

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 795 798**

51 Int. Cl.:

A61K 31/12 (2006.01)

A01N 35/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.07.2012 PCT/US2012/045628**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2013 WO13006737**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2012 E 12807735 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 2729004**

54 Título: **Tratamiento de aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, y otras acidurias orgánicas con tocotrienol quinonas**

30 Prioridad:

06.07.2011 US 201161505051 P

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

24.11.2020

73 Titular/es:

**PTC THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
100 Corporate Court, Middlesex Business Center
South Plainfield, NJ 07080, US**

72 Inventor/es:

**MILLER, GUY, M.;
DIONISI-VICI, CARLO;
BERTINI, ENRICO y
MARTINELLI, DIEGO**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 795 798 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 aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, y otras acidurias orgánicas con tocotrienol quinonas

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos para uso en un método de tratamiento de aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, y otras acidurias orgánicas con tocotrienol quinonas (incluyendo tocotrienol hidroquinonas), por ejemplo, alfa-tocotrienol quinona.

10

Antecedentes de la invención

Las acidurias orgánicas (también conocidas como acidemias orgánicas) son un conjunto de trastornos causados por defectos del metabolismo de aminoácidos, dando como resultado una acumulación anómala de ácidos en el organismo. Véase Rezvani I., "Defects in metabolism of amino acids", en: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18ª ed. Filadelfia, Pa: Saunders Elsevier; 2007, Cap. 85.

La aciduria metilmalónica (acidemia metilmalónica, MMA) es causada por defectos de metilmalonil-CoA mutasa o su cofactor, cobalamina (vitamina B12). MMA va acompañada por encefalopatía progresiva, deshidratación, problemas de alimentación, retrasos del desarrollo, fallos de crecimiento, letargia, infecciones recurrentes por levadura, convulsiones, emesis, y puede dar como resultado enfermedad renal, insuficiencia renal, pancreatitis, coma, o muerte. Véase World-Wide-Web.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed-health/PMH0002147/ y [URL ghr.nlm.nih.gov/condition/methylmalonic-acidemia](http://ghr.nlm.nih.gov/condition/methylmalonic-acidemia). Las anomalías cerebrales demostradas en MMA incluyen dilatación ventricular, atrofia cortical, anomalía de la sustancia blanca periventricular, adelgazamiento del cuerpo calloso, anomalía de la sustancia blanca subcortical, atrofia cerebelosa, calcificación ganglionar basal, y retraso de mielinización (véase Radmanesh et al., *Pediatr Radiol* (2008) 38:1054-1061).

Otra aciduria orgánica, acidemia isovalérica (aciduria isovalérica; IVA) es causada por una deficiencia de actividad de la isovaleril-CoA deshidrogenasa que cataliza el metabolismo de la leucina, dando como resultado una acumulación de ácido isovalérico. Las características de la acidemia isovalérica se hacen evidentes unos días después del nacimiento e incluyen una alimentación deficiente, vómitos, convulsiones y falta de energía. Los síntomas pueden progresar a convulsiones, coma y posiblemente muerte. En algunos casos, los síntomas aparecen durante la infancia, cuando los niños no aumentan de peso y no se desarrollan. Un signo característico de la acidemia isovalérica es un olor distintivo a pies sudorosos durante una enfermedad aguda.

El control de las acidurias orgánicas a menudo se basa en la estricta adherencia a dietas específicas que carecen de aminoácidos de cadena ramificada.

Por tanto, existe la necesidad de tratamientos eficaces para aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, y otras acidurias orgánicas.

Sumario de la invención

La invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en tocotrienol quinonas e tocotrienol hidroquinonas para uso en un método de tratamiento de aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica en un individuo.

En una realización, los compuestos para uso en un método de tratamiento de un individuo que padece aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica son tocotrienol quinonas, y el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más tocotrienol quinonas a un individuo que padece aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica. En otra realización, el compuesto para uso en un método de tratamiento de un individuo que padece aciduria metilmalónica es alfa-tocotrienol quinona, y el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de alfa-tocotrienol quinona a un individuo que padece aciduria metilmalónica. En otra realización, el compuesto para uso en un método de tratamiento de un individuo que padece aciduria isovalérica u otra aciduria orgánica es alfa-tocotrienol quinona, y el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de alfa-tocotrienol quinona a un individuo que padece aciduria isovalérica u otra aciduria orgánica. En otra realización, el compuesto para uso en un método de tratamiento de un individuo que padece aciduria metilmalónica es beta-tocotrienol quinona, y el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de beta-tocotrienol quinona a un individuo que padece aciduria metilmalónica. En otra realización, el compuesto para uso en un método de tratamiento de un individuo que padece aciduria isovalérica u otra aciduria orgánica es beta-tocotrienol quinona, y el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de beta-tocotrienol quinona a un individuo que padece aciduria isovalérica u otra aciduria orgánica. En otra realización, el compuesto para uso en un método de tratamiento de un individuo que padece aciduria metilmalónica es la gamma-tocotrienol quinona, y el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de gamma-tocotrienol quinona a un individuo que padece aciduria metilmalónica. En otra realización, el compuesto para uso en un método de tratamiento de un individuo que padece aciduria isovalérica u otra aciduria orgánica es gamma-tocotrienol quinona, y el método

- En una realización, la composición farmacéutica utilizada en el tratamiento del individuo comprende alfa-tocotrienol quinona, donde la alfa-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 30 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 40 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 80 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 95 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 98 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 99 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier vehículo o excipiente farmacéutico añadido.
- 35 Pueden proporcionarse formulaciones de dosificación unitaria de entre aproximadamente 50 mg a 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 el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 98 %, o al menos aproximadamente 99 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. Las formulaciones de dosis unitarias pueden usarse para tratar a un individuo que padece aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica.
- 45 Pueden proporcionarse formulaciones de dosificación unitaria de entre aproximadamente 50 mg a 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 el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 98 %, o al menos aproximadamente el 99 % del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier vehículo o excipiente farmacéutico añadido. Las formulaciones de dosis unitarias pueden usarse para tratar a un individuo que padece aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica.
- 50 Cualquiera de las composiciones farmacéuticas, formulaciones farmacéuticas y formulaciones de dosificación unitaria de alfa-tocotrienol quinona pueden usarse para tratar a un individuo que padece aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica, como un individuo con aciduria metilmalónica, como un individuo con aciduria metilmalónica donde el individuo tiene una mutación, una o más mutaciones, o dos o más mutaciones en el gen MUT, MMAA, y/o MMAB, o un individuo con acidemia isovalérica con una mutación, una o más mutaciones, o dos o más mutaciones en el gen IVD.
- 60 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 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 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 beta-tocotrienol quinona, donde la beta-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 beta-tocotrienol quinona, donde la beta-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 beta-tocotrienol quinona, donde la beta-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 beta-tocotrienol quinona, donde la beta-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 beta-tocotrienol quinona, donde la beta-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 beta-tocotrienol quinona, donde la beta-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 beta-tocotrienol quinona, donde la beta-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 beta-tocotrienol quinona, donde la beta-tocotrienol quinona comprende al menos aproximadamente 99 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación.

[illegible]

Pueden proporcionarse formulaciones de dosificación unitaria de entre aproximadamente 50 mg a 500 mg de betatocotrienol quinona, donde la pureza de la beta-tocotrienol quinona presente en la formulación comprende al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 98 %, o al menos aproximadamente el 99 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. Las formulaciones de dosis unitarias pueden usarse para tratar a un individuo que padece aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica.

Pueden proporcionarse formulaciones de dosificación unitaria de entre aproximadamente 50 mg a 500 mg de beta-

tocotrienol quinona, donde la pureza de la beta-tocotrienol quinona presente en la formulación comprende al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 98 %, o al menos aproximadamente el 99 % del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier vehículo o excipiente farmacéutico añadido. Las formulaciones de dosis unitarias pueden usarse para tratar a un individuo que padece aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica.

Cualquiera de las composiciones farmacéuticas, Las formulaciones farmacéuticas y las formulaciones de dosis unitarias de beta-tocotrienol quinona pueden usarse para tratar a un individuo que padece aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica, como un individuo con aciduria metilmalónica, como un individuo con aciduria metilmalónica donde el individuo tiene una mutación, una o más mutaciones, o dos o más mutaciones en el gen MUT, MMAA, y/o MMAB, o un individuo con aciduria isovalérica con una mutación en el gen IVD.

[illegible]

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 vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier vehículo o excipiente farmacéutico añadido.

Pueden proporcionarse formulaciones de dosificación unitaria de entre aproximadamente 50 mg a 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 el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 98 %, o al menos aproximadamente 99 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. Las formulaciones de dosis unitarias pueden usarse para tratar a un individuo que padece aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica.

Pueden proporcionarse formulaciones de dosificación unitaria de entre aproximadamente 50 mg a 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 el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 98 %, o al menos aproximadamente el 99 % del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier vehículo o excipiente farmacéutico añadido. Las formulaciones de dosis unitarias pueden usarse para tratar a un individuo que padece aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica.

