otros agentes terapéuticos, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o en diferentes tiempos, o los agentes terapéuticos se pueden administrar como una única composición.

En una realización, la pureza de la preparación del compuesto, tal como una preparación de tocotrienol quinona, se mide antes de la adición de cualquier portador o excipiente farmacéutico, o cualquier agente activo adicional. Por ejemplo, si la alfa-tocotrienol quinona se prepara de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en la solicitud de patente internacional n.º PCT/US2009/062212 o solicitud de patente de Estados Unidos n.º 12/606.923, la pureza de la alfa-tocotrienol quinona se mide en el producto final del método seleccionado, y antes de agregar el portador o excipiente farmacéutico o los agentes activos adicionales. La pureza de la tocotrienol quinona deseada, u otro compuesto, en peso, puede ser al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos

aproximadamente 99 %, antes de la adición de cualquier portador o excipiente farmacéutico, o cualquier agente activo adicional. Estos mismos niveles de pureza numéricos también se pueden utilizar como por fracción mol, o por cualquier otra medición relativa (tal como peso/volumen).

- 5 En otra realización, la pureza de la preparación del compuesto, tal como una preparación de tocotrienol quinona, se mide como una fracción de tocotrienol quinona deseada con respecto a la cantidad total de tocotrienol quinonas y (si están presentes) tocotrienoles en la preparación. Por ejemplo, una composición que contiene 100 mg de alfa-tocotrienol quinona, 50 mg de beta-tocotrienol quinona, y 50 mg de gamma-tocotrienol hidroquinona se describiría como 50 % de alfa tocotrienol quinona en peso, con independencia de las cantidades de otros compuestos sin tocotrienol o sin tocotrienol quinona presentes en la preparación. Esta medición de pureza sería la misma si es medida antes o después de la adición de portadores o excipientes farmacéuticos, o antes o después de la adición de cualquier agente activo sin tocotrienol/sin tocotrienol quinona. La pureza de la tocotrienol quinona deseada, u otro compuesto, en peso, puede ser al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 %. Estos mismos niveles numéricos de pureza también se pueden utilizar como por fracción mol, o por cualquier otra medida relativa (tal como peso/volumen).

20 *Kits*

La invención proporciona también los artículos manufacturados y kits que contienen materiales útiles para tratar DOA. El artículo manufacturado comprende un recipiente con una etiqueta. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, frascos, y tubos de ensayo. Los recipientes se pueden formar de varios materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente contiene un compuesto seleccionado de la alfa-tocotrienol quinona, beta-tocotrienol quinona, gamma-tocotrienol quinona, delta-tocotrienol quinona, alfa-tocotrienol hidroquinona, beta-tocotrienol hidroquinona, gamma-tocotrienol hidroquinona, y delta-tocotrienol hidroquinona, o una composición que comprende un agente activo seleccionado de la alfa-tocotrienol quinona, beta-tocotrienol quinona, gamma-tocotrienol quinona, delta-tocotrienol quinona, alfa-tocotrienol hidroquinona, beta-tocotrienol hidroquinona, gamma-tocotrienol hidroquinona, y delta-tocotrienol hidroquinona. En una realización, el compuesto es alfa-tocotrienol quinona. En una realización, el agente activo es alfa-tocotrienol quinona. La etiqueta en el recipiente indica que la composición es utilizada para tratar DOA, y también puede indicar direcciones para uso en el tratamiento.

