

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 031126

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2018.11.30

(21) Номер заявки

201101575

(22) Дата подачи заявки

2010.04.27

(51) Int. Cl. A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 31/122 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ДОМИНАНТНОЙ АТРОФИИ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА
ТОКОТРИЕНОЛ-ХИНОНАМИ

(31) 61/214,795; 61/318,733

(32) 2009.04.28; 2010.03.29

(33) US

(43) 2012.04.30

(86) PCT/US2010/032624

(87) WO 2010/126911 2010.11.04

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БИОЭЛЕКТРОН ТЕКНОЛОДЖИ
КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:

Миллер Гай М. (US)

(74) Представитель:

Агуреев А.П. (RU)

(56) WO-A2-2006130775

US-A-5318993

HUDSON G. ET AL.: "Leber hereditary optic neuropathy", EXPERT OPINION ON MEDICAL DIAGNOSTICS, INFORMA HEALTHCARE, GB LNKD-, DOI:10.1517/17530059.2.7.789, vol. 2, no. 7, 1 July 2008 (2008-07-01), pages 789-799, XP009135062, ISSN: 1753-0059, *abstract, page 792; table 2, page 792, right-hand column, paragraph 2, page 793, left-hand column, paragraph 2, page 795

OLICHON A. ET AL.: "Mitochondrial dynamics and disease, OPA1" BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA. MOLECULAR CELL RESEARCH, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/J.BBAMCR.2006.04.003, vol. 1763, no. 5-6, 1 May 2006 (2006-05-01), pages 500-509, XP025034594, ISSN: 0167-4889 [retrieved on 2006-05-01] *abstract, page 502, right-hand column, paragraph 2, page 503, left-hand column, paragraph 3, page 503, right-hand column, paragraph 2, page 505, left-hand column, paragraph 1

US-A1-2005049227

US-A1-2005065099

US-A1-2005074447

(57) Изобретение относится к способам лечения доминантной атрофии зрительного нерва с применением токотриенол-хинонов и токотриенол-гидрохинонов для облегчения симптомов заболевания.

B1

031126

031126 B1

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Данная заявка приоритет предварительной заявки на патент США № 61/214795, зарегистрированной 28 апреля 2009, и №61/318733, зарегистрированной 29 марта 2010. Полное содержание этих заявок настоящим включено посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способу лечения наследственной оптической нейропатии Лебера (НОНЛ) и доминантной атрофии зрительного нерва (ДАЗН) токотриенол-хинонами (включая токотриенол-гидрохиноны), например, альфа-токотриенол-хиноном.

Предшествующий уровень техники

Доминантная атрофия зрительного нерва (ДАЗН) являются наиболее частыми моносимптоматическими наследственными оптическими нейропатиями, которые обычно ведут к дегенерации зрительного нерва и потере зрения.

Доминантная атрофия зрительного нерва (ДАЗН), известная как аутосомно-доминантная атрофия зрительного нерва типа Кьера, атрофия зрительного нерва Кьера, или аутосомно-доминантная атрофия зрительного нерва Кьера, характеризуется медленно прогрессирующей билатеральной потерей центрального зрения, начинающейся в детстве и развивающейся во взрослом возрасте. Заболевание впервые описано Д. Баттеном в 1886. Оно является заболеванием с аутосомным типом наследования, поражающим зрительные нервы, приводящим к снижению остроты зрения и к слепоте в детском возрасте. Заболевание обусловлено митохондриальной дисфункцией, вызывающей гибель волокон зрительного нерва.

ДАЗН приводит к существенному нарушению зрения примерно у половины пораженных индивидуумов, приводя к неспособности к управлению автомобилем, а у 13-46% приводит к слепоте. Преобладающим нарушением цветового зрения при ДАЗН является дисхроматопсия в области синего/желтого и красного/зеленого цвета. У пациентов с ДАЗН отмечается диффузная атрофия слоя ганглиозных клеток сетчатки, потеря миелина и фибрillлярный глиоз вдоль переднего зрительного пути до латерального коленчатого тела.

Потеря зрения при ДАЗН обусловлена потерей волокон зрительного нерва из-за митохондриальной дисфункции. Доминантная атрофия зрительного нерва связана с мутацией в гене OPA1. Описаны гены в шести других хромосомах, ответственные за развитие атрофии зрительного нерва: OPA2 (тип наследования неизвестен), OPA3 (доминантный тип), OPA4 (доминантный тип), OPA5 (доминантный тип), OPA6 (рецессивный тип) и OPA7 (доминантный тип). Доминантная атрофия зрительного нерва характеризуется генетической гетерогенностью, при которой одно заболевание может быть вызвано различными генетическими дефектами в различных локусах. Отмечено более 60 различных мутаций OPA1 гена, вызывающих ДАЗН.