Cualquiera de las composiciones farmacéuticas, formulaciones farmacéuticas y formulaciones de dosis unitarias de gamma-tocotrienol quinona pueden usarse para tratar a un individuo que padece aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica, como un individuo con aciduria metilmalónica, como un individuo con aciduria metilmalónica donde el individuo tiene una mutación, una o más mutaciones, o dos o más mutaciones en el gen MUT, MMAA, y/o MMAB, o un individuo con aciduria isovalérica donde el individuo tiene una mutación, una o más mutaciones, o dos o más mutaciones en el gen IVD.

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 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 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 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 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 vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 vehículo o excipiente farmacéutico añadido. 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 vehículo o excipiente farmacéutico añadido.
- 35 Pueden proporcionarse formulaciones de dosificación unitaria de entre aproximadamente 50 mg a 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 el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 98 %, o al menos aproximadamente 99 % en peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la preparación. Las formulaciones de dosis unitarias pueden usarse para tratar a un individuo que padece aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica.
- 45 Pueden proporcionarse formulaciones de dosificación unitaria de entre aproximadamente 50 mg a 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 el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 98 %, o al menos aproximadamente el 99 % del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier vehículo o excipiente farmacéutico añadido. Las formulaciones de dosis unitarias pueden usarse para tratar a un individuo que padece aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica.
- 50 Cualquiera de las composiciones farmacéuticas, formulaciones farmacéuticas y formulaciones de dosificación unitaria de delta-tocotrienol quinona pueden usarse para tratar a un individuo que padece aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica, como un individuo con aciduria metilmalónica, como un individuo con aciduria metilmalónica donde el individuo tiene una mutación, una o más mutaciones, o dos o más mutaciones en el gen MUT, MMAA, y/o MMAB, o un individuo con aciduria isovalérica donde el individuo tiene una mutación, una o más mutaciones, o dos o más mutaciones en el gen IVD.
- 60 En una realización, el individuo que padece aciduria metilmalónica tiene una mutación, o al menos una mutación, o dos o más mutaciones, en un gen, o al menos un gen, o dos o más genes, seleccionados del grupo formado por MUT, MMAA y/o MMAB. En otra realización, el individuo que padece aciduria metilmalónica tiene una mutación, o tiene al menos una mutación, o tiene dos o más mutaciones, en el gen MUT. En otra realización, el individuo que padece aciduria metilmalónica tiene una mutación, o tiene al menos una mutación, o tiene dos o más mutaciones, en el gen MMAA. En otra realización, el individuo que padece aciduria metilmalónica tiene una mutación, o tiene al menos una mutación, o tiene dos o más mutaciones, en el gen MMAB. En otra realización, el individuo con aciduria isovalérica

tiene una mutación, una o más mutaciones, o dos o más mutaciones en el gen IVD.

En una realización, el individuo que padece aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica, como un individuo que padece aciduria metilmalónica, tiene uno o más síntomas seleccionados del grupo que consiste en: encefalopatía progresiva, deshidratación, problemas de alimentación, retrasos del desarrollo, fallos de crecimiento, letargia, infecciones recurrentes por levadura, convulsiones, emesis, enfermedad renal, insuficiencia renal, pancreatitis, coma, anomalías cerebrales, dilatación ventricular, atrofia cortical, anomalía de la sustancia blanca periventricular, adelgazamiento del cuerpo caloso, anomalía de la sustancia blanca subcortical, atrofia cerebelosa, calcificación ganglionar basal, y retraso de mielinización.

En una realización, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno 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, como una cantidad terapéuticamente eficaz de alfa-tocotrienol quinona, a un individuo que padece aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica, como un individuo que padece aciduria metilmalónica, alivia uno o más síntomas seleccionados del grupo que consiste en: encefalopatía progresiva, deshidratación, problemas de alimentación, retrasos del desarrollo, fallos de crecimiento, letargia, infecciones recurrentes por levadura, convulsiones, emesis, enfermedad renal, insuficiencia renal, pancreatitis, coma, anomalías cerebrales, dilatación ventricular, atrofia cortical, anomalía de la sustancia blanca periventricular, adelgazamiento del cuerpo caloso, anomalía de la sustancia blanca subcortical, atrofia cerebelosa, calcificación ganglionar basal, y retraso de mielinización.

En una realización, el compuesto utilizado en el tratamiento puede atravesar la barrera hematoencefálica para proporcionar un nivel terapéutico de compuesto en el sistema nervioso central, medido por la concentración de compuesto en el líquido cefalorraquídeo. En una realización, el compuesto utilizado en el tratamiento atraviesa la barrera hematoencefálica por difusión transmembrana. En otra realización, el compuesto utilizado en el tratamiento se administra en el líquido cefalorraquídeo.

En una realización, el compuesto para uso se administra al paciente en una cantidad tal que la concentración del compuesto en el líquido cefalorraquídeo del paciente está entre aproximadamente 0,1 ng/ml y aproximadamente 10 ng/ml. En una realización, el compuesto para uso se administra al paciente en una cantidad tal que la concentración del compuesto en el líquido cefalorraquídeo del paciente está entre aproximadamente 0,2 ng/ml y aproximadamente 5 ng/ml. En una realización, el compuesto para uso se administra al paciente en una cantidad tal que la concentración del compuesto en el líquido cefalorraquídeo del paciente está entre aproximadamente 0,4 ng/ml y aproximadamente 3 ng/ml. En una realización, el compuesto para uso se administra al paciente en una cantidad tal que la concentración del compuesto en el líquido cefalorraquídeo del paciente está entre aproximadamente 0,5 ng/ml y aproximadamente 2 ng/ml. En una realización, el compuesto para uso se administra al paciente en una cantidad tal que la concentración del compuesto en el líquido cefalorraquídeo del paciente está entre aproximadamente 0,75 ng/ml y aproximadamente 2 ng/ml. En una realización, el compuesto para uso se administra al paciente en una cantidad tal que la concentración del compuesto en el líquido cefalorraquídeo del paciente está entre aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 2 ng/ml. En una realización, el compuesto para uso se administra al paciente en una cantidad tal que la concentración del compuesto en el líquido cefalorraquídeo del paciente está entre aproximadamente 0,75 ng/ml y aproximadamente 1,5 ng/ml. En una realización, el compuesto usado para uso se administra al paciente en una cantidad tal que la concentración del compuesto en el líquido cefalorraquídeo del paciente está entre aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 1,5 ng/ml. En una realización, el compuesto para uso se administra al paciente en una cantidad tal que la concentración del compuesto en el líquido cefalorraquídeo del paciente es de aproximadamente 1,3 ng/ml.

En una realización, el compuesto para uso se administra al paciente en una cantidad tal que la concentración del compuesto en el líquido cefalorraquídeo del paciente es igual o superior a aproximadamente 0,1 ng/ml. En una realización, el compuesto para uso se administra al paciente en una cantidad tal que la concentración del compuesto en el líquido cefalorraquídeo del paciente es igual o superior a aproximadamente 0,2 ng/ml. En una realización, el compuesto para uso se administra al paciente en una cantidad tal que la concentración del compuesto en el líquido cefalorraquídeo del paciente es igual o superior a aproximadamente 0,3 ng/ml. En una realización, el compuesto para uso se administra al paciente en una cantidad tal que la concentración del compuesto en el líquido cefalorraquídeo del paciente es igual o superior a aproximadamente 0,4 ng/ml. En una realización, el compuesto para uso se administra al paciente en una cantidad tal que la concentración del compuesto en el líquido cefalorraquídeo del paciente es igual o superior a aproximadamente 0,5 ng/ml. En una realización, el compuesto para uso se administra al paciente en una cantidad tal que la concentración del compuesto en el líquido cefalorraquídeo del paciente es igual o superior a aproximadamente 0,75 ng/ml. En una realización, el compuesto para uso se administra al paciente en una cantidad tal que la concentración del compuesto en el líquido cefalorraquídeo del paciente es igual o superior a aproximadamente 1 ng/ml.

En una realización, el compuesto para uso es alfa-tocotrienol quinona, y la alfa-tocotrienol quinona se administra al paciente en una cantidad tal que la concentración de alfa-tocotrienol quinona en el líquido cefalorraquídeo del paciente está entre aproximadamente 0,1 ng/ml y aproximadamente 10 ng/ml. En una realización, el compuesto para uso es alfa-tocotrienol quinona, y la alfa-tocotrienol quinona se administra al paciente en una cantidad tal que la concentración

administración mediante tubo de alimentación, jeringa de alimentación, o gastrostomía.

Para todos los compuestos para uso en los métodos descritos en el presente documento que usan una tocotrienol quinona, la forma de quinona también puede usarse en su forma reducida (hidroquinona, 1,4-bencenodiol) cuando se desee. De manera análoga, la forma de hidroquinona también puede usarse en su forma oxidada (quinona) cuando se desee.

Para todos los compuestos y métodos descritos en el presente documento, la invención también incluye el uso en el tratamiento de los compuestos y métodos desvelados. La invención también incluye el uso de los compuestos descritos en el presente documento para la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de la aciduria metilmalónica. La invención también abarca el uso de los compuestos descritos en el presente documento para la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de aciduria isovalérica u otra aciduria orgánica.