35 Los kits pueden comprender uno cualquiera o más de un compuesto seleccionado entre la alfa-tocotrienol quinona, beta-tocotrienol quinona, gamma-tocotrienol quinona, delta-tocotrienol quinona, alfa-tocotrienol hidroquinona, beta-tocotrienol hidroquinona, gamma-tocotrienol hidroquinona, y delta-tocotrienol hidroquinona, o una composición que comprende un agente activo seleccionado de alfa-tocotrienol quinona, beta-tocotrienol quinona, gamma-tocotrienol quinona, delta-tocotrienol quinona, alfa-tocotrienol hidroquinona, beta-tocotrienol hidroquinona, gamma-tocotrienol hidroquinona, y delta-tocotrienol hidroquinona. En algunas realizaciones, el kit de la invención comprende el recipiente descrito anteriormente, que contiene un compuesto seleccionado de la alfa-tocotrienol quinona, beta-tocotrienol quinona, gamma-tocotrienol quinona, delta-tocotrienol quinona, alfa-tocotrienol hidroquinona, beta-tocotrienol hidroquinona, gamma-tocotrienol hidroquinona, y delta-tocotrienol hidroquinona, o una composición que comprende un agente activo seleccionado de la alfa-tocotrienol quinona, beta-tocotrienol quinona, gamma-tocotrienol quinona, delta-tocotrienol quinona, alfa-tocotrienol hidroquinona, beta-tocotrienol hidroquinona, gamma-tocotrienol hidroquinona, y delta-tocotrienol hidroquinona. En otras realizaciones, el kit de la invención comprende el envase descrito arriba, que contiene un compuesto seleccionado de la alfa-tocotrienol quinona, beta-tocotrienol quinona, gamma-tocotrienol quinona, delta-tocotrienol quinona, alfa-tocotrienol hidroquinona, beta-tocotrienol hidroquinona, gamma-tocotrienol hidroquinona, y delta-tocotrienol hidroquinona, o una composición que comprende un agente activo seleccionado de la alfa-tocotrienol quinona, beta-tocotrienol quinona, gamma-tocotrienol quinona, delta-tocotrienol quinona, alfa-tocotrienol hidroquinona, beta-tocotrienol hidroquinona, gamma-tocotrienol hidroquinona, y delta-tocotrienol hidroquinona, y un segundo recipiente que comprende un vehículo para el compuesto o composición, tal como uno o más aceites derivados de vegetales, tales como aceite de sésamo, y/o uno o más aceites derivados de animales, y/o uno o más aceites derivados de pescado. En otras realizaciones, el kit comprende el recipiente descrito anteriormente, que contiene un compuesto seleccionado de la alfa-tocotrienol quinona, beta-tocotrienol quinona, gamma-tocotrienol quinona, delta-tocotrienol quinona, alfa-tocotrienol hidroquinona, beta-tocotrienol hidroquinona, gamma-tocotrienol hidroquinona, y delta-tocotrienol hidroquinona, o una composición que comprende un agente activo seleccionado de alfa-tocotrienol quinona, beta-tocotrienol quinona, gamma-tocotrienol quinona, delta-tocotrienol quinona, alfa-tocotrienol hidroquinona, beta-tocotrienol hidroquinona, gamma-tocotrienol hidroquinona, y la delta-tocotrienol hidroquinona, en donde el compuesto o composición se ha premezclado con un vehículo para el compuesto o composición, tal como uno o más aceites derivados de vegetales, tales como aceite de sésamo, y/o uno o más aceites derivados de animales, y/o uno o más aceites derivados de pescado. Los kits pueden incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros vehículos, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas, e inserciones en el envase con instrucciones para realizar cualquiera de los métodos descritos en el presente documento para el tratamiento de DOA.

En otros aspectos, los kits se pueden utilizar para cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, incluyendo, por ejemplo, para tratar un individuo con DOA.

Ejemplos de referencia

5

Ejemplo de referencia 1

Ensayo de la línea celular LHON y cribado inicial para los compuestos eficaces

10 Se probaron alfa-tocotrienol quinonas para determinar su capacidad de rescatar las células de fibroblastos de neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON) obtenidas de los depósitos de células Coriell (Camden, NJ; número de depósito GM03858), procedentes del estrés efectuado por la adición de L-butionina-(S,R)-sulfoximina (BSO), como se describe en Jauslin et al., Hum. Mol. Genet. 11(24):3055 (2002), Jauslin et al., FASEB J. 17:1972-4 (2003), y en la solicitud de patente internacional WO 2004/003565. Se determinaron y compararon las concentraciones
15 CE50 del compuesto de prueba y de su versión redox silenciosa.

MEM (un medio enriquecido en aminoácidos y vitaminas, N.º de catálogo 1-31F24-I) y Medio 199 (M199, N.º de catálogo. 1-21F22-I) con sales equilibradas de Earle, sin rojo de fenol, se adquirieron de Bioconcept. El suero de feto de ternera se obtuvo de PAA Laboratories. El factor de crecimiento de fibroblastos básico y el factor de crecimiento epidérmico se adquirieron de PeproTech. La mezcla de Penicilina-estreptomocina-glutamina, L-butionina (S,R)-sulfoximina, e insulina de páncreas de bovino se adquirió de Sigma. La calceína AM se adquirió de Molecular Probes. El medio de cultivo celular se preparó combinando 125 ml de M199 EBS, 50 ml de suero de feto de ternera, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomocina, 2 mM de glutamina, 10 µg/ml de insulina, 10 ng/ml de EGF 10
20 ng/ml de bFGF. Se agregó MEM EBS para llevar el volumen hasta 500 ml. Se preparó una solución de BSO 10 mM fue preparada disolviendo 444 mg de BSO en 200 ml de medio con la esterilización del filtro subsecuente. Durante el
25 curso de los experimentos, esta solución se almacenó a +4°C.

Se suministraron las muestras de ensayo en viales de vidrio de 1,5 ml. Se diluyeron los compuestos con DMSO, etanol o PBS para dar como resultado una solución madre 5 mM. Una vez disueltos, se almacenaron a -20°C.