Таким образом, имеется критическая и неудовлетворенная потребность в эффективных средствах лечения доминантной атрофии зрительного нерва.

Сущность изобретения

В одном воплощении изобретение обеспечивает способы лечения доминантной атрофии зрительного нерва с применением специфических соединений.

В другом воплощении изобретение обеспечивает способы лечения индивидуумов, страдающих доминантной атрофией зрительного нерва токотриенол-хинонами, включающие введение терапевтически эффективного количества одного или нескольких токотриенол-хинонов индивидууму, страдающему доминантной атрофией зрительного нерва.

В другом воплощении изобретение обеспечивает способы лечения индивидуума, страдающего доминантной атрофией зрительного нерва, альфа-токотриенол-хиноном, включающие введение терапевтически эффективного количества альфа-токотриенол-хинона индивидууму, страдающему доминантной атрофией зрительного нерва. В другом воплощении изобретение обеспечивает способы лечения индивидуума, страдающего доминантной атрофией зрительного нерва, бета-токотриенол-хиноном, включающие введение терапевтически эффективного количества бета-токотриенол-хинона индивидууму, страдающему доминантной атрофией зрительного нерва. В другом воплощении изобретение обеспечивает способы лечения индивидуума, страдающего доминантной атрофией зрительного нерва, гамма-токотриенол-хиноном, включающие введение терапевтически эффективного количества гамма-токотриенол-хинона индивидууму, страдающему доминантной атрофией зрительного нерва. В другом воплощении изобретение обеспечивает способы лечения индивидуума, страдающего доминантной атрофией зрительного нерва, дельта-токотриенол-хиноном, включающие введение терапевтически эффективного количества дельта-токотриенол-хинона индивидууму, страдающему доминантной атрофией зрительного нерва.

В другом воплощении изобретение обеспечивает способы лечения индивидуума, страдающего доминантной атрофией зрительного нерва, токотриенол-гидрохинонами, включающие введение терапевтически эффективных количеств одного или нескольких токотриенол-гидрохинонов индивидууму, страдающему доминантной атрофией зрительного нерва. В другом воплощении изобретение обеспечивает способы лечения индивидуума, страдающего доминантной атрофией зрительного нерва, альфа-токотриенол-гидрохиноном, включающие введение терапевтически эффективного количества альфа-токотриенол-гидрохинона индивидууму, страдающему доминантной атрофией зрительного нерва. В дру-

гом воплощении изобретение обеспечивает способы лечения индивидуума, страдающего доминантной атрофией зрительного нерва, бета-токотриенол-гидрохиноном, включающие введение терапевтически эффективного количества бета-токотриенол-гидрохинона индивидууму, страдающему доминантной атрофией зрительного нерва. В другом воплощении изобретение обеспечивает способы лечения индивидуума, страдающего доминантной атрофией зрительного нерва, гамма-токотриенол-гидрохиноном, включающие введение терапевтически эффективного количества гамма-токотриенол-гидрохинона индивидууму, страдающему доминантной атрофией зрительного нерва. В другом воплощении изобретение обеспечивает способы лечения индивидуума, страдающего доминантной атрофией зрительного нерва, дельта-токотриенол-гидрохиноном, включающие введение терапевтически эффективного количества дельта-токотриенол-гидрохинона индивидууму, страдающему доминантной атрофией зрительного нерва.

композиция, используемая для лечения индивидуума, включает альфа-токотриенол-хинон, где альфа-токотриенол-хинон составляет по меньшей мере 90 мас.% от материала, присутствующего в препарате, за исключением массы каких-либо добавленных фармацевтических носителей или наполнителей. В другом воплощении фармацевтическая композиция, используемая для лечения индивидуума, включает альфа-токотриенол-хинон, где альфа-токотриенол-хинон составляет по меньшей мере 95 мас.% от материала, присутствующего в препарате, за исключением массы каких-либо добавленных фармацевтических носителей или наполнителей. В другом воплощении фармацевтическая композиция, используемая для лечения индивидуума, включает альфа-токотриенол-хинон, где альфа-токотриенол-хинон составляет по меньшей мере 98 мас.% от материала, присутствующего в препарате, за исключением массы каких-либо добавленных фармацевтических носителей или наполнителей. В другом воплощении фармацевтическая композиция, используемая для лечения индивидуума, включает альфа-токотриенол-хинон, где альфа-токотриенол-хинон составляет по меньшей мере 99 мас.% от материала, присутствующего в препарате, за исключением массы каких-либо добавленных фармацевтических носителей или наполнителей.

