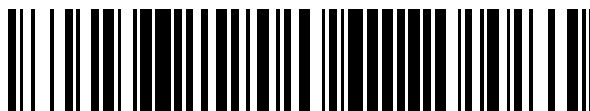


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 725 567**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/122** (2006.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.01.2013 PCT/EP2013/050822**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.07.2013 WO13107810**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2013 E 13700330 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 2804596**

54 Título: **Sistema de administración transmucosa para un producto farmacéutico**

30 Prioridad:

**20.01.2012 US 201213354714**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.09.2019**

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG (50.0%)  
Lohmannstrasse 2  
56626 Andernach, DE y  
SANTHERA PHARMACEUTICALS (SCHWEIZ) AG  
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**KRUMME, MARKUS;  
JENSEN, KEITH;  
DUBACH-POWELL, JUDITH y  
HAUSMANN, RUDOLF**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 725 567 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

Sistema de administración transmucosa para un producto farmacéutico

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un sistema de administración transmucosa para administrar 2,3-dimetoxi-5-metil-6-(10-hidroxidecil)-1,4-benzoquinona (idebenona) a través de una formulación de película (oblea oral).

Antecedentes de la invención:

10 La idebenona es un análogo sintético de la coenzima Q10 (CoQ10), un antioxidante vital de la membrana celular y un constituyente esencial del adenosin-trifosfato (ATP) que produce la cadena de transporte de electrones mitocondrial (ETC, por sus siglas en inglés). Hasta ahora, idebenona se ha utilizado en una diversidad de aplicaciones médicas. Similar a la coenzima Q10, la idebenona experimenta ciclos de reducción/oxidación en organismos vivos y la idebenona reducida es un antioxidante y depurador de radicales (A. Mordente, G. E. Martorana, G. Minotti, B. Giardina, *Chem. Res. Toxicol.* **11** (1998), 54-63). Se sabe que la idebenona protege las membranas celulares y las mitocondrias frente al daño oxidativo debido a su capacidad para inhibir la peroxidación de lípidos (M. Suno, M. Shibota, A. Nagaoka, *Arch. Gerontol. Geriatr.* **8** (1989), 307-311). La idebenona también interactúa con la ETC, preservando la formación de ATP en estados isquémicos. Se ha demostrado que el compuesto estimula el factor de crecimiento nervioso, una característica que puede ser importante para el tratamiento del Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas (K. Yamada, A. Nitta, T. Hasegawa, K. Fuji, M. Hiramatsu, T. Kameyama, Y. Furukawa, K. Hayashi, T. Nabeshima, *Behav. Brain Res.* **83** (1997), 117-122). El compuesto también ha sido sugerido para el tratamiento de la ataxia de Friedreich y otras enfermedades mitocondriales y neuromusculares (A. O. Hausse, Y. Aggoun, D. Bonnet, D. Sidi, A. Munnich, A. Rotig, P. Rustin, *Heart* **87** (2002), 346-349; Di Prospero N. A., Baker A., Jeffries N, Fischbeck K.H. *Lancet Neurol* **6** (2007) 878-886).

25 Como un compuesto lipófilo, la idebenona se absorbe bien en el tracto gastrointestinal después de la administración oral convencional, que es la vía normal para administrar dicho compuesto. Formas de dosificación, tales como comprimidos o cápsulas, se han utilizado en ensayos clínicos y como producto comercializado. En el curso de las investigaciones de los autores de la invención sobre el perfil farmacológico de idebenona, estos descubrieron que el compuesto, después de ser absorbido en el intestino, se metaboliza muy rápidamente durante su primer paso a través del hígado ("efecto de primer paso"). Experimentos demostraron que más del 98% de la idebenona es metabolizada durante su primer paso a través del hígado. El metabolismo hepático de idebenona da como resultado la oxidación de la cadena lateral, la reducción del anillo de quinona, la conjugación de sulfato y glucurónido y la posterior excreción renal. El alto metabolismo del hígado reduce en gran medida los niveles plasmáticos potencialmente altos de la idebenona farmacológicamente activa. Debido a este fuerte metabolismo de primer paso, la administración oral de idebenona requiere altas dosis del compuesto para alcanzar niveles plasmáticos farmacológicamente eficaces en el cuerpo. Dichas altas dosis pueden provocar efectos secundarios no deseados, tales como diarrea.

35 El documento EP 2 108 366 describe idebenona para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades respiratorias y describe que idebenona se puede formular en una oblea definida como producto en forma de película oral. Además, el sistema de administración puede comprender celulosa microcristalina y metilcelulosa.

40 Además, la necesidad de tragar las formulaciones orales de idebenona ocasiona dificultades en la administración práctica a pacientes con problemas para tragar, p. ej., un paciente con una enfermedad neuromuscular grave tal como la distrofia muscular de Duchenne o la ataxia de Friedreich, pacientes ancianos o jóvenes.

Sumario de realizaciones ventajosas de la invención

45 Una solución a este problema se presenta en esta invención que se basa en datos obtenidos con un tipo específico de sistema de administración transmucosa que consiste especialmente en una película delgada a base de polímero que cuando se une a la mucosa oral libera el ingrediente activo directamente a la mucosa o parcialmente en la saliva en la cavidad oral, el esófago y el estómago. El ingrediente activo es absorbido a través de la mucosa principalmente en la cavidad oral, el esófago y el estómago, evitando así el metabolismo de primer paso observado después de la administración oral convencional y la absorción gastrointestinal. Esta forma de dosificación se describe también como oblea oral.

50 El principio de este sistema también es aplicable a análogos de idebenona, tales como otras benzoquinonas o quinonas, que tienen un anillo de quinona reducible de manera reversible, con una cadena lateral lipófila. La expresión "análogos de ubiquinona", tal como se utiliza en esta memoria, abarca las ubiquinonas naturales

(coenzima Q-n), así como sus análogos estructurales que tienen un anillo de quinona reversiblemente reversible con una cadena lateral lipófila, por ejemplo, idebenona o decilubiquinona.