La presente invención comprende múltiples aspectos, características y realizaciones, donde tales múltiples aspectos, características y realizaciones pueden combinarse y permutarse de cualquier manera deseada. Estos y otros aspectos, características y realizaciones de la presente invención se harán evidentes con referencia al resto de esta solicitud, incluyendo la siguiente descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1 representa los resultados de un ensayo de viabilidad celular para células MMA en presencia de alfa-tocotrienol quinona (α TTQ) y alfa-tocotrienol quinona redox-silenciosa (α TTQ-RS).

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en tocotrienol quinonas y tocotrienol hidroquinonas para uso en un método de tratamiento de aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica en un individuo.

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

Las tocotrienol quinonas pueden usarse en su forma oxidada, como se muestra en la Tabla 1, o pueden usarse 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 puede tratarse 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 Quinonas, "Reducción a la hidroquinona"). El tratamiento estándar en ausencia de oxígeno produce la hidroquinona deseada. La forma de hidroquinona puede oxidarse a la forma de quinona con agentes oxidantes como nitrato de amonio cérico (CAN) o cloruro férrico. Las formas de quinona e hidroquinona también se interconvierten fácilmente electroquímicamente, como es bien sabido en la técnica. Véase, por ejemplo, Sección 33.4 de Streitweiser & Heathcock, Introduction to Organic Chemistry, Nueva York: Macmillan, 1976.

Tabla 1

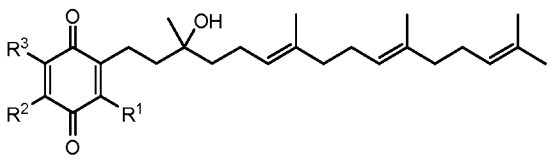
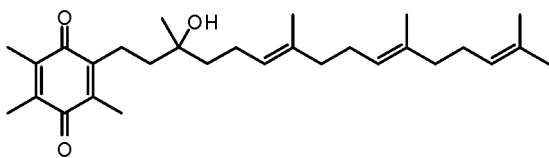
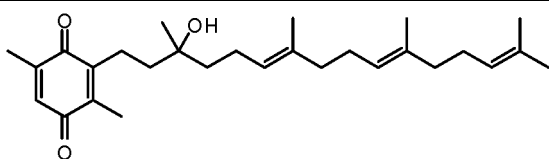
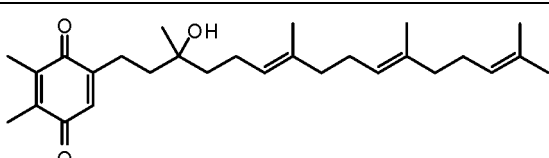
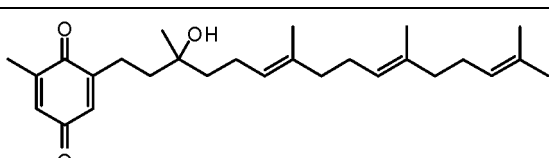
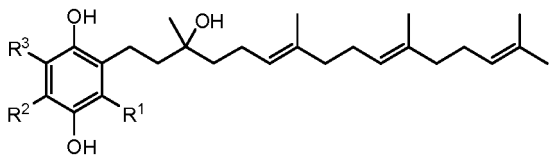
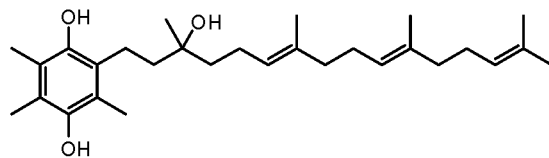
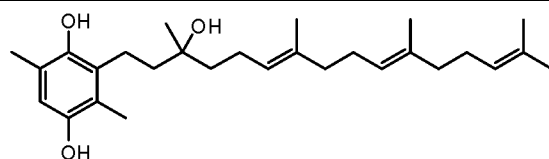
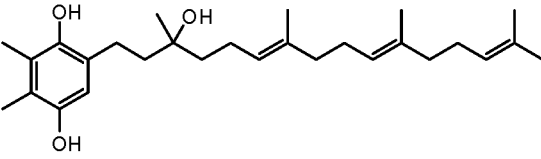
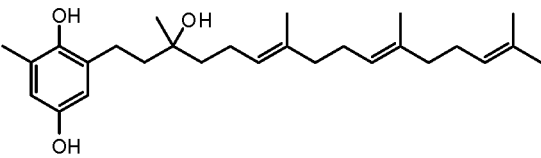
Tocotrienol quinonas				
		R ¹	R ²	R ³
Alfa-tocotrienol quinona		metilo	metilo	metilo
Beta-tocotrienol quinona		metilo	H	metilo
Gamma-tocotrienol quinona		H	metilo	metilo
Delta-tocotrienol quinona		H	H	metilo

Tabla 2

Tocotrienol hidroquinonas				
		R ¹	R ²	R ³
Alfa-tocotrienol hidroquinona		metilo	metilo	metilo
Beta-tocotrienol hidroquinona		metilo	H	metilo

(continuación)

Tocotrienol hidroquinonas				
Gamma-tocotrienol hidroquinona		H	metilo	metilo
Delta-tocotrienol hidroquinona		H	H	metilo

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

"Tratar" una enfermedad con los compuestos y métodos discutidos en el presente documento se define como administrar uno o más de los compuestos discutidos en el presente documento, con o sin agentes terapéuticos adicionales, para reducir o eliminar la enfermedad o uno o más síntomas de la enfermedad, o para retrasar la progresión de la enfermedad o de uno o más síntomas de la enfermedad, o para reducir la gravedad de la enfermedad o de uno o más síntomas de la enfermedad. La "supresión" de una enfermedad con los compuestos y métodos discutidos el presente documento se define, administrar uno o más de los compuestos discutidos en el presente documento, con o sin agentes terapéuticos adicionales, para suprimir la manifestación clínica de la enfermedad, o para suprimir la manifestación de 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 manifiesten en un sujeto, mientras que la supresión ocurre antes de que los síntomas adversos de la enfermedad se manifiesten en un sujeto. La supresión puede ser parcial, sustancialmente total, o total.

Dado que aciduria metilmalónica y aciduria isovalérica u otra aciduria orgánica se deben a mutaciones genéticas, el examen genético puede utilizarse para identificar pacientes con riesgo de la enfermedad. La aciduria metilmalónica puede surgir de mutaciones en uno o más de los genes MUT, MMAA, o MMAB. Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse, y los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar, pacientes asintomáticos con mutaciones en uno o más de los genes MUT, MMAA, o MMAB, que corren el riesgo de desarrollar los síntomas clínicos de la enfermedad, para suprimir la aparición de cualquier síntoma adverso o disminuir la gravedad de los síntomas que pueden ocurrir. Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse, y los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar, pacientes sintomáticos con mutaciones en uno o más de los genes MUT, MMAA, o MMAB, para tratar la enfermedad. La aciduria isovalérica puede surgir de mutaciones en el gen IVD. Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse, y los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar, pacientes asintomáticos con mutaciones en el gen IVD, que corren el riesgo de desarrollar los síntomas clínicos de la enfermedad, para suprimir la aparición de cualquier síntoma adverso o disminuir la gravedad de los síntomas que pueden ocurrir. Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse, y los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar, pacientes sintomáticos con mutaciones en el gen IVD, para tratar la enfermedad.

El "uso terapéutico" de los compuestos discutidos en el presente documento se define como el uso de uno o más de los compuestos discutidos en el presente documento 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 una enfermedad o uno o más síntomas de una enfermedad, o para retrasar la progresión de una enfermedad o de uno o más síntomas de una enfermedad, o para reducir la gravedad de una enfermedad o de uno o más síntomas de una enfermedad, o para suprimir la manifestación clínica de una enfermedad, o para suprimir la manifestación de síntomas adversos de una enfermedad. Puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz en una o más administraciones.

Aunque los compuestos descritos en el presente documento pueden aparecer y pueden usarse como el compuesto neutro (no salino), la descripción pretende incluir todas las sales de los compuestos descritos en el presente documento, así como métodos para usar tales sales de los compuestos. En una realización, las sales de los compuestos comprenden sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas sales que pueden administrarse como fármacos o productos farmacéuticos a humanos y/o animales y que, tras la administración, retienen al menos parte de la actividad biológica del compuesto libre (compuesto neutro o compuesto no salino). La sal deseada de un compuesto básico puede prepararse por métodos conocidos por los expertos en la materia tratando el compuesto con un ácido. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos

incluyen, pero no se limitan a, 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. Sales de compuestos básicos con aminoácidos, como sales de aspartato y sales de glutamato, también pueden prepararse. La sal deseada de un compuesto ácido puede prepararse por métodos conocidos por los expertos en la materia tratando el compuesto con una base. Los ejemplos de sales inorgánicas de compuestos ácidos incluyen, pero no se limitan a, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, 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, pero no se limitan a, procaina, dibencilamina, N-etilpiperidina, N,N-dibenciletilendiamina, y sales de trietilamina. Sales de compuestos ácidos con aminoácidos, como sales de lisina, también pueden prepararse.

La descripción de compuestos en el presente documento también incluye todos los estereoisómeros de los compuestos, incluyendo diastereómeros y enantiómeros, y mezclas de estereoisómeros en cualquier proporción, incluyendo, pero sin limitarse a, mezclas racémicas. A menos que la estereoquímica se indique explícitamente en una estructura, la estructura pretende incluir 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, la estructura pretende incluir todos los estereoisómeros posibles para la porción o porciones donde la estereoquímica no está indicada explícitamente.