30

Se cribaron las muestras de ensayo de acuerdo con el siguiente protocolo: Se inició un cultivo con fibroblastos de LHON en un vial de 1 ml con aproximadamente 500.000 células almacenadas en nitrógeno líquido. Las células se propagaron en placas de cultivo celular de 10 cm dividiendo cada tercer día en una proporción de 1:3 hasta que estuvieron disponibles nueve placas. Una vez que fueron confluentes, se recogieron los fibroblastos. Para 54 placas de microvaloración (MTP en 96 pocillo) se volvieron a suspender un total de 14,3 millones de células (ocho pases)
35 en 480 ml de medio, correspondiendo a 100 µl de medio con 3.000 células/pocillo. Las células restantes se distribuyeron en placas de cultivo de células de 10 cm (500.000 células/placa) para la propagación. Las placas se incubaron durante la noche a 37°C en una atmósfera con 95 % de humedad y 5 % de CO₂ para permitir la unión de las células a la placa de cultivo.

40

Se agregó medio MTP (243 µl) a un pocillo de la placa de microvaloración. Se descongelaron los compuestos de ensayo, y se disolvieron 7,5 µl de una solución madre 5 mM en el pocillo que contenía 243 µl de medio, dando como resultado una solución maestra 150 µM. Se realizaron diluciones en serie de la solución maestra. El período entre las etapas de dilución individuales se mantuvo tan corto como fue posible (generalmente menos de 1 segundo).

45

Se mantuvieron las placas durante la noche en la incubadora de cultivos celulares. El día siguiente, 10 µl de una solución de BSO 10 mM se agregaron a los pocillos, dando como resultado una concentración final de BSO 1 mM. Cuarenta y ocho horas después, se examinaron tres placas bajo un microscopio de contraste de fases para verificar que las células en el control 0 % (pocillo E1-H1) estaban claramente muertas. Se descartó el medio de todas las
50 placas, y se eliminó el líquido restante golpeando suavemente la placa invertida sobre una toalla de papel.

A continuación se añadieron 100 µl de PBS que contenía 1,2 µM de calceína AM a cada pocillo. Se incubaron las placas durante 50-70 minutos a temperatura ambiente. Después de ese tiempo se descartó el PBS, se golpeó suavemente la placa sobre una toalla de papel y se leyó la fluorescencia (longitudes de onda de excitación/emisión de 485 nm y 525 nm, respectivamente) en un lector de fluorescencia Gemini. Se importaron los datos en Microsoft Excel (EXCEL es una marca registrada de Microsoft Corporation para un programa de hoja de cálculo) y se utilizaron para calcular la concentración CE₅₀ para cada compuesto.

55

Se ensayaron los compuestos tres veces, es decir, se llevó a cabo el experimento tres veces, aumentando el número de pases de las células en uno con cada repetición.

60

Los disolventes (DMSO, etanol, PBS) no tuvieron un efecto perjudicial sobre la viabilidad de células tratadas sin BSO ni tuvieron una influencia beneficiosa en los fibroblastos tratados con BSO incluso a la concentración más elevada ensayada (1 %). Los compuestos no mostraron auto-fluorescencia. Se ajustó la viabilidad de los fibroblastos tratados sin BSO como 100 %, y se calculó la viabilidad de las células tratadas con BSO y compuesto con respecto a este valor.

65

En la Figura 1 se muestran los resultados del ensayo de viabilidad celular para las células mutantes de LHON en presencia de la alfa-tocotrienol quinona (αTQ). La alfa-tocotrienol quinona protege las células con un DE₅₀ de 12 nM.

5

Ejemplo de referencia 2

Tratamiento de un paciente (A) femenino de LHON diagnosticado con una mutación de LHON

10 Un paciente (A) femenino de cincuenta y dos años con una mutación puntual 11778 de LHON se trató con alfa-tocotrienol quinona. la paciente (A) sufría también retinopatía en su ojo izquierdo cuando se inició el tratamiento.

La alfa-tocotrienol quinona se administró al paciente por vía oral; se mezcló el fármaco con aceite de sésamo para la administración, y se tomó el producto con helado. Se utilizó la dosificación siguiente de alfa-tocotrienol quinona:

15

En el día 1 la dosis fue de 100 mg TID. Se incrementó en el día 8 a 200 mg TID y continuó a esta dosificación.

Mientras que era tratada con alfa tocotrienol quinona, el equipo médico vigiló los ojos de la paciente para determinar cualquier signo de mejora o signos de empeoramiento de la enfermedad.

20

Se obtuvieron los resultados siguientes, mostrados en las Figuras 2, 3, 4, y 5: (i) ausencia de pérdida de progresión de agudeza visual y mejora desde 20/400 hasta 20/200; (ii) ningún cambio en la visión de color, (iii) mejora en campo de visión y OCT estable.

25 Se llevó a cabo una estrecha vigilancia de la paciente (A) durante el estudio, para detectar cualquier evento adverso. Además, el investigador tenía autoridad para parar el estudio si la seguridad del sujeto estaba en riesgo. No se observaron eventos adversos.