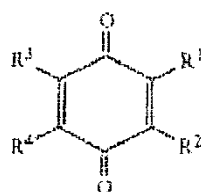
Dicho objeto se ha logrado mediante el uso de una formulación de película preferiblemente delgada (oblea oral) que contiene especialmente idebenona. Sorprendentemente, se ha demostrado (véase la Figura) que los niveles en plasma de idebenona después de la administración oromucosa de la oblea A (que contiene 30 mg), la oblea B (que contiene 15 mg como una solución sólida) son significativamente mayores en comparación con la administración oral (300 mg/kg como microemulsión) en los mismos perros Beagle (n = 3).

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una ilustración gráfica de las concentraciones en plasma medias en función del tiempo de idebenona libre después de administraciones únicas de diversas formulaciones ejemplares (oral y de oblea delgada) en perros Beagle hembras.

Descripción detallada de realizaciones ventajosas de la invención

La presente invención se refiere a una formulación transmucosa, que comprende idebenona. En esta memoria se describen formulaciones que comprenden una cantidad eficaz de un ingrediente activo de la fórmula estructural general (I), en donde R<sup>1</sup> es un grupo alquilo inferior; R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o alquienilo que puede estar sustituido; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> significan, cada uno independientemente, un grupo alquilo inferior o alcoxi inferior o, en conjunto, significa un grupo butadienileno.



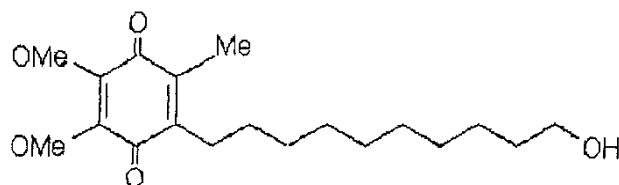
Con referencia a la fórmula general (I) anterior, el grupo alquilo inferior R<sup>1</sup> es un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, etc. El resto alquilo del grupo alquilo R<sup>2</sup> no sustituido o sustituido incluye residuos de hidrocarburos acíclicos de 1 a 22 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, pentadecilo, heptadecilo, eicosilo, docosilo, etcétera. Entre ellos, es preferible un alquilo que tenga de 8 a 13 átomos de carbono.

El resto alquienilo del grupo alquienilo R<sup>2</sup> no sustituido o sustituido incluye residuos hidrocarbonados acíclicos de 2 a 15 átomos de carbono, tales como etenilo, 1-propenilo, 3-metil-2-butenilo, 3,7-dimetil-2,6-octadienilo, etc., en donde el número de dobles enlaces puede variar generalmente de 1 a 3 y estos dobles enlaces pueden estar conjugados. Ejemplos de sustituyentes en los grupos alquilo y alquienilo R<sup>2</sup> incluyen hidroxilo, carboxilo, alcoxicarbonilo (p. ej., grupos alcoxi C1-4carbonilo, tales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propioniloxycarbonilo, butoxycarbonilo, etc.), arilo (p. ej., fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indanilo, etc.), grupos heterocíclicos (p. ej., 2-piridilo, 3-piridilo, 2-tienilo, 3-tienilo, etc.) y halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo y yodo). En los casos en los que el grupo sustituyente es un grupo arilo de este tipo o un grupo heterocíclico, el grupo puede estar sustituido nuclearmente con uno o más sustituyentes en posiciones opcionales de la estructura del anillo. Los sustituyentes de arriba recién mencionados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo C1-4 no sustituidos (p. ej., metilo, etilo, propilo, butilo, etc.), hidroxilo, carboxilo y alcoxi C2-5carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, etc.). La posición de sustitución en el grupo alquilo o alquienilo R<sup>2</sup> es opcional, pero preferiblemente es la posición 1 o posición omega. El grupo alquilo inferior, representado por R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, puede ser un grupo alquilo C1-6, tal como metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, sec.-butilo, t-butilo, amilo, hexilo, etc. y preferiblemente un grupo alquilo C1-3. Estos grupos alquilo inferior pueden tener sustituyentes, tales como hidroxilo, halógeno (flúor, cloro, bromo y yodo), nitro, trifluorometilo, carboxilo, alcoxi C2-5carbonilo (p. ej., metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, etc.), 3-piridilo, 1-imidazolilo, 5-tiazolilo, etcétera. El grupo alcoxi inferior, representado por R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, puede ser un grupo alcoxi C1-3, tal como metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, etcétera. En los casos en los que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> significan un grupo butadienileno, constituyen un anillo de benceno en asociación con los átomos de carbono a los que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están unidos respectivamente, y el anillo de benceno, así constituido, puede tener de 1 a 3 grupos sustituyentes en posiciones opcionales, cuyos grupos sustituyentes incluyen, entre otros, grupos alquilo (C1-3) inferiores (p. ej., metilo, etilo, propilo, etc.), grupos alcoxi (C1-3) inferiores (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, etc.), hidroxilo, nitro y halógeno.

La presente invención se refiere también al uso de idebenona (nombre internacional no propietario (INN): idebenona; nombre químico: 2-(10-hidroxidecil)-5,6-dimetoxi-3-metil-2,5-ciclohexadieno-1,4-diona; Chemical Abstracts Service

(CAS) número de registro: 58186-27-9) para la preparación de una formulación de película preferiblemente delgada que cuando se une a la mucosa oral libera el ingrediente activo directamente a la mucosa o parcialmente en la saliva en la cavidad oral (también denominada oblea oral) y se utiliza para la administración transmucosa a seres humanos o animales. Este tipo de sistema resulta en niveles plasmáticos mucho más altos del compuesto en comparación con la vía de administración oral. El sistema de administración transmucosa preferido para un ingrediente activo farmacéutico en forma de formulaciones de película delgada (oblea oral) que comprenden, como ingrediente activo, idebenona junto con aditivos y excipientes en unión con un procedimiento de fabricación apropiado utilizado para este tipo de formulaciones se describen adicionalmente en esta memoria.