Los compuestos pueden administrarse en forma de profármaco. Los profármacos son derivados de los compuestos, que son relativamente inactivos pero que se convierten en el compuesto activo cuando se introducen en el sujeto en donde se utilizan mediante un proceso químico o biológico *in vivo*, como una conversión enzimática. Las formulaciones de profármacos adecuadas incluyen, pero no se limitan a, conjugados peptídicos de los compuestos desvelados en el presente documento y ésteres de compuestos desvelados en el presente documento. Una discusión adicional sobre profármacos adecuados se proporciona 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), Nueva York: New York Academy of Sciences, 1987; y en E.B. Roche (ed.), *Design of Biopharmaceutical Properties Through Prodrugs and Analogs* (Symposium sponsored by Medicinal Chemistry Section, APhA Academy of Pharmaceutical Sciences, Reunión nacional de noviembre de 1976, Orlando, Florida), Washington: The Academy, 1977.

Monitorización de la eficacia del tratamiento utilizando biomarcadores

Pueden usarse varios biomarcadores metabólicos para controlar la eficacia de los compuestos en el tratamiento de aciduria metilmalónica y aciduria isovalérica u otra aciduria orgánica. Estos biomarcadores incluyen, pero no se limitan a, niveles de ácido láctico (lactato), ya sea en sangre completa, plasma, líquido cefalorraquídeo, o líquido ventricular cerebral; niveles de ácido pirúvico (piruvato), ya sea en sangre completa, plasma, líquido cefalorraquídeo, o líquido ventricular cerebral; relaciones lactato/piruvato, ya sea en sangre completa, plasma, líquido cefalorraquídeo, o líquido ventricular cerebral; niveles de fosfocreatina, niveles de (NADH + H⁺) o NADPH (NADPH + H⁺); niveles de NAD o NADP; niveles de ATP; umbral anaeróbico; niveles de coenzima Q reducida (CoQ^{red}); niveles de coenzima Q oxidada (CoQ^{ox}); niveles de coenzima Q total (CoQ^{tot}); niveles de citocromo c oxidado; niveles de citocromo c reducido; relación citocromo c oxidado/citocromo c reducido; niveles de acetacetato, niveles de β-hidroxibutirato, relación acetacetato/β-hidroxibutirato, niveles de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG); niveles de especies reactivas de oxígeno; y niveles de consumo de oxígeno (V_{O2}), niveles de salida de dióxido de carbono (VC_{O2}), y cociente respiratorio (VC_{O2}/V_{O2}). La intolerancia al ejercicio también puede usarse como indicador de la eficacia de los compuestos en el tratamiento de aciduria metilmalónica y aciduria isovalérica u otra aciduria orgánica. Varios de estos marcadores clínicos se miden de forma rutinaria en laboratorios de fisiología del ejercicio y proporcionan evaluaciones convenientes del estado metabólico de un sujeto.

La evaluación de la monitorización del estado redox en varios órganos, particularmente el cerebro por imagen puede evaluarse con técnicas de trazado como HMPAO, Tc99m-HMPAO, u otros agentes de imagen utilizados. Los niveles séricos de glutatión se evalúan *in vivo* por imágenes HMPAO SPECT usando Tc99m-HMPAO. Véase, por ejemplo, Atkuri et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 106:3941-3945 (2009), donde se demostró que las personas con disfunción mitocondrial tenían deficiencias de glutatión, así como niveles bajos de citrulina en plasma (la citrulina también puede usarse como marcador para eficacia del tratamiento).

El piruvato, un producto del metabolismo de la glucosa, se elimina por reducción a ácido láctico en un entorno anaeróbico; el grado en que ocurre este proceso depende de la función de la cadena respiratoria mitocondrial. La disfunción de la cadena respiratoria puede conducir a una conversión anómalamente alta de piruvato a lactato, soportado por las elevadas relaciones lactato/piruvato observadas en citopatías mitocondriales (Scriber CR. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7^a ed. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division; 1995; Munnich A, Rustin P, Rotig A, et al. *Clinical aspects of mitochondrial disorders*. *J Inherit Metab Dis*. 1992; 15(4):448-455). La proporción de lactato/piruvato en sangre, por tanto, se usa ampliamente como ensayo no invasivo para detección de citopatías mitocondriales y miopatías mitocondriales tóxicas. (Véase Chariot P, Ratiney R, Ammi-Said M, Herigault R, Adnot S, Gherardi R. *Optimal handling of blood samples for routine measurement of lactate and pyruvate*.

Arch Pathol Lab Med. Julio 1994; 118(7):695-697; Chariot P, I, Mouchet M, et al. Determination of the blood lactate:pyruvate ratio as a noninvasive test for the diagnosis of zidovudine myopathy. *Arthritis Rheum.* Abril 1994; 37(4):583-586). Los niveles de concentración total de lactato y los niveles de concentración total de piruvato que están elevados por encima del rango normal también se observan en la aciduria metilmalónica, y esas concentraciones totales elevadas pueden servir como biomarcadores adicionales además de la proporción elevada de lactato/piruvato. Otro biomarcador que puede monitorizarse es la concentración de CoQ₁₀.

Los biomarcadores y técnicas para medir biomarcadores que pueden usarse para controlar la eficacia del tratamiento incluyen, pero no se limitan a:

Espectroscopia de resonancia magnética: La medición y cuantificación de lactato cerebral reflejan directamente el equilibrio de electrones celulares e indirectamente reflejan la producción de energía. La espectroscopia de resonancia magnética puede usarse para evaluar los parámetros metabólicos del cerebro con un enfoque en lactato, es decir, concentración en el sistema nervioso central (SNC) de lactato y relación lactato/piruvato. MRS se ha utilizado para medir lactato utilizando MRS de protón (1H-MRS) (Kaufmann et al., *Neurology* 62(8):1297-302 (2004)). MRS de fósforo (31P-MRS) se ha utilizado para demostrar niveles bajos de fosfocreatina cortical (PCr) (Matthews et al., *Ann. Neurol.* 29(4):435-8 (1991)), y un retraso en la cinética de recuperación de PCr después del ejercicio en el músculo esquelético (Matthews et al., *Ann. Neurol.* 29(4):435-8 (1991); Barbiroli et al., *J. Neurol.* 242(7):472-7 (1995); Fabrizi et al., *J. Neurol. Sci.* 137(1):20-7 (1996)).

La espectroscopia de resonancia magnética de protón (MRS) se utiliza para medir los niveles de diferentes compuestos metabólicos en el cerebro de pacientes mitocondriales, que emiten una frecuencia de resonancia única expresada como cambios químicos en partes por millón (ppm). Los pacientes con enfermedad mitocondrial son evaluados para lactato, aspartato de N-acetilo (NAA), succinato, creatina total, colina (Cho) y mio-inositol. El lactato no se detecta en pacientes normales; sin embargo, si el metabolismo cambia a glucólisis anaeróbica en deficiencias de la cadena respiratoria mitocondrial, los niveles de lactato aumentan (véase Barkovich and et al, *AJNR Am. J. Neuroradiol.* (1993) 14, (5) 1119-1137). Uno de los mejores biomarcadores para la integridad neuronal es NAA, que se localiza en neuronas y dendritas (véase Clark, JB, *Dev. Neurosci.* (1998), 20 (4-5) 271-276). Se observan reducciones de los niveles de NAA cuando se normalizan a creatina en pacientes con enfermedad mitocondrial. La señal para colina (Cho) incluye colina libre, fosforil colina y fosfatidilcolina que constituyen la mielina. Los aumentos de Cho reflejan renovación y la desmielinización de la membrana. La actividad deficiente de la cadena respiratoria produce aumentos en la concentración de succinato detectables por este método (véase Brockmann et al., *Ann. Neurol.* (2002) 52 (1) 38-45). MRS de protón obtenida respecto a MRI convencional, proporciona información adicional mediante visualización de cambios metabólicos.

Niveles de ácido láctico (lactato): La medición y cuantificación de lactato cerebral reflejan directamente el equilibrio de electrones celulares e indirectamente reflejan la producción de energía. Los niveles de lactato pueden medirse tomando muestras de fluidos corporales apropiados, como sangre completa, plasma, o líquido cefalorraquídeo. Usando resonancia magnética, los niveles de lactato pueden medirse en prácticamente cualquier volumen del cuerpo deseado, como el cerebro. Los niveles de lactato en sangre completa, plasma y líquido cefalorraquídeo pueden medirse con equipos disponibles en el mercado, como el analizador de glucosa y lactato STAT Plus YSI 2300 (YSI Life Sciences, Ohio).

Niveles de NAD, NADP, NADH y NADPH: La medición de NAD, NADP, NADH (NADH +H⁺) o NADPH (NADPH+H⁺) puede realizarse mediante una variedad de técnicas fluorescentes, enzimáticas o electroquímicas, por ejemplo, el ensayo electroquímico descrito en US 2005/0067303.