Ejemplo de referencia 3

30

Tratamiento de un paciente (B) masculino de LHON diagnosticado con una mutación de LHON

35 Se trató un paciente (B) masculino de 23 años con una mutación puntual 11778 de LHON con alfa-tocotrienol quinona. Al principio del tratamiento la agudeza visual era de 20/400 para el ojo derecho y 20/200 para el ojo izquierdo. Como el paciente (A), se trató al paciente (B) con 100 mg TID durante siete días y la dosis se incrementó a 200mg TID en el día 8.

40 Las Figuras 6, 7, 8 y 9 muestran los resultados obtenidos durante los primeros dos meses de tratamiento: (i) ausencia de pérdida de progresión de agudeza visual y mejora en el ojo derecho desde 20/400 hasta 20/200 y mejora en el ojo izquierdo desde 20/200 hasta 20/100; (ii) mejora de la visión de color en su ojo derecho y mantenimiento de la visión de color en su ojo izquierdo; (iii) mejora en campos de visión, y (iv) OCT estable en el ojo izquierdo.

45 Se realizó vigilancia de cerca del paciente (B) durante el estudio, para detectar cualquier evento adverso. Además, el investigador tenía autoridad para parar el estudio si la seguridad del sujeto estaba en riesgo. No se observó ningún evento adverso.

El paciente (B) fue capaz de volver a trabajar, y continuó su ingestión de 200 mg/tid de alfa-tocotrienol quinona.

50 Aunque la invención anterior se ha descrito con un cierto detalle por medio de ilustraciones y ejemplos a fines de claridad de entendimiento, es evidente para las personas expertas en la materia que se practicarán determinados cambios y modificaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para usar en el tratamiento, la prevención o la mejora de la atrofia óptica dominante (DOA) en un individuo que padece de atrofia óptica dominante (DOA), comprendiendo dicha composición una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en tocotrienol quinonas y tocotrienol hidroquinonas.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, para usar como se define en dicha reivindicación, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en alfa-tocotrienol quinona, beta-tocotrienol quinona, gamma-tocotrienol quinona y delta-tocotrienol quinona.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, para usar como se define en dicha reivindicación, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en alfa-tocotrienol hidroquinona, beta-tocotrienol hidroquinona, gamma-tocotrienol hidroquinona y delta-tocotrienol hidroquinona.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 2 para usar como se define en dicha reivindicación, en donde el compuesto es alfa-tocotrienol quinona.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, para usar como se define en dicha reivindicación, en donde el compuesto es alfa-tocotrienol hidroquinona.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, para usar como se define en dicha reivindicación, en donde la alfa-tocotrienol quinona comprende al menos un 95 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la composición.
7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para usar como se define en dicha reivindicación, que comprende además un vehículo oftálmicamente aceptable o un vehículo farmacéuticamente aceptable.
8. Una preparación farmacéutica que comprende alfa-tocotrienol quinona y un vehículo oftálmica o farmacéuticamente aceptable que comprende de 50 mg a 500 mg de alfa-tocotrienol quinona, para usar en el tratamiento, la prevención o la mejora de la atrofia óptica dominante (DOA), en donde la alfa-tocotrienol quinona comprende al menos un 50 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación.
9. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, para usar como se define en dicha reivindicación, en donde la alfa-tocotrienol quinona comprende al menos un 95 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación.
10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o la preparación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8-9, para usar como se define en dicha reivindicación, en donde la composición o la preparación se administran mediante administración tópica, periocular o intraocular.
11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o la preparación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8-9, para usar como se define en dicha reivindicación, en donde la composición o la preparación se administran mediante administración oral.
12. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 10 y 11, o una preparación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8-11, para usar como se define en dicha reivindicación, en donde el individuo que padece DOA tiene al menos una mutación de al menos un gen OPA seleccionado entre el grupo que comprende OPA1, OPA2, OPA3, OPA4, OPA5, OPA6 y OPA7.
13. La composición o la preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para usar como se define en dicha reivindicación, en donde el individuo que padece DOA tiene al menos una mutación en al menos un gen OPA1.
14. La composición o la preparación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para usar como se define en dicha reivindicación, en donde el individuo tiene uno o más síntomas seleccionados entre el grupo que consiste en: pérdida de la agudeza visual, pérdida de visión central, deterioro de la visión del color, escotomas centrocecales, palidez temporal del disco óptico, microangiopatía telangiectásica circumpapilar, reducción de las respuestas pupilares a la luz, inflamación de la capa de fibra del nervio retiniano alrededor del disco (pseudooedema) y atrofia óptica.