Idebenona tiene la siguiente fórmula estructural química (II):



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

Idebenona, un miembro de la familia de las quinonas, ha sido fomentada comercialmente como un análogo sintético de la coenzima Q10, y se ha indicado que es adecuada para tratar un cierto número de enfermedades y/o afecciones. Además, ha sido objeto de diversos estudios médicos que investigan su eficacia en el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades neuromusculares, tales como la ataxia de Friedreich, o enfermedades neurológicas, tales como la enfermedad de Alzheimer. Idebenona también se ha utilizado en aplicaciones tópicas para tratar arrugas. Por lo tanto, la idebenona puede considerarse toxicológicamente segura, lo que significa que puede utilizarse como un agente farmacéutico activo en un medicamento. La seguridad toxicológica de idebenona ha sido confirmada en un estudio clínico con 536 pacientes que han sido tratados con hasta 360 mg de idebenona t.i.d. (ter in die). En comparación con el grupo de control tratado con placebo, no se observaron eventos adversos emergentes del tratamiento, excepto algunas irritaciones gastrointestinales, así como un ligero aumento en eventos ortopédicos (L.J. Thai, M. Grundman, J. Berg, K. Ernstrom, R. Margolin, E. Pfeiffer, M.F. Weiner, E. Zamrini, R.G. Thomas, *Neurology* **61** (2003), 1498-1502).

Se ha observado ahora que, después de la administración oral convencional y la absorción en el intestino, la idebenona se metaboliza rápidamente durante su primer paso a través del hígado. Los metabolitos principales son conjugados de idebenona, tales como glucuronatos y sulfatos, así como derivados en los que se ha oxidado la cadena lateral del compuesto precursor. Los metabolitos de idebenona no son farmacológicamente activos de forma significativa y son excretados rápidamente. Debido a este fuerte metabolismo de primer paso, la administración oral de idebenona requiere altas dosis con el fin de alcanzar niveles en plasma farmacológicamente activos. Estas dosis altas producen efectos no deseados, tales como diarrea y trastornos del tracto gastrointestinal (GI, por sus siglas en inglés) que se observan con frecuencia en las aplicaciones clínicas.

Utilizando la formulación de película delgada preferida (oblea oral) se ha encontrado, sorprendentemente, que incluso con una dosis 20 veces menor en comparación con la vía de administración oral, se puede lograr un AUC más de 5 veces que, en un nivel de dosis normalizada, conduce a un AUC >100 veces (véase la Tabla 4). Además de ello, esto abre posibilidades para alcanzar niveles en plasma de la molécula farmacológicamente activa que están muy por encima de los que se pueden alcanzar a través de la vía de administración oral.

Mediante el uso de este sistema y la vía de administración transmucosa se puede eludir muy eficazmente el alto metabolismo de primer paso observado después de la administración oral convencional de idebenona.

La elusión del fuerte metabolismo de primer paso de idebenona mediante el uso de la formulación de película delgada (oblea oral) permite;

- a) niveles plasmáticos igualmente altos de este ingrediente activo a obtener, al tiempo que se reduce significativamente la dosis que se ha de administrar. En general, se cree que una menor exposición al ingrediente activo está asociada con un riesgo reducido de efectos secundarios adversos y ofrece una ventaja médica que conduce a una aceptación mejorada por parte del paciente. En el caso particular de idebenona, pueden evitarse los efectos secundarios del GI descritos.
- b) Niveles plasmáticos significativamente más altos en comparación con aquellos que se pueden lograr con una formulación oral del ingrediente activo que se absorbe por vía gastrointestinal. Esto

puede conducir a la extensión del uso de idebenona a nuevas indicaciones adicionales en el campo de las enfermedades neuromusculares que requieren altas concentraciones, p. ej., con el fin de cruzar la barrera hematoencefálica.

- 5                   c)       Conveniencia incrementada para el paciente, ya que la formulación de la película (oblea oral) es delgada, fácil de manejar y una unidad es capaz de reemplazar la ingesta de varias tabletas grandes.
- d)       La administración de una formulación de película delgada (oblea oral) a pacientes con dificultades para tragar, tales como pacientes que padecen determinadas enfermedades neuromusculares o niños menores de 8 años, podría aumentar la aceptación y la comodidad de uso.

10   En la presente invención, "formulaciones de película delgada" u "oblea oral" significa una formulación que se pretende aplicar y/o administrar a la mucosa oral de un paciente y en la que el ingrediente activo es absorbido en el cuerpo a través de la mucosa. De acuerdo con la invención, una formulación de este tipo constituye la base de la medicación que contiene idebenona para esta vía específica de administración. La mucosa oral comprende la mucosa en todas las cavidades orales y de conexión, que incluyen, pero no se limitan a la mucosa sublingual, bucal, gingival, lingual, así como la esofágica. El sistema tiene preferiblemente una construcción de monocapa o de doble capa.

                    El objetivo en el que se basa la presente invención se logra a través de un sistema de administración transmucosa que se disuelve en la boca de un paciente y que comprende de 0,01 a 80% en peso, preferiblemente de 2-70% en peso de al menos una quinona y 20-99,99% en peso, preferiblemente 30-98% en peso, de un material portador.