В другом воплощении фармацевтический препарат содержит достаточное количество альфатокотриенол-хинона для обеспечения терапевтического уровня соединения, по меньшей мере, в сетчатке или системе зрительного нерва, при введении пациенту, страдающему ДАЗН.

В одном воплощении изобретение обеспечивает рецептуры лекарственных форм, содержащие примерно от 50 до 500 мг альфа-токотриенол-хинона, где чистота альфа-токотриенол-хинона, присутствующего в рецептуре, составляет по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 98% или по меньшей мере 99% от массы токотриенолов и токотриенол-хинонов, присутствующих в препарате. Рецептуры лекарственной формы можно применять для лечения индивидуумов, страдающих доминантной атрофией зрительного нерва.

В одном воплощении изобретение обеспечивает рецептуры лекарственных форм, содержащие примерно от 50 до 500 мг альфа-токотриенол-хинона, где чистота альфа-токотриенол-хинона, присутствующего в рецептуре, составляет по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 98% или по меньшей мере 99% от материала, присутствующего в препарате, за исключением массы каких-либо добавленных фармацевтических носителей или наполнителей. Рецептуры лекарственной формы можно применять для лечения индивидуумов, страдающих доминантной атрофией зрительного нерва.

Любые из воплощений фармацевтических композиций, фармацевтических рецептур и рецептур лекарственных форм альфа-токотриенол-хинона можно применять для лечения индивидуума, страдающего доминантной атрофией зрительного нерва, такого как индивидуум с атрофией зрительного нерва, имеющий мутацию, по меньшей мере, в одном из ОРА генов OPA1, OPA2, OPA3, OPA4, OPA5, OPA6 или OPA7; в частности индивидуума, имеющего мутацию в гене OPA1.

гом воплощении фармацевтическая композиция, используемая для лечения индивидуума, включает бета-токотриенол-хинон, где бета-токотриенол-хинон составляет по меньшей мере 98 мас.% от токотриенолов и токотриенол-хинонов, присутствующих в препарате. В другом воплощении фармацевтическая композиция, используемая для лечения индивидуума, включает бета-токотриенол-хинон, где бета-токотриенол-хинон составляет по меньшей мере 99 мас.% от токотриенолов и токотриенол-хинонов, присутствующих в препарате.

В одном воплощении изобретение обеспечивает рецептуры лекарственных форм, содержащие примерно от 50 до 500 мг бета-токотриенол-хинона, где чистота бета-токотриенол-хинона, присутствующего в рецептуре, составляет по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 98% или по меньшей мере 99% от массы токотриенолов и токотриенол-хинонов, присутствующих в препарате. Рецептуры лекарственной формы можно применять для лечения индивидуумов, страдающих доминантной атрофией зрительного нерва.

В одном воплощении изобретение обеспечивает рецептуры лекарственных форм, содержащие примерно от 50 до 500 мг бета-токотриенол-хинона, где чистота бета-токотриенол-хинона, присутствующего в рецептуре, составляет по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 98% или по меньшей мере 99% от материала, присутствующего в препарате, за исключением массы каких-либо добавленных фармацевтических носителей или наполнителей. Рецептуры лекарственной формы можно применять для лечения индивидуумов, страдающих доминантной атрофией зрительного нерва.

Любые из воплощений фармацевтических композиций, фармацевтических рецептур и рецептур лекарственных форм бета-токотриенол-хинона можно применять для лечения индивидуума, страдающего

доминантной атрофией зрительного нерва, такого как индивидуум с атрофией зрительного нерва, имеющий мутацию, по меньшей мере, в одном из ОРА генов OPA1, OPA2, OPA3, OPA4, OPA5, OPA6 или OPA7; в частности индивидуума, имеющего мутацию в гене OPA1.