Consumo de oxígeno (vO₂ o V02), salida de dióxido de carbono (vCO₂ o VC02) y cociente respiratorio (RQ = VC02/V02): vO₂ se mide generalmente mientras se está en reposo (vO₂ en reposo) o con la intensidad máxima de ejercicio (vO₂ máx). De manera óptima, ambos valores serán medidos. Sin embargo, para pacientes gravemente discapacitados, la medición de vO₂ máx. puede no ser práctica. La medición de ambas formas de vO₂ se logra fácilmente utilizando equipos estándar de una variedad de proveedores, por ejemplo, Korr Medical Technologies, Inc. (Salt Lake City, Utah). VC02 también puede medirse fácilmente, y la relación de VC02 a V02 en las mismas condiciones (VC02/V02, ya sea en reposo o con la intensidad máxima de ejercicio) proporciona el cociente respiratorio (RQ).

Otras deficiencias del metabolismo del oxígeno: Otros problemas con el metabolismo del oxígeno que pueden medirse incluyen déficit de extracción periférica de oxígeno (diferencia de A-V02) y un suministro mejorado de oxígeno (circulación hipercinética) (Taivassalo et al., *Brain* 126(Pt 2):413-23 (2003)). Esto puede demostrarse por la falta de ejercicio inducida por desoxigenación de sangre venosa con mediciones directas del equilibrio AV (Taivassalo et al., *Ann. Neurol.* 51(1):38-44 (2002)) y de forma no invasiva mediante espectroscopia en infrarrojo cercano (Lynch et al., *Muscle Nerve* 25(5):664-73 (2002); van Beekvelt et al., *Ann. Neurol.* 46(4):667-70 (1999)).

Citocromo oxidado c, citocromo c reducido, y proporción de citocromo c oxidado a citocromo c reducido: Los parámetros del citocromo c, como niveles de citocromo c oxidado (Cyt C_{ox}), niveles de citocromo c reducido (Cyt C_{red}), y la relación citocromo c oxidado/relación citocromo c reducido (Cyt C_{ox})/(Cyt C_{red}), puede medirse por espectroscopia en infrarrojo cercano *in vivo*. Véase, por ejemplo, Rolfe, P., "In vivo near-infrared spectroscopy", *Ann. Rev. Biomed. Eng.* 2:715-54 (2000) y Strangman et al., "Non-invasive neuroimaging using near-infrared light" *Biol. Psychiatry* 52:679-93 (2002).

Tolerancia al ejercicio/Intolerancia al ejercicio: La intolerancia al ejercicio se define como "la capacidad reducida para realizar actividades que implican el movimiento dinámico de los músculos esqueléticos grandes debido a síntomas de disnea o fatiga" (Pina et al., *Circulation* 107:1210 (2003)). La intolerancia al ejercicio suele ir

acompañada de mioglobinuria, debido a descomposición del tejido muscular y posterior excreción de mioglobina muscular en la orina. Pueden usarse varias medidas de intolerancia al ejercicio, como tiempo dedicado a caminar o correr en una cinta de correr antes de agotamiento, tiempo dedicado en una bicicleta estática (bicicleta estacionaria) antes de agotamiento, y pruebas similares.

Relación acetoacetato/3-hidroxi butirato (acetoacetato/ β -hidroxibutirato): Los cambios en el estado redox de las mitocondrias hepáticas pueden investigarse midiendo la proporción corporal de cetonas arteriales (acetoacetato/3-hidroxi butirato: AKBK) (Ueda et al., J. Cardiol. 29(2):95-102 (1997)).

8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG): La excreción urinaria de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) a menudo se ha utilizado como un biomarcador para evaluar el alcance de la reparación del daño del ADN inducido por ROS en entornos clínicos y ocupacionales (Erhola et al., FEBS Lett. 409(2):287-91 (1997); Honda et al., Leuk. Res. 24(6):461-8 (2000); Pilger et al., Free Radic. Res. 35(3):273-80 (2001); Kim et al. Environ Health Perspect 112(6):666-71 (2004)).

Análisis plasmáticos de rutina: Las proporciones corporales de cetona en sangre, incluyendo lactato: piruvato y beta-hidroxi butirato:acetoacetato, reflejan el balance electrónico. Las alteraciones en estas proporciones pueden usarse para evaluar la función metabólica sistémica. Aumento de lactato en sangre, aumento de piruvato en sangre, aumento de alanina en sangre, y el pH de la sangre (para verificar si hay acidosis metabólica) también pueden monitorizarse.

Otros biomarcadores de sangre, metabólicos, o enzimáticos: Los pacientes pueden ser monitorizados para un aumento del número de glóbulos blancos y por deficiencia de citocromo c oxidasa.

Medidas rutinarias de función cardíaca: Las enfermedades mitocondriales se caracterizan frecuentemente por una función cardíaca alterada. Para medir QT/QTc puede usarse un ECG de 12 derivaciones. La ecocardiografía transtorácica puede usarse para evaluar la función cardíaca dinámica.

Mediciones de la función del tronco encefálico: respuesta evocada auditiva del tronco encefálico (BAER), potenciales evocados somatosensoriales (SEP o SSEP), reflejo de parpadeo, y polisomnografía (PSG) pueden controlarse en pacientes para evaluar la función del tronco encefálico.

Otros reflejos: Prueba de Babinski (reflejo de Babinski, signo de Babinski), que puede indicar daño en neuronas motoras.

Análisis metabólico de plasma y orina: El análisis de plasma y orina puede realizarse en el paciente y puede incluir la medición de los siguientes ácidos orgánicos: ácido metil malónico, ácido isovalérico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido 2-cetoglutarico, ácido 3-OH butírico, ácido acetoacético, ácido 2-ceto-3-metilvalérico, ácido 2-ceto-isocaproico, ácido 2-ceto-isovalérico, ácido etilmalónico, ácido adípico, ácido subérico, ácido sebácico, ácido 4-OH-fenilacético, ácido 4-OH-feniláctico, ácido 4-OH-fenilpirúvico, succinilacetona, y creatinina. El análisis de orina realizado en el paciente también puede incluir la medición de los siguientes aminoácidos: 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 análisis metabólicos, puede medirse lo siguiente: sodio, potasio, cloruro, bicarbonato, gap aniónico, glucosa (suero), nitrógeno ureico (sangre), creatinina, calcio, bilirrubina, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, proteína total (suero), albúmina (suero), e índice de hemólisis. Recientemente, la Critical Path Initiative ha presentado una batería de biomarcadores para predecir la toxicidad del fármaco que también puede reflejar la función mitocondrial renal. Finalmente, Haas, et al. Mol Genet Metab. (2008) 94(1):16-37 describe varios ensayos, como análisis bioquímico basado en MRS.

Aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, y otras acidurias orgánicas: Síntomas susceptibles de tratamiento

Encefalitis progresiva por aciduria metilmalónica, deshidratación, problemas de alimentación, retrasos del desarrollo, fallos de crecimiento, letargia, infecciones recurrentes por levadura, convulsiones, emesis, enfermedad renal, insuficiencia renal, pancreatitis, coma, anomalías cerebrales, dilatación ventricular, atrofia cortical, anomalía de la sustancia blanca periventricular, adelgazamiento del cuerpo caloso, anomalía de la sustancia blanca subcortical, atrofia cerebelosa, calcificación ganglionar basal, y retraso de mielinización.

Los síntomas de aciduria isovalérica u otra aciduria orgánica son similares a los de la aciduria metilmalónica.

En una realización, los compuestos para uso de la invención pueden aliviar uno o más síntomas de aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica, incluyendo encefalopatía progresiva, deshidratación, problemas de alimentación, retrasos del desarrollo, fallos de crecimiento, letargia, infecciones recurrentes por levadura, convulsiones, emesis, enfermedad renal, insuficiencia renal, pancreatitis, coma, anomalías cerebrales, dilatación ventricular, atrofia cortical, anomalía de la sustancia blanca periventricular, adelgazamiento del cuerpo caloso, anomalía de la sustancia blanca subcortical, atrofia cerebelosa, calcificación ganglionar basal, y retraso de mielinización.

Los ensayos de función motora estándar pueden usarse para evaluar muchos de estos síntomas, incluyendo ensayos usados por fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales y especialistas en medicina de rehabilitación para evaluar la función del paciente. Ya que muchos pacientes que presentan aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica u otra aciduria orgánica son jóvenes, se usan ensayos apropiados según la edad.

Existen varios productos de evaluación conocidos para que los pediatras evalúen a los niños. Para capacidades físicas,

puede usarse el Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI) (véase Haley, S. M., Coster, W. J., Ludlow, L. H., Haltiwanger, J. T., y Andrellos, P. J. (1992). Pediatric Evaluation of Disability Inventory: Development, Standardization, and Administration Manual, Versión 1.0. Boston, MA: Trustees of Boston University, Health and Disability Research Institute); PEDI permite la evaluación de discapacidades funcionales mediante formularios de puntuación estandarizados. El PEDI puede utilizarse para evaluar las capacidades funcionales fundamentales y el rendimiento en niños de seis meses a siete años, y para evaluar a niños mayores cuyas capacidades funcionales son más bajas que las de los niños de siete años sin discapacidades. PEDI puede usarse para identificar déficits funcionales y monitorizar el progreso del tratamiento.

Para evaluación neuropsiquiátrica, la evaluación NEPSY-II (Korkman, Marit; Kirk, Ursula; y Kemp, Sally. (2007) NEPSY-II-Segunda Edición, San Antonio, Texas: Pearson) puede usarse para medir el desarrollo neuropsicológico. Los ensayos en niños de 3-4 años de edad pueden evaluar seis dominios funcionales: atención y funciones ejecutivas; lenguaje y comunicación; funciones sensoriomotoras; funciones visuoespaciales; aprendizaje y memoria; y percepción social.