Figura 1

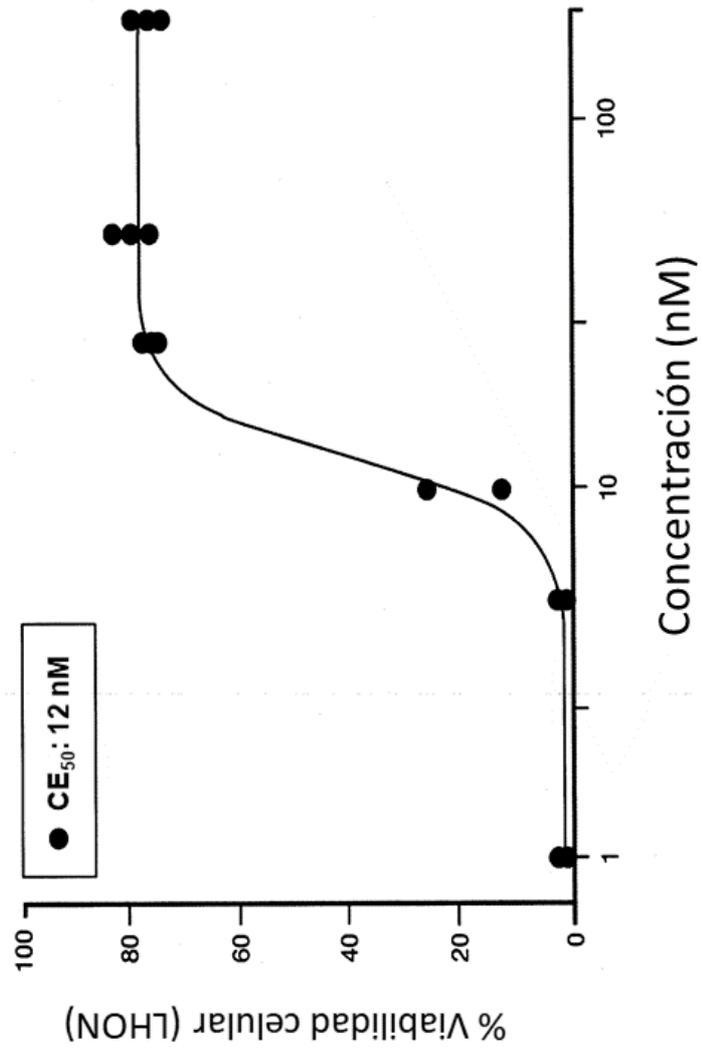
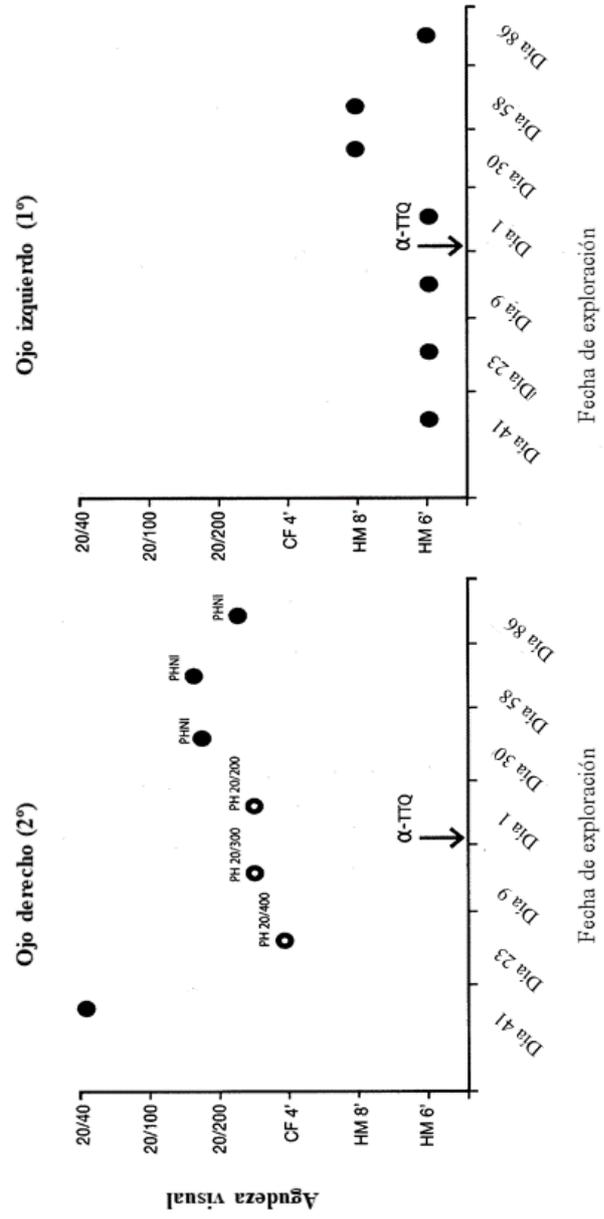
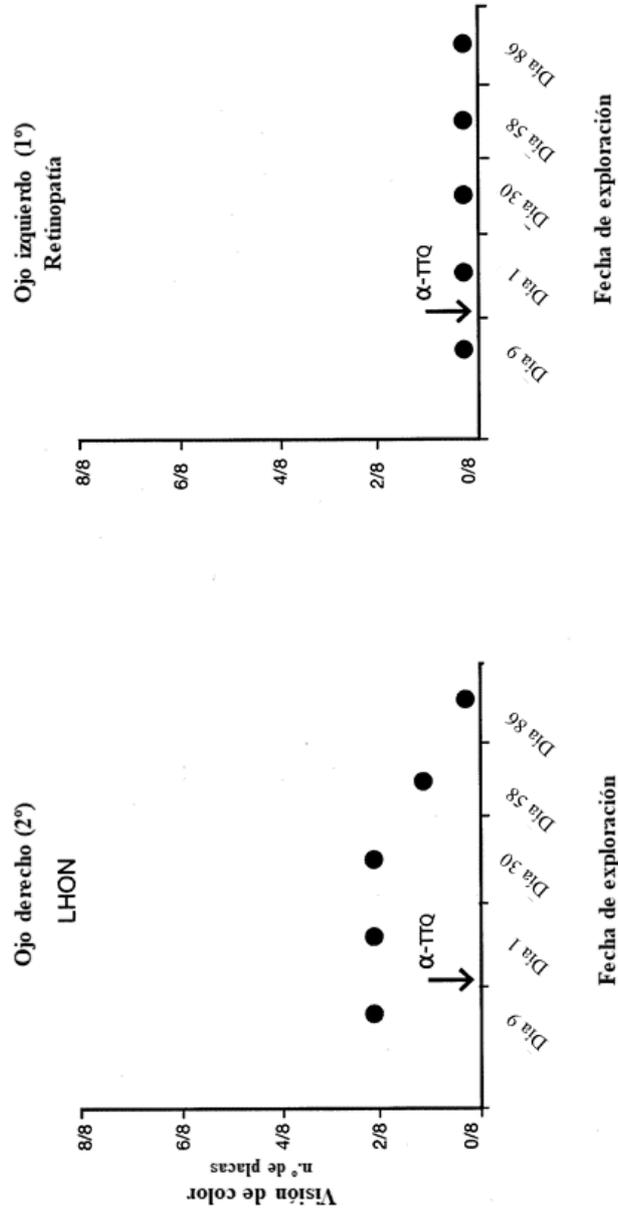