ла, присутствующего в препарате, за исключением массы каких-либо добавленных фармацевтических носителей или наполнителей. В другом воплощении фармацевтическая композиция, используемая для лечения индивидуума, включает гамма-токотриенол-хинон, где гамма-токотриенол-хинон составляет по меньшей мере 98 мас.% от материала, присутствующего в препарате, за исключением массы каких-либо добавленных фармацевтических носителей или наполнителей. В другом воплощении фармацевтическая композиция, используемая для лечения индивидуума, включает гамма-токотриенол-хинон, где гамма-токотриенол-хинон составляет по меньшей мере 99 мас.% от материала, присутствующего в препарате, за исключением массы каких-либо добавленных фармацевтических носителей или наполнителей.

В одном воплощении изобретение обеспечивает рецептуры лекарственных форм, содержащие примерно от 50 до 500 мг гамма-токотриенол-хиона, где чистота гамма-токотриенол-хиона, присутствующего в рецептуре, составляет по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 98% или по меньшей мере 99% от массы токотриенолов и токотриенол-хиона, присутствующих в препарате. Рецептуры лекарственной формы можно применять для лечения индивидуумов, страдающих доминантной атрофией зрительного нерва.

В одном воплощении изобретение обеспечивает рецептуры лекарственных форм, содержащие примерно от 50 до 500 мг гамма-токотриенол-хиона, где чистота гамма-токотриенол-хиона, присутствующего в рецептуре, составляет по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 98% или по меньшей мере 99% от материала, присутствующего в препарате, за исключением массы каких-либо добавленных фармацевтических носителей или наполнителей. Рецептуры лекарственной формы можно применять для лечения индивидуумов, страдающих доминантной атрофией зрительного нерва.

Любые из воплощений фармацевтических композиций, фармацевтических рецептур и рецептур лекарственных форм гамма-токотриенол-хинона можно применять для лечения индивидуума, страдающего доминантной атрофией зрительного нерва, такого как индивидуум с атрофией зрительного нерва, имеющий мутацию по меньшей мере в одном из ОРА генов OPA1, OPA2, OPA3, OPA4, OPA5, OPA6 или OPA7; в частности индивидуума, имеющего мутацию в гене OPA1.

В одном вспомогательном фармацевтическом компоненте, используемом для лечения индивидуума, включает дельта-токотриенол-хинон, где дельта-токотриенол-хинон составляет по меньшей мере 30

мас.% от материала, присутствующего в препарате, за исключением массы каких-либо добавленных фармацевтических носителей или наполнителей. В другом воплощении фармацевтическая композиция, используемая для лечения индивидуума, включает дельта-токотриенол-хинон, где дельта-токотриенол-хинон составляет по меньшей мере 40 мас.% от материала, присутствующего в препарате, за исключением массы каких-либо добавленных фармацевтических носителей или наполнителей. В другом воплощении фармацевтическая композиция, используемая для лечения индивидуума, включает дельта-токотриенол-хинон, где дельта-токотриенол-хинон составляет по меньшей мере 50 мас.% от материала, присутствующего в препарате, за исключением массы каких-либо добавленных фармацевтических носителей или наполнителей. В другом воплощении фармацевтическая композиция, используемая для лечения индивидуума, включает дельта-токотриенол-хинон, где дельта-токотриенол-хинон составляет по меньшей мере 60 мас.% от материала, присутствующего в препарате, за исключением массы каких-либо добавленных фармацевтических носителей или наполнителей. В другом воплощении фармацевтическая композиция, используемая для лечения индивидуума, включает дельта-токотриенол-хинон, где дельта-токотриенол-хинон составляет по меньшей мере 70 мас.% от материала, присутствующего в препарате, за исключением массы каких-либо добавленных фармацевтических носителей или наполнителей. В другом воплощении фармацевтическая композиция, используемая для лечения индивидуума, включает дельта-токотриенол-хинон, где дельта-токотриенол-хинон составляет по меньшей мере 80 мас.% от материала, присутствующего в препарате, за исключением массы каких-либо добавленных фармацевтических носителей или наполнителей. В другом воплощении фармацевтическая композиция, используемая для лечения индивидуума, включает дельта-токотриенол-хинон, где дельта-токотриенол-хинон составляет по меньшей мере 90 мас.% от материала, присутствующего в препарате, за исключением массы каких-либо добавленных фармацевтических носителей или наполнителей. В другом воплощении фармацевтическая композиция, используемая для лечения индивидуума, включает дельта-токотриенол-хинон, где дельта-токотриенол-хинон составляет по меньшей мере 95 мас.% от материала, присутствующего в препарате, за исключением массы каких-либо добавленных фармацевтических носителей или наполнителей. В другом воплощении фармацевтическая композиция, используемая для лечения индивидуума, включает дельта-токотриенол-хинон, где дельта-токотриенол-хинон составляет по меньшей мере 98 мас.% от материала, присутствующего в препарате, за исключением массы каких-либо добавленных фармацевтических носителей или наполнителей. В другом воплощении фармацевтическая композиция, используемая для лечения индивидуума, включает дельта-токотриенол-хинон, где дельта-токотриенол-хинон составляет по меньшей мере 99 мас.% от материала, присутствующего в препарате, за исключением массы каких-либо добавленных фармацевтических носителей или наполнителей.