20   Materiales portadores adecuados son, en particular, celulosa y derivados de la misma, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC); poli-alcoholes, tales como poli(alcohol vinílico) (PVA); almidón; derivados del almidón; gelatina; derivados de gelatina; Soluplus (un copolímero de injerto de polivinil caprolactama – poli(acetato de vinilo) - polietilenglicol); *Kollicoat*; (un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol) y combinaciones de los mismos. El sistema de administración libera la quinona contenida en el mismo con una alta biodisponibilidad. Preferiblemente, el sistema será capaz de lograr una alta biodisponibilidad sin la adición de potenciadores de la permeación.

                    Un sistema de administración de acuerdo con la presente invención que contenga una suspensión del ingrediente activo comprendería preferiblemente 30-60% en peso, de manera particularmente preferible 40-50% en peso de idebenona y 40-70% en peso, preferiblemente 50-60% en peso de un material portador, un poli-alcohol y/o un derivado de celulosa en donde el ingrediente activo está preferiblemente micronizado. La micronización implica la reducción de partículas a un tamaño de preferiblemente menos de 100 µm, de manera particularmente preferible de menos de 10 µm.

                    También se describe en esta memoria un sistema de administración que contiene una presentación amorfa (o composición amorfa) del ingrediente activo, el cual comprendería preferiblemente 3-20% en peso, de manera particularmente preferible 5-10% en peso de una quinona - especialmente de una 1,4-benzoquinona - y 80-97% en peso, preferiblemente 90-95% en peso de un material portador - especialmente un hidrato de carbono adecuadamente sustituido u otro polímero hidrosoluble.

                    Un sistema de administración que contiene una emulsión del ingrediente activo comprendería preferiblemente 3-50% en peso, de manera particularmente preferible 5-30% en peso de una quinona - especialmente de una 1,4-benzoquinona - y 50-97% en peso, preferiblemente 79-95% en peso de un material portador - especialmente un derivado de celulosa.

                    Un sistema de administración comprende 50% en peso de una 1,4-benzoquinona del grupo que consiste en idebenona, análogos de idebenona, ubiquinona o análogos de ubiquinona, y 40% en peso de poli(alcohol vinílico) (PVA) y 10% en peso de material portador de carboximetil-celulosa sódica.

45   Otro sistema de administración comprende 10% en peso de una 1,4-benzoquinona del grupo que consiste en idebenona, análogos de idebenona, ubiquinona o análogos de ubiquinona y 90% en peso de material portador de HPMC.

                    De acuerdo con la presente invención, el sistema de administración que se disuelve en la boca está en forma de película. Estos sistemas de administración en forma de película también se conocen como "tiras" u "obleas". Los sistemas de administración de la invención en forma de película pueden diseñarse de manera que tengan mucoadhesión. Por ello se entiende la propiedad de adherirse a una membrana mucosa de un paciente, específicamente de manera que sea difícil o imposible separar el sistema de administración de la membrana mucosa después de la aplicación.

Para la presente invención, se prefiere que el sistema de administración de película tenga una alta relación de área superficial a peso. También se prefiere que el sistema de administración tenga o forme una consistencia similar a un gel en la cavidad oral después de tragarse en la saliva.

5 Los sistemas de administración en forma de película de la presente invención tienen un área de entre 1 y 10 cm<sup>2</sup>, preferiblemente entre 2 y 8 cm<sup>2</sup> y de manera particularmente preferible entre 5 y 7 cm<sup>2</sup>. Además, tienen un peso por unidad de área entre 50 y 250 g/m<sup>2</sup>, preferiblemente entre 100 y 150 g/m<sup>2</sup>. Este último se correlaciona aproximadamente con un grosor de entre 40 y 300 µm, preferiblemente entre 50 y 100 µm.

10 El sistema de administración se disuelve en la boca de un paciente, preferiblemente en un período de menos de 30 min, de manera particularmente preferible en un período de menos de 15 min. La quinona que penetra en el torrente sanguíneo por vía transmucosa desde el sistema de administración conduce a un rápido aumento de la concentración de esta quinona en la sangre. En este caso, una concentración máxima de la quinona en la sangre se alcanza preferiblemente en un período de menos de 60 min – de manera particularmente preferible en un período de entre 5 y 30 min - después de la aplicación.

15 Con el sistema de administración es posible lograr una biodisponibilidad relativamente alta, medida por el AUC de la concentración del ingrediente activo en la sangre, de al menos un factor de 5 veces (500%) mayor, preferiblemente de al menos un factor de 10 (1000%) mayor que el de la quinona en forma de tableta (o forma de tableta simulada), cuando se ajusta para la dosis administrada. Un aumento particularmente preferido en la biodisponibilidad sería un factor de 20 (2000%) mayor.

20 El sistema de administración en forma de película puede comprender, además del material portador y la quinona, sustancias adicionales, por ejemplo, aromatizantes, colorantes, edulcorantes, cargas, plastificantes, sustancias tensoactivas, excipientes líquidos - preferiblemente lipofílicos - que son capaces de disolver la quinona. y forman una segunda fase en el material portador - preferiblemente hidrofílico - solubilizantes, estabilizadores de pH, desintegrantes, potenciadores de la solubilidad, potenciadores de la absorción y/o potenciadores de la permeación.

25 La expresión "ubiquinona y sus compuestos relacionados", tal como se utiliza en esta memoria, abarca ubiquinonas naturales (coenzima Q-n), así como sus análogos estructurales que tienen un anillo de quinona reducible de forma reversible con una cadena lateral lipofílica.