Además Wolf N.I. et al., "Mitochondrial disorders: a proposal for consensus diagnostic criteria in infants and children", Neurology (2002) 59 (9) 1402-1405 también describe criterios de diagnóstico en lactantes y niños con enfermedades mitocondriales.

Una escala para monitorizar la progresión y el tratamiento de enfermedades mitocondriales en niños, comúnmente conocida como Newcastle Paediatric Mitochondrial Disease Scale (NPMDS), monitoriza los marcadores biofísicos de la progresión de la enfermedad. La escala se basa en cuatro dominios: función actual; participación específica del sistema; evaluación clínica actual; y calidad de vida, según lo descrito por C. Phoenix et al, "A scale to monitor progression and treatment of mitochondrial disease in children", Neuromuscular Disorders (2006) 16 814-820.

Mutaciones que causan aciduria metilmalónica

Varias mutaciones en genes implicados en el metabolismo están implicadas en aciduria metilmalónica. Estos genes incluyen MUT, MMAA, y MMAB. Un gen implicado en la aciduria isovalérica es IVD.

Dosificaciones

Los compuestos para uso de la invención pueden administrarse en diversas cantidades. Ejemplos de dosificaciones diarias que pueden usarse son una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 1,0 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 1,0 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 1,0 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 1,0 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 50 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 150 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal, o entre aproximadamente 250 mg/kg y aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal o aproximadamente 0,1, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 75, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 125, aproximadamente 150, aproximadamente 175, aproximadamente 200, aproximadamente 225, aproximadamente 250, aproximadamente 275, aproximadamente 300, aproximadamente 325, aproximadamente 350, aproximadamente 375, aproximadamente 400, aproximadamente 425, aproximadamente 450, aproximadamente 500, aproximadamente 550, aproximadamente 600, aproximadamente 650, aproximadamente 700, aproximadamente 750, aproximadamente 800, aproximadamente 850, aproximadamente 900, aproximadamente 950, o aproximadamente 1000 mg en total. El compuesto(s) pueden administrarse en una dosis diaria única, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Estas dosis pueden administrarse a largo plazo, por ejemplo, durante meses, años, o incluso durante toda la vida del paciente.

La dosis particular apropiada para un paciente específico se determina mediante la titulación de la dosis. Por ejemplo, los estudios en animales de administración de alfa-tocotrienol quinona han demostrado que en ratas, a 10 mg/kg, la biodisponibilidad es elevada (~90 %), $C_{m\acute{a}x} = 931$ ng/ml, $T_{m\acute{a}x} = 3,5$ h y $t_{1/2} = 3,5$ h. Hay menos de la proporcionalidad de la dosis ya que para un aumento en las dosis de 2,4:6:10:20 solo hay un aumento en las AUC de 1,5:2,8:4,0:6,7. Esta falta de proporcionalidad de la dosis puede deberse a una disminución de la absorción ya que no hay cambio en $t_{1/2}$ sobre el intervalo de dosis. La alfa-tocotrienol quinona probada en ratas era segura cuando se administraba agudamente hasta 2000 mg/kg. En perros en ayunas, a 10 mg/kg, la biodisponibilidad es baja (~16 %), $C_{m\acute{a}x} = 442$ ng/ml, $T_{m\acute{a}x} = 2,8$ h y $t_{1/2} = 7,6$ h.

Los perfiles plasmáticos de dosis única y dosis repetidas para alfa tocotrienol quinona se simularon usando una dosis ajustada para lograr una $C_{\text{máx}} < 10 \mu\text{M}$ y una $C_{\text{mín}} > 0,5 \mu\text{M}$. Suponiendo dosis diaria y cinética lineal, para un adulto de 70 kg, la dosis total debería ser de 379 mg (5,41 mg/kg) para lograr una $C_{24\text{h}}$ de 220,5 ng/ml (0,5 μM). La dosis se ajusta según corresponda, ya que muchos pacientes con aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica u otra aciduria orgánica son niños que pesan mucho menos de 70 kg.

La dosis inicial se puede calcular 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 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 2008). Según las directrices de ICH, las exposiciones previstas de la dosis inicial no deben superar 1/50° del NOAEL (Nivel de efecto no observado adverso) en las especies más sensibles en una base de mg/m^2 . Después de una dosis oral única de alfa-tocotrienol quinona, NOAEL se estableció en 500 mg/kg para la rata hembra, es decir, 3.000 mg/m^2 . Esta dosis sería equivalente a 81 mg/kg en un humano adulto. 1/50° 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 puede administrarse una vez, dos veces, o tres veces al día.

Agentes coadministrados

Aunque los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse como el único agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más agentes utilizados en el tratamiento o supresión de aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica. Agentes representativos útiles en combinación con los compuestos descritos en el presente documento para tratamiento o supresión de aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica u otra aciduria orgánica incluyen, pero no se limitan a, Coenzima Q, incluyendo coenzima Q10; idebenona; MitoQ; acetilcarnitina (como acetil-L-carnitina o acetil-DL-carnitina); palmitoilcarnitina (como palmitoil-L-carnitina o palmitoil-DL-carnitina); carnitina (como L-carnitina o DL-carnitina); quercetina; mangostán; acai; uridina; N-acetil cisteína (NAC); polifenoles, como resveratrol; vitamina A; vitamina C; luteína; betacaroteno; licopeno; glutatión; ácidos grasos, incluyendo ácidos grasos omega-3 como ácido α -linolénico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA); ácido lipoico y derivados del ácido lipoico; complejo de 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 conocida como vitamina B11 o vitamina M); Vitamina B12 (cobalaminas, como cianocobalamina); inositol; ácido 4-aminobenzoico; ácido folínico; vitamina E; otras vitaminas; y compuestos antioxidantes.

Los agentes coadministrados pueden administrarse simultáneamente con, antes de o después, la administración del compuesto primario destinado a tratar aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica.

Formulaciones y vías de administración

Los compuestos para uso de la invención pueden administrarse en cualquier forma adecuada que proporcione niveles suficientes de los compuestos en plasma y/o sistema nervioso central. Los compuestos pueden administrarse enteralmente, por vía oral, parenteral, sublingual, por inhalación (por ejemplo, como nebulizaciones o aerosoles), por vía rectal o tópica en formulaciones de dosificación unitaria que contienen portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, excipientes, adyuvantes y vehículos según se desee. Por ejemplo, los modos de administración adecuados incluyen oral, subcutánea, transdérmica, transmucosa, iontoforética, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intranasal (por ejemplo, a través de la mucosa nasal), subdural, rectal, gastrointestinal, y similares, y directamente a un órgano o tejido específico o afectado. Para administración al sistema nervioso central, administración espinal y epidural, o administración a ventrículos cerebrales, pueden usarse. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica, como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término parenteral, tal como se usa en el presente documento, incluye inyecciones subcutánea, la inyección intravenosa, inyección intraarterial, inyección intramuscular, inyección intraesternal, o técnicas de infusión. Los compuestos se mezclan con portadores farmacéuticamente aceptables, excipientes, adyuvantes y vehículos apropiados para la vía de administración deseada.

En determinadas realizaciones de la invención, especialmente aquellas realizaciones en donde se usa una formulación para inyección u otra administración parenteral que incluye las vías enumeradas en el presente documento, pero también incluyendo realizaciones utilizadas para administración oral, gástrico, gastrointestinal o entérica, las formulaciones y preparaciones utilizadas en la invención son estériles. Las formulaciones farmacéuticas estériles se combinan o fabrican según los estándares de esterilización de calidad farmacéutica (Capítulos 797, 1072 y 1211 de la Farmacopea de Estados Unidos; Código de Negocios y Profesiones de California 4127.7; 16 Código de Regulaciones de California 1751, 21 Código de Regulaciones Federales 211) conocido por los expertos en la materia.

La administración oral es ventajosa debido a su facilidad de implementación y cumplimiento del paciente (o cuidador). Sin embargo, los pacientes con aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica u otra aciduria orgánica pueden tener dificultades de alimentación. La introducción del medicamento por sonda de alimentación, jeringa de alimentación o

gastrostomía puede usarse para lograr la administración entérica. El compuesto activo (y, si estuvieran presentes, otros agentes coadministrados) puede administrarse enteralmente en aceite de sésamo, o cualquier otro vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para formulación para la administración mediante un tubo de alimentación, jeringa de alimentación, o gastrostomía.

El término "nutracéutico" se ha utilizado para referirse a cualquier sustancia que es un alimento o parte de un alimento y proporciona beneficios médicos o de salud, incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedades. Por tanto, las composiciones con la etiqueta "nutracéutico" pueden variar desde nutrientes aislados, suplementos dietéticos y dietas específicas para alimentos de diseño genéticamente modificados, productos a base de hierbas, y alimentos procesados como cereales, sopas y bebidas. En un sentido más técnico, el término se ha utilizado para referirse a un producto aislado o purificado de alimentos, y generalmente se vende en formas medicinales que normalmente no están asociadas con los alimentos y han demostrado tener un beneficio fisiológico o proporcionar protección contra enfermedades crónicas. En consecuencia, los compuestos descritos para uso en el presente documento también pueden administrarse como formulaciones nutracéuticas o nutricionales, con aditivos como excipientes nutracéuticamente o nutricionalmente aceptables, vehículos nutracéuticamente o nutricionalmente aceptables, y vehículos nutracéuticamente o nutricionalmente aceptables. Tales formulaciones a veces se denominan alimentos médicos. Los excipientes nutracéuticamente aceptables adecuados pueden incluir soluciones líquidas como una solución que comprende uno o más aceites derivados de vegetales, como aceite de sésamo, y/o uno o más aceites derivados de animales, y/o uno o más aceites derivados de pescado.