В одном воплощении изобретение обеспечивает рецептуры лекарственных форм, содержащие примерно от 50 до 500 мг дельта-токотриенол-хинона, где чистота дельта-токотриенол-хинона, присутствующего в рецептуре, составляет по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 98% или по меньшей мере 99% от массы токотриенолов и токотриенол-хинонов, присутствующих в препарате. Рецептуры лекарственной формы можно применять для лечения индивидуумов, страдающих доминантной атрофией зрительного нерва.

В одном воплощении изобретение обеспечивает рецептуры лекарственных форм, содержащие примерно от 50 мг до 500 мг дельта-токотриенол-хинона, где чистота дельта-токотриенол-хинона, присутствующего в рецептуре, составляет, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 98% или по меньшей мере 99% от материала, присутствующего в препарате, за исключением массы каких-либо добавленных фармацевтических носителей или наполнителей. Рецептуры лекарственной формы можно применять для лечения индивидуумов, страдающих доминантной атрофией зрительного нерва.

Любые из воплощений фармацевтических композиций, фармацевтических рецептур и рецептур лекарственных форм дельта-токотриенол-хинона можно применять для лечения индивидуума, страдающего доминантной атрофией зрительного нерва, такого как индивидуум с атрофией зрительного нерва, имеющий мутацию по меньшей мере в одном из ОРА генов ОРА1, ОРА2, ОРА3, ОРА4, ОРА5, ОРА6 или ОРА7; в частности индивидуума имеющего мутацию в гене ОРА1.

В одном воплощении индивидуум, страдающий ДАЗН, имеет один или несколько симптомов, выбранных из группы, состоящей из: потери остроты зрения, потери центрального зрения, нарушения цветового зрения, центроцекальной скотомы, бледности диска зрительного нерва в височной части, циркумпапиллярной телеангиектатической микроангиопатии, снижения реакции зрачков на свет, набухания слоя нервных волокон сетчатки вокруг диска (псевдоэдемы), или атрофии зрительного нерва.

В одном воплощении применение терапевтически эффективного количества одного или нескольких веществ из альфа-токотриенол-хинона, альфа-токотриенол-гидрохинона, бета-токотриенол-хинона, бета-токотриенол-гидрохинона, гамма-токотриенол-хинона, гамма-токотриенол-гидрохинона, дельта-токотриенол-хинона, или дельта-токотриенол-гидрохинона, такого как терапевтически эффективное количество альфа-токотриенол-хинона, у индивидуума, страдающего НОНЛ, облегчает один или несколько симптомов, выбранных из группы, состоящей из: потери остроты зрения, потери центрального зрения, нарушения цветового зрения, центроцекальной скотомы, бледности диска зрительного нерва в височной части, циркумпапиллярной телангиектатической микроангиопатии, набухания слоя нервных волокон сетчатки вокруг диска (псевдодемы), или атрофии зрительного нерва.

В одном воплощении применение терапевтически эффективного количества одного или нескольких веществ из альфа-токотриенол-хинона, альфа-токотриенол-гидрохинона, бета-токотриенол-хинона, бета-токотриенол-гидрохинона, гамма-токотриенол-хинона, гамма-токотриенол-гидрохинона, дельта-токотриенол-хинона, или дельта-токотриенол-гидрохинона, такого как терапевтически эффективное количество альфа-токотриенол-хинона, у индивидуума, страдающего ДАЗН, облегчает один или несколько симптомов, выбранных из группы, состоящей из потери остроты зрения, потери центрального зрения, нарушения цветового зрения, центроцекальной скотомы, бледности диска зрительного нерва в височной части, циркумпапиллярной телангиектатической микроангиопатии, набухания слоя нервных волокон сетчатки вокруг диска (псевдодемы), или атрофии зрительного нерва.

В одном воплощении соединение, применяемое для лечения, способно остановить прогрессирование: потери остроты зрения, потери центрального зрения, нарушения цветового зрения, центроцекальной скотомы, бледности диска зрительного нерва в височной части, циркумпапиллярной телангиектатической микроангиопатии, набухания слоя нервных волокон сетчатки вокруг диска (псевдодемы), или атрофии зрительного нерва.