30 El sistema de administración transmucosa de acuerdo con la reivindicación 1 se puede utilizar en el tratamiento de pacientes que padecen diversas enfermedades y/o afecciones, que incluyen enfermedades mitocondriales, neuromusculares o neurológicas. Ejemplos de enfermedades a tratar incluyen, pero no se limitan a, Ataxia de Friedreich, Distrofia Muscular de Duchenne, Distrofia Muscular de Becker, Enfermedad de Alzheimer, Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber, MELAS (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica con episodios similares a un accidente cerebrovascular), Enfermedad de Parkinson y miopatías mitocondriales. Además, existe evidencia preliminar de que la 1,4-benzoquinona, Coenzima Q10 o CoQ10, puede ser eficaz en el tratamiento de la cardiopatía coronaria, la epilepsia mioclónica y las fibras rojas rasgadas, el síndrome de Kearns-Sayre, la oftalmoplejía externa progresiva, la diabetes mellitus y la sordera, el síndrome de Leigh, NARP (Neuropatía, ataxia, retinitis pigmentosa y ptosis) y encefalopatía gastrointestinal mioneurogénica, migrañas, cáncer, hipertensión, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Alzheimer, quimioterapia con antraciclina, toxicidad del corazón, asma y muchos otros. Otra aplicación particular es la co-administración de 1,4-benzoquinona con estatinas y bloqueadores beta para pacientes.

40 En una realización preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el sistema de administración es para uso en el tratamiento de una enfermedad mitocondrial, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), atrofia óptica autosómica dominante (DOA), degeneración macular, glaucoma, retinopatía, cataratas, drusas del disco óptico (ODD), miopatía mitocondrial, encefalomiopatía, acidosis láctica, síntomas similares a accidentes cerebrovasculares (MELAS), epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERPF), encefalopatía gastrointestinal mioneurogénica (MNGIE), síndrome de Kearns-Sayre, deficiencia de CoQ10 y deficiencias del complejo mitocondrial (1-5, CPEO);

una enfermedad neurodegenerativa, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en ataxia de Friedreich (FRDA), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, lesión por apoplejía/reperfusión y demencia;

50 una enfermedad neuromuscular, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en distrofia muscular de Duchenne (DMD), distrofia muscular de Becker (BMD), distrofia muscular de Limb-Girdle (LGMD), miocardiopatía dilatada ligada a X (XLDLM), neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa (PKAN), atrofia muscular espinal (SMA), esclerosis múltiple, esclerosis múltiple remitente recurrente (RR-MS), esclerosis múltiple progresiva primaria

(PP-MS), esclerosis múltiple progresiva secundaria (SP-MS), enfermedad de Kugelberg-Welander y enfermedad de Werdnig-Hoffmann;

un trastorno psiquiátrico, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar y epilepsia;

- 5 un trastorno metabólico, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en deterioro físico relacionado con el envejecimiento, obesidad, sobrepeso, diabetes tipo II y síndrome metabólico;

cáncer; esclerosis múltiple; o

disfunción inmune, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en artritis, psoriasis y artritis reumatoide.

- 10 En una realización preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el sistema de administración es para uso en el tratamiento de una enfermedad mitocondrial. Preferiblemente, la enfermedad mitocondrial se selecciona del grupo que consiste en neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), atrofia óptica autosómica dominante (DOA), degeneración macular, glaucoma, retinopatía, cataratas, drusen de disco óptico (ODD), miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, síntomas similares a un accidente cerebrovascular (MELAS), epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF), encefalomiopatía gastrointestinal mioneurogénica (MNGIE), síndrome de Keams-Sayre, deficiencia de CoQ10 y deficiencias del complejo mitocondrial (1-5, CPEO).

En una realización preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el sistema de administración es para uso en el tratamiento de la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON).

- 20 En una realización preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el sistema de administración de fármacos de película delgada es para uso en el tratamiento de la miopatía mitocondrial, encefalomiopatía, acidosis láctica, síntomas similares a accidentes cerebrovasculares (MELAS).

- 25 En una realización preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el sistema de administración es para uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa. Preferiblemente, la enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en ataxia de Friedreich (FRDA), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, lesión por accidente cerebrovascular/reperfusión y demencia.

- 30 En una realización preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el sistema de administración es para uso en el tratamiento de una enfermedad neuromuscular. Preferiblemente, la enfermedad neuromuscular se selecciona del grupo que consiste en distrofia muscular de Duchenne (DMD), distrofia muscular de Becker (DMO), distrofia muscular de Limb-Girdle (LGMD), cardiomiopatía dilatada ligada a X (XLDCM), neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa (PKAN), atrofia muscular espinal (SMA), esclerosis múltiple y esclerosis múltiple progresiva primaria (PP-MS), enfermedad de Kugelberg-Welander y enfermedad de Werdnig-Hoffmann.

- 35 En una realización preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el sistema de administración es para uso en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD).

En una realización preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el sistema de administración es para uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple progresiva primaria (PP-MS).

- 40 En una realización preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el sistema de administración es para uso en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico. Preferiblemente, el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar y epilepsia.

En una realización preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el sistema de administración es para uso en el tratamiento de un trastorno metabólico. Preferiblemente, el trastorno metabólico se selecciona del grupo que consiste en deterioro físico relacionado con el envejecimiento, obesidad, sobrepeso, diabetes tipo II y síndrome metabólico.

- 45 En una realización preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el sistema de administración es para uso en el tratamiento del cáncer.

En una realización preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el sistema de administración es para uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

5 En una realización preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el sistema de administración es para uso en el tratamiento de esclerosis múltiple progresiva primaria, esclerosis múltiple remitente recurrente y esclerosis múltiple progresiva secundaria, más preferiblemente para uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple progresiva primaria.

En una realización preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el sistema de administración es para uso en el tratamiento de disfunción inmune. Preferiblemente, la disfunción inmune se selecciona del grupo que consiste en artritis, psoriasis y artritis reumatoide.