Los compuestos descritos para uso en el presente documento pueden administrarse en forma sólida, en forma líquida, en forma de aerosol, o en 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 pueden administrarse en formulaciones liposomales. Los compuestos también pueden administrarse como profármacos, donde el profármaco sufre transformación en el sujeto tratado a una forma que es terapéuticamente eficaz. En la técnica se conocen métodos adicionales de administración.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden formularse según métodos conocidos en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser 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 de cloruro de sodio isotónica. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para esta finalidad, puede usarse cualquier aceite fijo volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de los inyectables.

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

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones farmacéuticamente aceptables, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tal como agua. Dichas composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, ciclodextrinas y edulcorantes, aromatizantes y perfumantes. Alternativamente, el compuesto también puede administrarse en forma pura si fuera adecuado.

Los compuestos para uso en la presente invención también pueden administrarse en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas generalmente se derivan de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable adecuado para formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto para uso en la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes, y similares. Los lípidos preferentes son los fosfolípidos y fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. En la técnica se conocen métodos para formar liposomas. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y., p. 33 y siguientes (1976).

La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación individual puede variar dependiendo del paciente al que se administra el principio activo y el modo particular de administración. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la edad, peso corporal, zona corporal, índice de masa corporal (IMC), estado de salud general, sexo, y dieta del paciente; el tiempo de administración y la vía de administración utilizada; la tasa de excreción; la combinación de fármacos, si la

hubiera, se usa; y la progresión y la gravedad de la enfermedad en el paciente sometido a terapia. La dosis unitaria farmacéutica elegida generalmente se fabrica y administra para proporcionar una concentración final definida de fármaco en sangre, líquido cefalorraquídeo, tejidos cerebrales, tejidos de médula espinal, otros tejidos, otros órganos, u otra región específica del organismo.

Los compuestos para uso en la presente invención pueden administrarse en una dosis diaria única, o la dosis diaria total puede administrarse como dosis divididas dos, tres o cuatro veces al día.

Aunque los compuestos para uso en la presente invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más agentes utilizados en el tratamiento o supresión de trastornos.

Cuando se usan agentes activos adicionales en combinación con los compuestos para uso en la presente invención, los agentes activos adicionales pueden emplearse generalmente en cantidades terapéuticas como se indica en la 53ª edición de Physicians' Desk Reference (PDR) (1999), o en cantidades terapéuticamente útiles como las que conoce un experto en la materia, o según se determine empíricamente para cada paciente.

Los compuestos para uso en la presente invención y los otros principios terapéuticamente activos pueden administrarse a la dosis clínica máxima recomendada o a dosis más bajas. Los niveles de dosificación de los compuestos activos en las composiciones para uso en la presente invención pueden variarse para obtener una respuesta terapéutica deseada dependiendo de la vía de administración, gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente. Cuando se administra en combinación con otros agentes terapéuticos, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una composición única.

En una realización, la pureza de la preparación del compuesto, como una preparación de tocotrienol quinona, se mide antes de añadir cualquier vehículo o excipiente farmacéutico, o cualquier agente activo adicional. Por ejemplo, si la alfa-tocotrienol quinona se prepara según cualquiera de los métodos descritos en la Solicitud de Patente Internacional N.º PCT/US2009/062212 o la 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 añadir el vehículo(s) o excipiente(s) o agente(s) activo(s) adicional(es). La pureza de la tocotrienol quinona deseado, u otro compuesto, en peso, puede ser al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 %, o al menos aproximadamente el 99 %, antes de añadir cualquier vehículo o excipiente farmacéutico, o cualquier agente activo adicional. Estos mismos niveles numéricos de pureza también pueden usarse por fracción molar o por cualquier otra medida relativa (como peso/volumen).

En otra realización, la pureza de la preparación del compuesto, como una preparación de tocotrienol quinona, se mide como una fracción de la tocotrienol quinona deseada en relación con la cantidad total de tocotrienol quinonas y (si estuvieran 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 describirían como 50 % de alfa tocotrienol quinona en peso, independientemente de las cantidades de otros compuestos no tocotrienol o no tocotrienol quinona presentes en la preparación. Esta medida de pureza sería la misma ya sea que se mida antes o después de la adición de vehículos o excipientes farmacéuticos, o antes o después de la adición de cualquier agente activo no tocotrienol/no tocotrienol quinona. La pureza de la tocotrienol quinona deseado, u otro compuesto, en peso, puede ser al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos aproximadamente 99 %. Estos mismos niveles numéricos de pureza también pueden usarse por fracción molar o por cualquier otra medida relativa (como peso/volumen).

Aunque es preferente administrar compuestos que atraviesen la barrera hematoencefálica, los compuestos que no atraviesan la barrera hematoencefálica pueden administrarse al sistema nervioso central mediante administración espinal y epidural, o administración a ventrículos cerebrales. La alfa-tocotrienol quinona atraviesa la barrera hematoencefálica en ratones.

Kits

Pueden proporcionarse artículos de fabricación y kits que contienen materiales útiles para tratar aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica u otra aciduria orgánica. El artículo de fabricación comprende un recipiente con una etiqueta. Los envases adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, y tubos de ensayo. Los envases pueden formarse a partir de una diversidad de materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente contiene un compuesto seleccionado entre

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 entre 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 envase indica que la composición se usa para tratar aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica, y también puede indicar instrucciones de uso en el tratamiento.

Pueden proporcionarse kits que comprenden uno o más de un compuesto seleccionado entre 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 entre 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 comprende el recipiente descrito anteriormente, que contiene un compuesto seleccionado entre 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 entre 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 comprende el recipiente descrito anteriormente, que contiene un compuesto seleccionado entre 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 entre 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, como uno o más aceites derivados de vegetales, 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 entre 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 entre 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, donde el compuesto o composición se ha mezclado previamente con un vehículo para el compuesto o composición, como uno o más aceites derivados de vegetales, 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 el punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros vehículos, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas, y prospectos con instrucciones para realizar cualquiera de los métodos descritos en el presente documento para tratamiento de aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica.

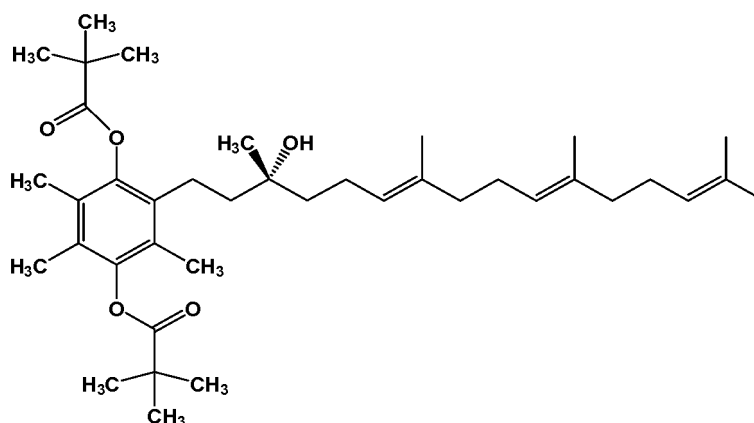
En otros aspectos, los kits pueden usarse para cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, incluyendo, por ejemplo, para tratar a un individuo con aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica.

Ejemplos

Ejemplo 1

Ensayo de línea celular de MMA e identificación inicial para compuesto eficaz

Alfa-tocotrienol quinona, su versión silenciosa redox (la hidroquinona correspondiente protegida con bis-Boc), y los controles de disolvente fueron probados por su capacidad para rescatar células de fibroblastos de MMA del paciente diagnosticado con MMA, cuando las células se estresaron mediante 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 Solicitud de Patente Internacional WO 2004/003565. Se determinaron y compararon las concentraciones de CE50 del compuesto de ensayo y su versión silenciosa redox. El siguiente compuesto, 2-((6E,10E)-3-hidroxi-3,7,11,15-tetrametilhexadeca-6,10,14-trienil)-3,5,6-trimetil-bis(t-butiloxycarbonil)benzeno-1,4-diol, la forma de hidroquinona protegida con bis-Boc de alfa-tocotrienol quinona, se usó como alfa tocotrienol quinona "redox-silenciosa", o α TTQ-RS.