В одном воплощении соединение, применяемое для лечения, останавливает прогрессирование нарушения остроты зрения. В другом воплощении соединение, применяемое в лечении, останавливает прогрессирование потери цветового зрения.

В одном воплощении соединение, применяемое для лечения, улучшает остроту зрения от уровня ниже 20/400, или ниже примерно 20/400, до 20/100, примерно до 20/10, или выше чем 20/100. В другом воплощении соединение, применяемое для лечения, улучшает цветовое зрение.

В одном воплощении соединение, используемое для лечения, применяют у пациента в таком количестве, что концентрация соединения в плазме пациента составляет примерно от 1 до 5000 нг/мл. В одном воплощении соединение, используемое для лечения, применяют у пациента в таком количестве, что концентрация соединения в плазме пациента составляет примерно от 10 до 2000 нг/мл. В одном воплощении соединение, используемое для лечения, применяют у пациента в таком количестве, что концентрация соединения в плазме пациента составляет примерно от 10 до 1000 нг/мл. В одном воплощении соединение, используемое для лечения, применяют у пациента в таком количестве, что концентрация соединения в плазме пациента составляет примерно от 10 до 500 нг/мл. В одном воплощении соединение, используемое для лечения, применяют у пациента в таком количестве, что концентрация соединения в плазме пациента составляет примерно от 10 до 250 нг/мл. В одном воплощении соединение, используемое для лечения, применяют у пациента в таком количестве, что концентрация соединения в плазме пациента составляет примерно от 10 до 150 нг/мл. В одном воплощении соединение, используемое для лечения, применяют у пациента в таком количестве, что концентрация соединения в плазме пациента составляет примерно от 10 до 100 нг/мл. В одном воплощении соединение, используемое для лечения, применяют у пациента в таком количестве, что концентрация соединения в плазме пациента составляет примерно 50 нг/мл.

В одном воплощении соединение для применения в лечении ДАЗН выбрано из группы, состоящей из альфа-токотриенол-хинона, бета-токотриенол-хинона, гамма-токотриенол-хинона, дельта-токотриенол-хинона, альфа-токотриенол-гидрохинона, бета-токотриенол-гидрохинона, гамма-токотриенол-гидрохинона, и любой комбинации двух или более из вышеуказанных соединений, и включено в рецептуру фармацевтического препарата, пригодного для применения через зонд для искусственного кормления, шприц или посредством гастростомии. В другом воплощении соединение для применения в лечении ДАЗН выбрано из группы, состоящей из альфа-токотриенол-хинона, бета-токотриенол-хинона, гамма-токотриенол-хинона, дельта-токотриенол-хинона, альфа-токотриенол-гидрохинона, бета-токотриенол-гидрохинона, гамма-токотриенол-гидрохинона, и дельта-токотриенол-гидрохинона, или любой комбинации двух или более из вышеуказанных соединений, и включено в рецептуру фармацевтического препарата, содержащего одно или несколько масел растительного происхождения, таких как кунжутное масло, и/или одно или несколько масел животного происхождения, и/или один или несколько рыбьих жиров. В другом воплощении соединение для применения в лечении ДАЗН является альфа-токотриенол-хиноном, бета-токотриенол-хиноном, гамма-токотриенол-хиноном, дельта-токотриенол-хиноном, альфа-токотриенол-гидрохиноном, бета-токотриенол-гидрохиноном, гамма-токотриенол-гидрохиноном, и дельта-токотриенол-гидрохиноном, или любой комбинацией двух или более из вышеуказанных соединений, и включено в рецептуру фарма-

цевического препарата, содержащего одно или несколько масел растительного происхождения, таких как кунжутное масло, и/или одно или несколько масел животного происхождения, и/или один или несколько рыбьих жиров, где фармацевтический препарат пригоден для перорального применения.

В некоторых воплощениях изобретение относится к офтальмологическим рецептограм для местного, периокулярного или интраокулярного применения, включающим офтальмологически эффективное количество альфа-токотриенол-хинона.

В некоторых воплощениях офтальмологические рецептуры в соответствии с настоящим изобретением применяют местно в виде глазных капель. В других воплощениях офтальмологические рецептуры в соответствии с настоящим изобретением применяют в качестве раствора для промывания. В других воплощениях офтальмологические рецептуры в соответствии с настоящим изобретением применяют периокулярно. В других воплощениях офтальмологические рецептуры в соответствии с настоящим изобретением применяют интраокулярно.