10 En comparación con la dosis eficaz de idebenona administrada por la vía de administración oral convencional y la absorción en el tracto gastrointestinal, se espera que la dosis eficaz de la formulación descrita en esta solicitud sea significativamente menor. Por otro lado, se espera que con esta formulación y dependiendo de la dosis real aplicada, se puedan lograr niveles plasmáticos significativamente más altos y una eficacia clínica potencialmente mayor dentro de los pacientes. Además de ello, debido a los niveles plasmáticos más altos, el uso de idebenona puede  
15 extenderse a indicaciones adicionales en el campo de las enfermedades neuromusculares que requieren altas concentraciones de sustancia farmacológica, p. ej., para cruzar la barrera hematoencefálica dentro de los pacientes.

Dosis adecuadas del ingrediente activo administrado por la formulación de película delgada (oblea oral) son de 0,01 mg/kg/día a 60 mg/kg/día. Preferiblemente, por ejemplo, la idebenona se administra en una dosificación de 0,01 mg/kg/día a 20 mg/kg/día, más preferiblemente en una dosificación de 0,01 mg/kg/día a 10 mg/kg/día e incluso más  
20 preferiblemente en una dosis de 0,01 mg/kg/día a menos de 5 mg/kg/día. Lo más preferiblemente, la dosificación del ingrediente activo idebenona está entre 0,1 mg/kg/día y 4 mg/kg/día. Estudios han demostrado que, sorprendentemente, dosis tan bajas alcanzan el nivel plasmático requerido de idebenona si se aplican a través de la mucosa oral. La dosificación requerida puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica.

En una realización preferida, la idebenona se puede administrar en combinación con un segundo agente terapéutico, en donde dicho segundo agente terapéutico se selecciona preferiblemente de glucocorticosteroides, tales como 6a-metilprednisolona-21 succinato de sodio (SOLUMEDROL®) o deflazacort (CALCORT®) que se utilizan de forma rutinaria en pacientes con DMD para el tratamiento de la inflamación y debilidad muscular. Del mismo modo, la idebenona se puede administrar en combinación con cualquier medicamento utilizado en pacientes con DMD para tratar la cardiomiopatía asociada a DMD, tales como inhibidores de la ACE, bloqueadores beta y diuréticos, así  
30 como inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

En una realización preferida adicional, la idebenona se puede administrar en combinación con agentes terapéuticos adicionales, en donde dichos agentes terapéuticos adicionales son preferiblemente eritropoyetina, vitamina E, vitamina C o mitoquinona (MitoQ; K.M. Taylor, R. Smith, documento WO05019232A1).

35 La idebenona y otros agentes terapéuticos pueden utilizarse simultáneamente, por separado o secuencialmente con el fin de tratar o prevenir los síntomas de la enfermedad. Los agentes terapéuticos pueden proporcionarse en una forma de dosificación única o como formulaciones separadas, conteniendo cada una de las formulaciones al menos uno de los agentes activos.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no pretenden limitar el alcance de la invención.

### Ejemplo 1

40 112 g de PVA se añaden a 720 mL de agua y se agitan hasta que se complete la disolución. La disolución es asistida en caso apropiado por la aplicación de calor. Después de enfriar, la mezcla se agita hasta que se completa la disolución. Se dispersan uniformemente 140 g de idebenona. Después se añaden 28 g de CMC y la mezcla se agita hasta completarse la disolución.

45 La mezcla se desgasifica, se recubre y se seca. Se produce una película opaca delgada que tiene entre 50 y 150 µm de espesor. Obleas opacas con un contenido de 30 mg de idebenona se obtienen al recortar muestras del tamaño apropiado.

### Ejemplo 2

28 g de idebenona se añaden a 720 mL de metanol:agua 75:25, que se agita hasta que el ingrediente activo se disuelva por completo. Se añaden 250 g de HPMC y se agitan hasta completarse la disolución. La desgasificación de la mezcla y el recubrimiento son seguidos por secado. Se produce una delgada película translúcida que tiene  
50



entre 100 y 300  $\mu\text{m}$  de espesor. Las obleas translúcidas con un contenido de 15 mg de idebenona se obtienen recortando muestras del tamaño apropiado.

Puede observarse que los sistemas secos del ejemplo 1 comprenden la benzoquinona en forma de partículas en una fase separada suspendida en el material portador, mientras que la benzoquinona en el Ejemplo 2 está en forma de una dispersión monomolecular en el material portador.

Datos experimentales:

Datos farmacocinéticos después de la administración oromucosal de idebenona

Los niveles plasmáticos de idebenona se estudiaron después de la administración de dos formulaciones de película delgada diferentes (obleas orales) administradas por vía oromucosal y en comparación con el perfil obtenido cuando la idebenona se dosifica por vía oral (sonda) en una microemulsión. Las dosis utilizadas en este estudio fueron 30 mg oromucosal (olea oral A, tipo suspensión), 15 mg oromucosal (olea oral B, tipo solución sólida) y 300 mg oral (microemulsión TPGS/Migliol administrada por sonda oral). El estudio fue un estudio cruzado de tres vías con un lavado de una semana entre administraciones. Las formulaciones se administraron a perros Beagle hembras en condiciones de ayuno. Se determinó la exposición farmacocinética de idebenona libre (no conjugada) y sus metabolitos totales (idebenona total, QS10 total, QS6 total y QS4 total) para cada una de las formulaciones.

Se recogieron muestras de sangre en varios momentos a lo largo de 6 horas después de la administración. Las concentraciones de idebenona en plasma se midieron por HPLC-MS/MS y se calcularon los parámetros farmacocinéticos.

Para esto, la idebenona se separó y se cuantificó por HPLC-MS/MS: Para la HPLC se utilizó una columna SYNERGI™ 4 $\mu$  MAX-RP (50 x 2 mm) (Phenomenex, Schlieren, Suiza). Temperatura de la columna: 50 °C. Fase móvil A: agua + NH<sub>4</sub>OAc 30 mM; fase móvil B: MeOH/H<sub>2</sub>O 100/3 (v/v) + NH<sub>4</sub>OAc 30 mM, elución en gradiente (tabla 4). Flujo: 250  $\mu\text{l}/\text{min}$  y 400  $\mu\text{l}/\text{min}$ .