Figura 2



Paciente (A)

Figura 3



Paciente (A)

Figura 4

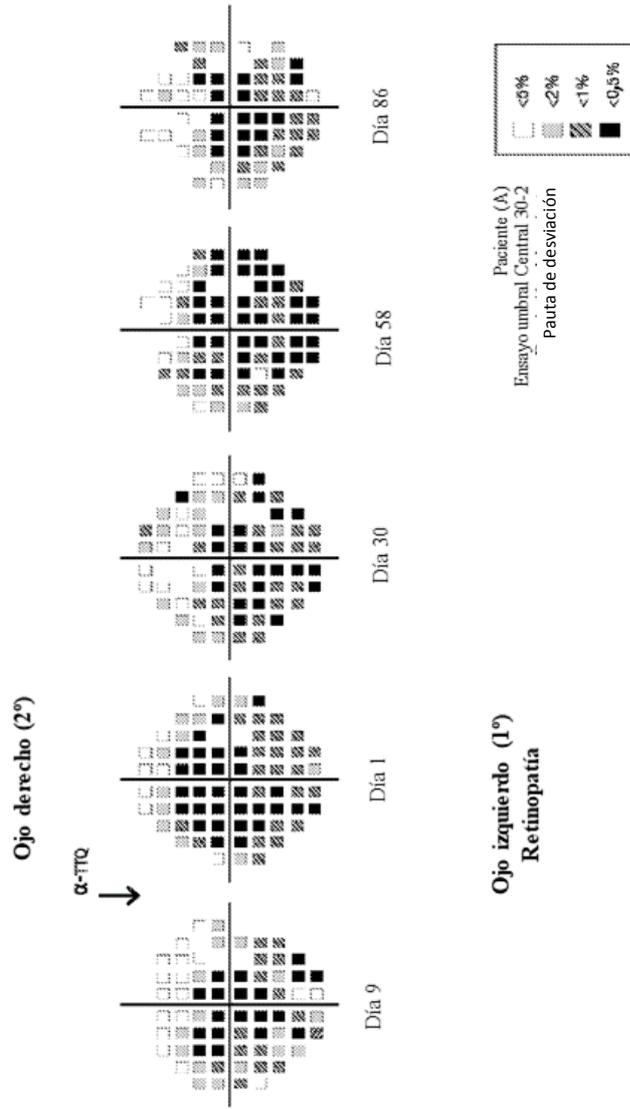


Figura 5

Paciente (A): OCT