В другом аспекте изобретение относится к офтальмологической рецептуре для местного применения, благоприятной для пациентов, страдающих или подверженных риску офтальмологических заболеваний или потери зрения в результате ДАЗН, где указанная рецептура включает офтальмологически эффективное количество одного или нескольких агентов, выбранных из группы, состоящей из альфа-токотриенол-хинона, бета-токотриенол-хинона, гамма-токотриенол-хинона, и дельта-токотриенол-хинона, или их смесей, в офтальмологически пригодном растворителе.

В другом воплощении изобретение относится к местному, периокулярному или интраокулярному применению рецептуры, содержащей альфа-токотриенол-хинон, для профилактики, снижения, облегчения или лечения ДАЗН у индивидуумов, нуждающихся в таком лечении. В другом воплощении изобретение относится к местному, периокулярному или интраокулярному применению рецептуры, включающей бета-токотриенол-хинон, для профилактики, снижения, облегчения или лечения ДАЗН у индивидуумов, нуждающихся в таком лечении. В другом воплощении изобретение относится к местному, периокулярному или интраокулярному применению рецептуры, включающей гамма-токотриенол-хинон, для профилактики, снижения, облегчения или лечения НОНЛ или ДАЗН у индивидуумов, нуждающихся в таком лечении. В другом воплощении изобретение относится к местному, периокулярному или интраокулярному применению рецептуры, включающей дельта-токотриенол-хинон, для профилактики, снижения, облегчения или лечения НОНЛ или ДАЗН у индивидуумов, нуждающихся в таком лечении.

В другом воплощении изобретение относится к офтальмологической рецептуре для местного применения, содержащей токотриенол-хинон, благоприятной для защиты, уменьшения, улучшения или лечения офтальмологического расстройства, связанного с заболеванием доминантной атрофии зрительного нерва (ДАЗН).

Для всех соединений и способов, описанных здесь, в которых применяется токотриенол-хинон, может также быть выбрана восстановленная форма хинона (гидрохинон, 1,4-бензодиол) при необходимости. Подобным образом, при необходимости может быть выбрана окисленная (хиноновая) форма.

Для всех соединений и способов, описанных здесь, изобретение также охватывает применение для лечения раскрытых соединений и способов. Изобретение также охватывает применение соединений, описанных здесь, для приготовления медикамента, используемого для лечения доминантной атрофии зрительного нерва.

Настоящее изобретение включает множество аспектов, характеристики и воплощений, где такие многочисленные аспекты, характеристики и воплощения могут быть объединены и представлены любым подходящим образом. Эти и другие аспекты, характеристики и воплощения настоящего изобретения станут лучше понятными со ссылкой на оставшуюся часть данной заявки, включая последующее подробное описание. Кроме того, далее приведены различные источники для более подробного описания композиций и/или способов; все такие источники включены посредством ссылки во всей полноте.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показан график, демонстрирующий жизнеспособность клеток с мутацией НОНЛ, полученных из хранилища клеток Coriell (Кемден, Нью-Йорк, № хранилища GM03858), в присутствии альфа-токотриенол-хинона (α -TTX). Альфа-токотриенол-хинон отображен в виде EC₅₀ 12 нМ.

На фиг. 2 показаны два графика, демонстрирующих остроту зрения правого глаза и левого глаза пациентки (A) с НОНЛ 11778 мутацией, в ответ на лечение альфа-токотриенол-хиноном (α -TTX). Пациентка (A) также страдает ретинопатией левого глаза. Лечение альфа-токотриенол-хиноном улучшило остроту зрения правого глаза от 20/400 до 20/200. Острота зрения левого глаза, пораженного ретинопатией, также слегка улучшилась.

На фиг. 3 показано два графика, демонстрирующих результаты теста цветового зрения Ишихары, проведенного с применением 8 таблиц. Цветовое зрение обоих глаз пациентки (A) не ухудшалось по сравнению с базовым уровнем.

На фиг. 4 показано поле зрения пациентки (A). Левый глаз, пораженный ретинопатией, нельзя оценить. Существенное улучшение поля зрения левого глаза показано на 30 сутки после лечения альфа-токотриенол-хиноном (α -TTX).

На фиг. 5 показано снижение толщины сетчатки глаз у пациентки (А) по результатам анализа с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) на 5 сутки после лечения альфа-токотриенол-хиноном (α -TTX).