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

Tabla 1: Programa de gradiente de la bomba y eventos de tiempo para la separación y cuantificación de idebenona

| Tiempo [min] | Fase móvil B [%] | Flujo [ $\mu\text{l}/\text{min}$ ] | Comentarios                              |
|--------------|------------------|------------------------------------|------------------------------------------|
| 0,01         | 50               | 250                                | gradiente de partida, HPLC eluyente a MS |
| 3,00         | -                | 250                                | -                                        |
| 3,01         | -                | 400                                | -                                        |
| 3,75         | 95               | 400                                | gradiente final                          |
| 4,50         | 95               | 400                                | -                                        |
| 4,51         | 50               | 400                                | -                                        |
| 5,90         | 50               | 400                                | -                                        |
| 5,91         | 50               | 250                                | -                                        |
| 29,99        | 50               | 250                                | desconexión de la bomba                  |
| 30,00        | 95               | 20                                 |                                          |

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

Conjugados de idebenona, tales como glucuronatos y sulfatos, han sido cuantificados después de la hidrólisis de carácter ácido según se describe por R. Artuch, C. Colomé, M.A. Vilaseca, A. Aracil, M. Pineda, J. Neurosci. Meth **115** (2002), 63-66.

El análisis farmacocinético incluyó la concentración plasmática máxima ( $C_{\text{máx}}$ ), el momento en que se observó la concentración plasmática máxima ( $T_{\text{máx}}$ ) y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas frente al tiempo desde el momento 0 h hasta 360 min ( $\text{AUC}_{0-360 \text{ min}}$ ). La biodisponibilidad relativa de idebenona después de la administración sublingual en comparación con la administración oral se calculó para cada uno de los perros a partir de valores de AUC normalizados (1 mg/kg). También se calcularon las relaciones del AUC de los metabolitos. Además, se calcularon las relaciones  $C_{\text{máx}}$ , normalizadas a una dosis de 1 mg/kg.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2 que figura a continuación.

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos medios de idebenona después de la administración oromucosal (30 mg de oblea A) y (15 mg de oblea B) frente a la administración oral (300 mg, microemulsión) en perros.

| Dosificación                              | C <sub>máx</sub> [ng/ml] | T <sub>máx</sub> [min] | AUC <sub>0-360</sub> [min*ng/ml] |
|-------------------------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------------|
| 30 mg de oblea A (suspensión micronizada) | 248                      | 15                     | 6152                             |
| 15 mg de oblea B (solución sólida)        | 404                      | 25                     | 13864                            |
| 300 mg por sonda oral (microemulsión)     | 111                      | 7                      | 2305                             |

Tal como se muestra en la Tabla 2, las dos formulaciones de oblea de idebenona administradas por vía oromucosal, preparadas de acuerdo con los ejemplos 1 y 2, conducen claramente a niveles plasmáticos de idebenona significativamente más altos en comparación con la administración oral convencional. Tanto la C<sub>máx</sub> como el AUC<sub>0-360</sub> fueron superiores a la administración oral en ambas formulaciones de película delgada (oblea oral). También existe una marcada diferencia entre la oblea A, que contiene 30 mg de idebenona como polvo micronizado suspendido en la matriz polimérica, y la oblea B, que contiene solo 15 mg, pero en una solución sólida, es decir, en estado de dispersión molecular. Este último claramente se disuelve mucho más eficientemente y se absorbe mejor.

La Figura 1 ilustra las concentraciones plasmáticas medias en función del tiempo de la idebenona libre después de administraciones únicas de diversas formulaciones (oblea oral y delgada) en perros Beagle hembras.

Tal como se muestra en la Figura 1, la oblea B (15 mg, oblea de tipo solución sólida) mostró la C<sub>máx</sub> más alta y el AUC más grande en comparación con los otros brazos de tratamiento. La oblea A (30 mg, oblea tipo de suspensión) muestra una C<sub>máx</sub> mayor y un AUC mayor en comparación con la vía oral (300 mg, microemulsión).

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos medios de idebenona después de la administración oromucosal (30 mg de oblea A) y (15 mg de oblea B) frente a la oral (300 mg, microemulsión) en perros después de la normalización de dosis por mg.

| Dosificación                              | C <sub>máx</sub> / mg [ng/ml] | AUC <sub>0-360</sub> / mg [min*ng/ml] |
|-------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| 30 mg de oblea A (suspensión micronizada) | 8,3                           | 205                                   |
| 15 mg de oblea B (solución sólida)        | 26,9                          | 924                                   |
| 300 mg por sonda oral (microemulsión)     | 0,4                           | 7.7                                   |

Tal como se muestra en la Tabla 3: arriba, la magnitud del aumento en la exposición obtenida con las dos formulaciones de oblea de idebenona administrada por vía oromucosal (preparada de acuerdo con los ejemplos 1 y 2) en comparación con la vía oral de administración se vuelve aún más evidente después de la normalización para diferencias en la dosis.

Tabla 4: Comparación de los parámetros farmacocinéticos medios de las diferentes formulaciones después de la normalización de la dosis por mg.

| Dosificación                            | C <sub>máx</sub> / mg [ng/ml] | AUC <sub>0-360</sub> / mg [min*ng/ml] |
|-----------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| Comparación oblea A frente a sonda oral | 33                            | 26                                    |
| Comparación oblea B frente a sonda oral | 144                           | 121                                   |
| Comparación oblea B frente a oblea A    | 3,62                          | 4,75                                  |

Tal como se muestra en la Tabla 4: La comparación en una base de dosis normalizada demuestra que la oblea A conduce a un AUC 26 veces mayor (33 veces la C<sub>máx</sub>) que la formulación oral en un nivel de dosis normalizada y la oblea B conduce a un AUC 121 veces mayor (144 veces la C<sub>máx</sub>) en comparación con la vía oral. La solución sólida de la oblea B conduce a una exposición > 4 veces mayor de idebenona en comparación con la oblea de suspensión tipo A.