DMEM (medio de Eagle modificado de Dulbecco) -Sin glucosa, sin piruvato-GIBCO®-Número de catálogo 11966-025 de Invitrogen. El suero de ternera fetal se obtuvo En PAA Laboratories. El factor de crecimiento básico de fibroblastos y el factor de crecimiento epidérmico se adquirieron en PeproTech. La mezcla de penicilina-estreptomicina-glutamina, L-butionina (S,R)-sulfoximine, e insulina de páncreas bovino se adquirieron en Sigma. La calceína AM se adquirió en Molecular Probes. El medio de cultivo celular se preparó combinando DMEM sin glucosa, penicilina 100 U/ml, estreptomicina 100 µg/ml, FBS al 10 % y piruvato 5 mM. Para aumentar el volumen hasta 500 ml se añadió MEM EBS. Una solución de BSO 10 mM se preparó disolviendo 444 mg de BSO en 200 ml de medio con posterior esterilización por filtración. Esta solución se diluyó adicionalmente a 250 µM en H₂O. Durante el transcurso de los experimentos, esta solución se almacenó a +4 °C. Las células se obtuvieron del paciente con MMA y se cultivaron en placas de cultivo tisular de 10 cm. Cada tres días, se dividieron en una proporción de 1:3.

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

Las muestras de ensayo se seleccionaron según el siguiente protocolo: Se inició un cultivo con fibroblastos de MMA a partir de 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 dividiéndolas cada tres días en una proporción de 1:3 hasta que se dispusieron nueve placas. Una vez confluentes, se cosecharon fibroblastos. Para 54 placas de microtitulación (96 pocillos-MTP) se resuspendieron un total de 14,3 millones de células (pase ocho) en 480 ml de medio, correspondiente a 100 µl de medio con 3.000 células/pocillo. Las células restantes se distribuyeron en placas de cultivo celular de 10 cm (500.000 células/placa) para propagación. Las placas se incubaron durante la noche a 37 °C en una atmósfera con 95 % de humedad y CO₂ al 5 % de para permitir la unión de las células a la placa de cultivo.

Se añadió medio MTP (243 µl) a un pocillo de la placa de microtitulación. Los compuestos de ensayo se descongelaron, 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 de 150 µM. Se hicieron diluciones en serie de la solución maestra. El periodo entre los pases de dilución única se mantuvo lo más corto posible (generalmente menos de 1 segundo).

Las placas se mantuvieron durante la noche en la incubadora de cultivo celular. Al día siguiente, se añadieron 10 µl de una solución de BSO 250 µM a los pocillos, dando como resultado una concentración final de BSO de 25 µM. Treinta horas después, se examinaron tres placas bajo un microscopio de contraste de fase para verificar que las células en el control al 0 % (pocillos E1-H1) estaban claramente muertas. El medio de todas las placas se desechó y el líquido restante se eliminó golpeando suavemente la placa invertida sobre una toalla de papel.

A continuación, se añadieron 100 µl de PBS que contenía Calceína AM 1,2 µM a cada pocillo. Las placas se incubaron durante 50-70 minutos a temperatura ambiente. Después de ese tiempo el PBS se descartó, la placa se golpeó suavemente sobre una toalla de papel y se leyó fluorescencia (longitudes de onda de excitación/emisión de 485 nm y 525 nm, respectivamente) en un lector de fluorescencia Gemini. Los datos se importaron a Microsoft Excel (EXCEL es una marca registrada de Microsoft Corporation para un programa de hoja de cálculo) y se utilizó para calcular la concentración de EC₅₀ para cada compuesto.

Los compuestos fueron probados tres veces, es decir, el experimento se realizó tres veces, el número de pase de las células aumenta en uno con cada repetición.

Los disolventes (DMSO, etanol, PBS) ni tuvieron un efecto perjudicial en la viabilidad de las células no tratadas con BSO ni tuvieron una influencia beneficiosa en los fibroblastos tratados con BSO incluso a la concentración más alta probada (1 %). Los compuestos no mostraron autofluorescencia. La viabilidad de los fibroblastos no tratados con BSO se estableció como 100 %, y la viabilidad de las células tratadas con BSO y compuesto se calculó en relación con este valor.

Los resultados del ensayo de viabilidad celular para las células MMA en presencia de alfa-tocotrienol quinona (α TTQ) y alfa-tocotrienol quinona silenciosa (α TTQ-RS) se muestran en Figura 1. La alfa-tocotrienol quinona protege las células con una DE_{50} de 23 nM, mientras que la alfa-tocotrienol quinona redox silenciosa es ineficaz para mantener la viabilidad celular de las células de fibroblastos del paciente con MMA.

5 Los hipervínculos desvelados en el presente documento a sitios en la World-Wide Web pueden activarse y seguirse sustituyendo la expresión "World-Wide-Web". por "www".

10 Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto nivel de detalle a modo de ilustración y ejemplo a efectos de claridad de comprensión, para los expertos en la materia es evidente que se practicarán ciertos cambios y modificaciones. Por tanto, la descripción y ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en tocotrienol quinonas y tocotrienol hidroquinonas para uso en un método para tratar o suprimir aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica, u otra aciduria orgánica en un individuo.
2. El compuesto de la reivindicación 1, para uso como se define en dicha reivindicación, en donde el compuesto es alfa-tocotrienol quinona.
3. El compuesto de la reivindicación 1, para uso como se define en dicha reivindicación, en donde el compuesto es alfa-tocotrienol hidroquinona.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso como se define en dichas reivindicaciones, para uso en un método de tratamiento de aciduria metilmalónica.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso como se define en dichas reivindicaciones, para uso en un método de tratamiento de aciduria metilmalónica, en donde el individuo tiene una o más mutaciones en el gen MUT.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso como se define en dichas reivindicaciones, para uso en un método de tratamiento de aciduria metilmalónica, en donde el individuo tiene una o más mutaciones en el gen MMAA.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso como se define en dichas reivindicaciones, para uso en un método de tratamiento de aciduria metilmalónica, en donde el individuo tiene una o más mutaciones en el gen MMAB.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso como se define en dichas reivindicaciones, para uso en un método de tratamiento de aciduria isovalérica, en donde el individuo tiene al menos una mutación en el gen IVD.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso como se define en dichas reivindicaciones, para uso en un método de tratamiento de una aciduria orgánica diferente a aciduria metilmalónica o aciduria isovalérica.
10. El compuesto de la reivindicación 1, para uso como se define en dicha reivindicación, en donde el compuesto se administra en forma de una preparación farmacéutica que contiene de 50 mg a 400 mg de alfa-tocotrienol quinona.
11. El compuesto de la reivindicación 10, para uso como se define en dicha reivindicación, en donde la alfa-tocotrienol quinona comprende al menos 80 % en peso del material presente en la preparación, excluyendo el peso de cualquier vehículo o excipiente farmacéutico añadido.
12. El compuesto de la reivindicación 10, para uso como se define en dicha reivindicación, para uso en un método de tratamiento de aciduria metilmalónica.
13. El compuesto de la reivindicación 10, para uso como se define en dicha reivindicación, para uso en un método de tratamiento de aciduria isovalérica u otra aciduria orgánica diferente a aciduria metilmalónica.
14. El compuesto de la reivindicación 10, para uso como se define en dicha reivindicación, (a) para uso en un método de tratamiento de aciduria metilmalónica, teniendo dicho individuo al menos una mutación en los genes MUT, MMAA, o MMAB; o (b) para uso en un método de tratamiento de aciduria isovalérica, teniendo dicho individuo al menos una mutación en el gen IVD.
15. El compuesto de la reivindicación 1, para uso como se define en dicha reivindicación, en donde el individuo tiene uno o más síntomas seleccionados del grupo que consiste en: encefalopatía progresiva, deshidratación, problemas de alimentación, retrasos del desarrollo, fallos de crecimiento, letargia, infecciones recurrentes por levadura, convulsiones, emesis, enfermedad renal, insuficiencia renal, pancreatitis, coma, anomalías cerebrales, dilatación ventricular, atrofia cortical, anomalía de la sustancia blanca periventricular, adelgazamiento del cuerpo calloso, anomalía de la sustancia blanca subcortical, atrofia cerebelosa, calcificación ganglionar basal, y retraso de mielinización.
16. El compuesto de la reivindicación 2, para uso como se define en dicha reivindicación, que es alfa-tocotrienol quinona con la configuración de tocotrienol de origen natural.
17. El compuesto de la reivindicación 1, para uso como se define en dicha reivindicación, en donde el compuesto se administra en forma de una formulación de dosificación unitaria que contiene de 50 mg a 500 mg de alfa tocotrienol quinona, en donde la pureza de la alfa tocotrienol quinona presente en la formulación comprende al menos 30 % en

peso de los tocotrienoles y tocotrienol quinonas presentes en la formulación.

- 5 18. El compuesto de la reivindicación 1, para uso como se define en dicha reivindicación, en donde el compuesto se administra en forma de una formulación de dosificación unitaria que contiene de 50 mg a 500 mg de alfa tocotrienol quinona, en donde la pureza de la alfa tocotrienol quinona presente en la formulación comprende al menos 30 % en peso del material presente en la formulación, excluyendo el peso de cualquier vehículo o excipientes farmacéuticos añadidos.
- 10 19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso como se define en dichas reivindicaciones, para uso en un método para suprimir aciduria metilmalónica.
- 15 20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso como se define en dichas reivindicaciones, para uso en un método para suprimir aciduria metilmalónica, en donde el individuo tiene una o más mutaciones en uno o más de los genes MUT, MMAA y MMAB.

Figura 1

Rescate de fibroblastos de paciente con MMA primaria
del estrés oxidativo