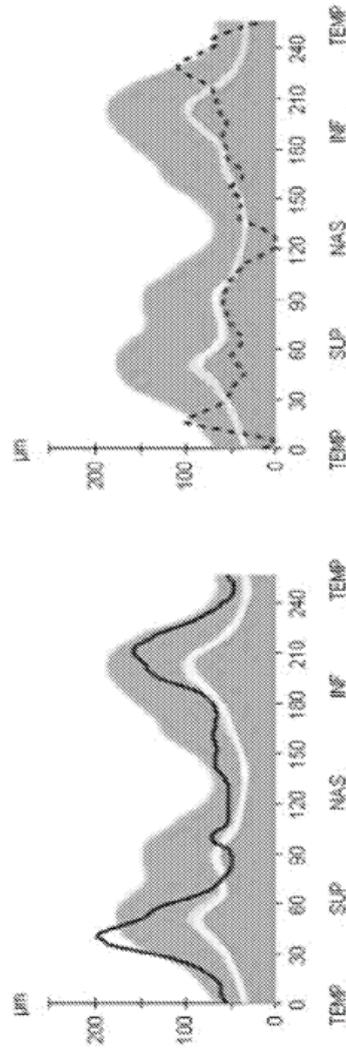


Figura 6

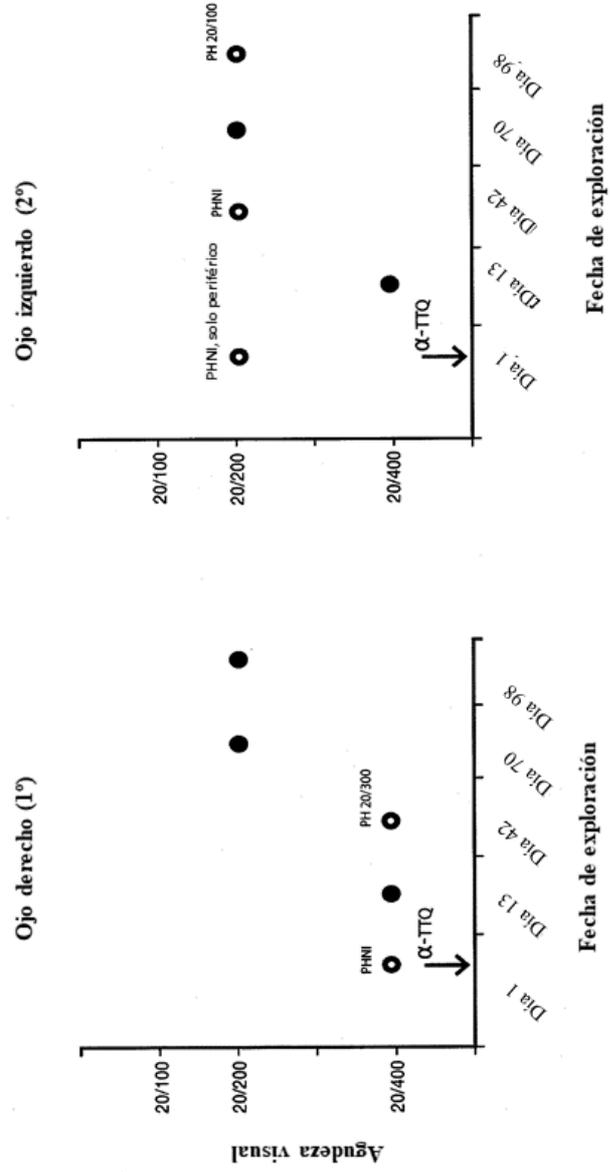
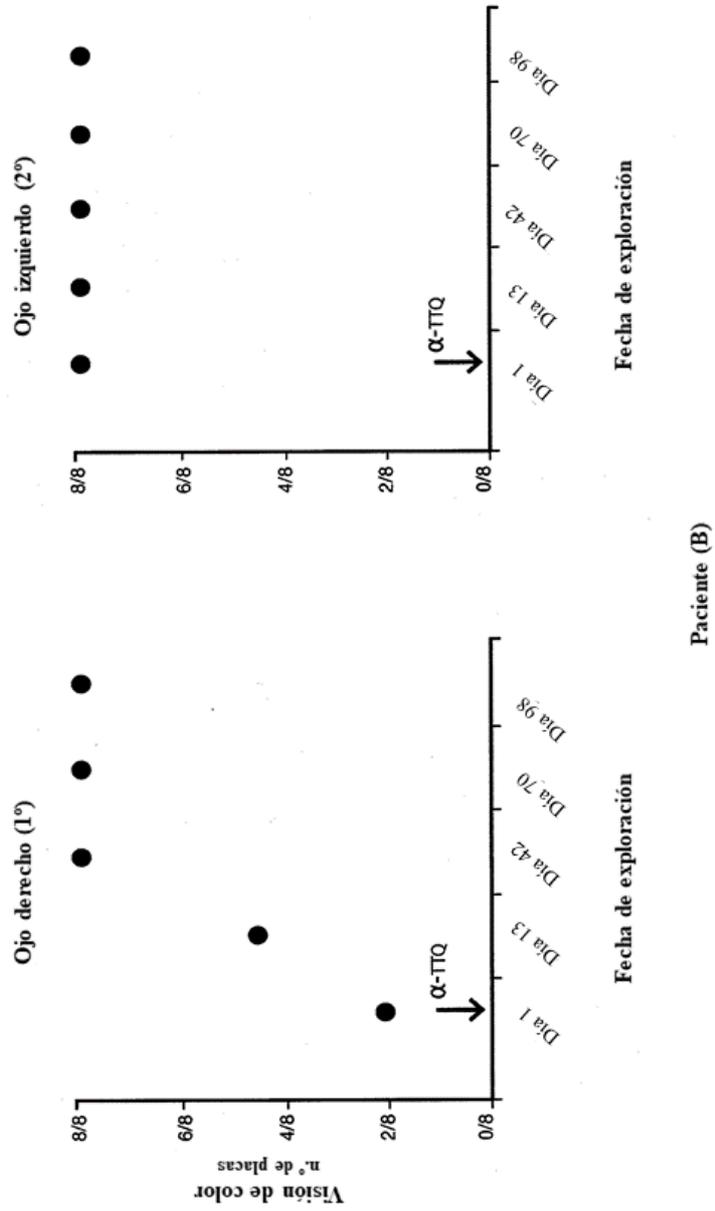