En resumen se puede concluir que

- La administración oral-mucosa de idebenona por una formulación de película delgada (oblea oral) basada en la tecnología de solución sólida mejora considerablemente la biodisponibilidad relativa de idebenona en

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | aproximadamente 100 veces frente a la administración oral. El motivo principal del aumento de la biodisponibilidad es el baipás inicial de la circulación enterohepática.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 5  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Además de eso, existe evidencia de que la absorción de idebenona de esta oblea aumenta en comparación con una administración oral de idebenona por sonda.</li> <li>• Una oblea, basada en la tecnología de suspensión micronizada, también mejora la biodisponibilidad relativa de idebenona, aunque en menor medida.</li> <li>• El espectro metabólico de idebenona es comparable después de la administración oral por sonda y la aplicación pral-mucosal.</li> <li>• La formulación de la oblea oral ofrece las siguientes ventajas frente a las formulaciones administradas por vía oral: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Reducción significativa de la dosis (menos efectos secundarios)</li> <li>o Mayores niveles de plasma alcanzables</li> <li>o Mayor conveniencia para el paciente</li> <li>o Administración a pacientes con dificultades para tragar.</li> </ul> </li> </ul> |
| 10 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 15 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los sistemas de la invención pueden comprender, además, una matriz polimérica y el ingrediente activo farmacéutico puede incorporarse dentro de la matriz polimérica en forma de una suspensión, una suspensión después de la micronización, una emulsión, una micro- o nano-emulsión o en forma solubilizada y/o dispersada molecularmente.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un sistema de administración transmucosal para un ingrediente activo farmacéutico, en donde el sistema contiene una suspensión que comprende 30-60% en peso de idebenona y 40-70% en peso de un polialcohol y/o un derivado de celulosa como material portador, y en donde el sistema es una película mucoadhesiva que se disuelve en la boca.
- 10 2. El sistema de administración según la reivindicación 1, en donde el material portador se selecciona del grupo que consiste en celulosa, derivados de celulosa, poli(alcohol vinílico), almidón; derivados del almidón, gelatina, derivados de gelatina y combinaciones de los mismos, en donde preferiblemente el derivado de celulosa es metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa o combinaciones de los mismos.
- 15 3. El sistema de administración según la reivindicación 1 o 2, en donde dicho sistema comprende 50% en peso de idebenona y 40% en peso de poli(alcohol vinílico) y 10% en peso de carboximetil-celulosa de sodio como material portador.
4. El sistema de administración según una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la película se disuelve por completo en la boca en un periodo menor que 30, más preferiblemente menor que 15 minutos.
5. El sistema de administración según una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde una concentración máxima de idebenona en sangre se alcanza en un periodo menor que 240 minutos, preferiblemente menor que 60 minutos, más preferiblemente entre 5 y 30 min después de la aplicación.
- 20 6. El sistema de administración según una de las reivindicaciones 1 a 2, 4 y 5, en donde el sistema contiene una suspensión que comprende 40-50% en peso de idebenona y 50-60% en peso de un polialcohol y/o un derivado de celulosa como material portador.
- 25 7. El sistema de administración de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 precedentes, para uso en el tratamiento de una enfermedad mitocondrial, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), atrofia óptica autosómica dominante (DOA), degeneración macular, glaucoma, retinopatía, cataratas, drusas del disco óptico (ODD), miopatía mitocondrial, encefalomiopatía, acidosis láctica, síntomas similares a accidentes cerebrovasculares (MELAS), epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERPF), encefalopatía gastrointestinal mioneurogénica (MNGIE), síndrome de Kearns-Sayre, deficiencia de CoQ10 y deficiencias del complejo mitocondrial (1-5, CPEO);
- 30 una enfermedad neurodegenerativa, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en ataxia de Friedreich (FRDA), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, lesión por apoplejía/reperfusión y demencia;
- 35 una enfermedad neuromuscular, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en distrofia muscular de Duchenne (DMD), distrofia muscular de Becker (BMD), distrofia muscular de Limb-Girdle (LGMD), miocardiopatía dilatada ligada a X (XLDCM), neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa (PKAN), atrofia muscular espinal (SMA), esclerosis múltiple, esclerosis múltiple remitente recurrente (RR-MS), esclerosis múltiple progresiva primaria (PP-MS), esclerosis múltiple progresiva secundaria (SP-MS), enfermedad de Kugelberg-Welander y enfermedad de Werdnig-Hoffmann;
- 40 un trastorno psiquiátrico, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar y epilepsia;
- 45 un trastorno metabólico, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en deterioro físico relacionado con el envejecimiento, obesidad, sobrepeso, diabetes tipo II y síndrome metabólico;
- cáncer; esclerosis múltiple; o
- disfunción inmune, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en artritis, psoriasis y artritis reumatoide.
- 50 8. El sistema de administración para uso en un tratamiento de acuerdo con la reivindicación 7, en donde idebenona se administra en una dosificación de 0,01 mg/kg/día a 10 mg/kg/día.

9. El sistema de administración para uso en un tratamiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 u 8, en donde el sistema comprende, además, una matriz polimérica, en donde la idebenona está incorporada dentro de la matriz como una suspensión o una suspensión tras micronización.

5 10. El sistema de administración para uso en un tratamiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el fármaco se administra a través de la mucosa oral sobre o debajo de la lengua en la cavidad bucal o en cualquier otra ubicación en la cavidad oral.

Figura 1: Concentraciones plasmáticas medias frente al tiempo de idebenona libre