Figura 7



Paciente (B)

Figura 8

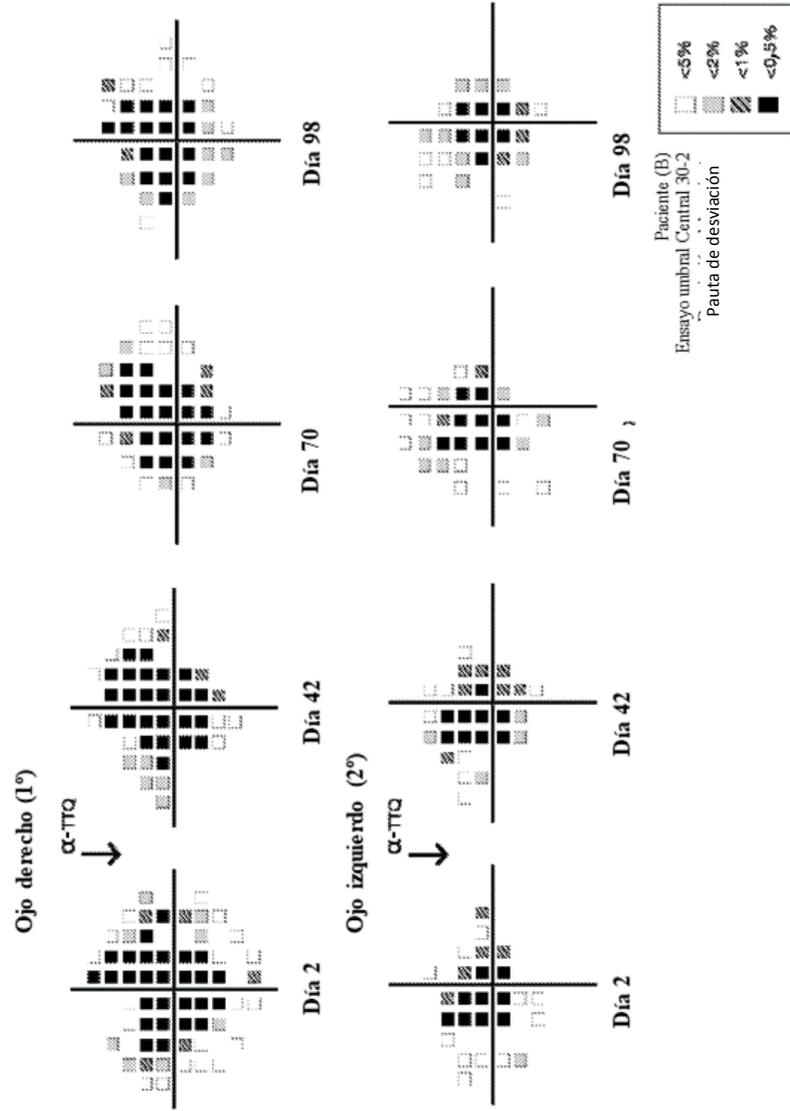


Figura 9

Paciente (B): OCT