На фиг. 6 показано два графика, демонстрирующие остроту зрения правого глаза и левого глаза пациента (В) с НОНЛ 11778 мутацией, в ответ на лечение альфа-токотриенол-хиноном (α -TTX). Отмечено улучшение на обоих глазах.

На фиг. 7 показано два графика, демонстрирующие результаты теста цветового зрения Ишихары, выполненного с 8 таблицами. Цветовое зрение левого глаза пациента (В) улучшилось до нормального, соответствующего уровню правого глаза до лечения.

На фиг. 8 показано поле зрения обоих глаз пациента (В). Отмечено некоторое улучшение для обоих глаз на 41 сутки после лечения альфа-токотриенол-хиноном (α -TTX).

На фиг. 9 снижение толщины сетчатки глаз у пациента (В) по результатам анализа с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) на 5 сутки после лечения альфа-токотриенол-хиноном (α -TTX).

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способу лечения наследственной оптической нейропатии Лебера (НОНЛ) или доминантной атрофии зрительного нерва, с помощью специфических соединений.

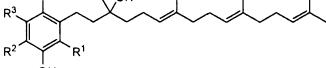
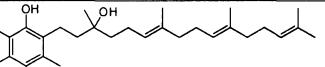
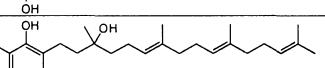
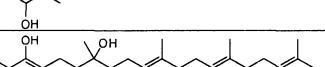
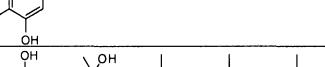
В одном аспекте для использования в лечении рассматриваются токотриенол-хиноны, включая альфа-токотриенол-хинон, бета-токотриенол-хинон, гамма-токотриенол-хинон, и дельта-токотриенол-хинон. В другом аспекте для использования в лечении рассматривается альфа-токотриенол-хинон. Структуры токотриенол-хинонов приведены в табл. 1 ниже. В одном воплощении изобретения применяются токотриенол-хиноны с натуральной конфигурацией токотриенола, но другие стереоизомеры и/или смеси стереоизомеров в любом отношении, такие как рацемические смеси, также могут применяться в соответствии с изобретением.

Токотриенол-хиноны можно применять в окисленной форме, как показано в табл. 1, или их можно применять в восстановленной форме, как показано в табл. 2. Хиноновая (циклогексадиендионовая) форма и гидрохиноновая (бензодиоловая) форма легко подвергаются взаимному преобразованию с подходящими реагентами. Хинон можно обработать двухфазной смесью эфирного растворителя с основным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (Vogel A.I. et al. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5th Edition, Prentice Hall: New York, 1996; Section 9.6.14 Quinones, "Reduction to the Hydroquinone"). Стандартная обработка при отсутствии кислорода обеспечивает необходимый гидрохинон. Гидрохиноновая форма может быть окислена до хиноновой формы окислительными агентами, такими как церий-аммоний нитрат (CAN) или хлорид трехвалентного железа. Хиноновая и гидрохиноновая формы также легко подвергаются электрохимическому взаимопревращению, как хорошо известно в данной области техники. См., например, Section 33.4, Streitweiser & Heathcock, Introduction to Organic Chemistry, New York: Macmillan, 1976.

Таблица 1. Токотриенол-хиноны

		R ¹	R ²	R ³
Альфа-токотриенол-хинон		метил	метил	метил
Бета-токотриенол-хинон		метил	Н	метил
Гамма-токотриенол-хинон		Н	метил	метил
Дельта-токотриенол-хинон		Н	Н	метил

Таблица 2. Токотриенол-гидрохиноны

		R ¹	R ²	R ³
Альфа-токотриенол-гидрохинон		метил	метил	метил
Бета-токотриенол-гидрохинон		метил	H	метил
Гамма-токотриенол-гидрохинон		H	метил	метил
Дельта-токотриенол-гидрохинон		H	H	метил

Под "индивидуумом", "субъектом" или "пациентом" подразумевается млекопитающее, предпочтительно человек.

"Лечение" заболевания с применением соединений и способов, обсуждаемых здесь, определяется как применение одного ли нескольких соединений, обсуждаемых здесь, с дополнительными терапевтическими агентами или без них, для снижения или устранения заболевания или одного или нескольких симптомов заболевания, или для замедления прогрессирования заболевания, или одного или нескольких симптомов заболевания, или для снижения тяжести заболевания или одного или нескольких симптомов заболевания. "Подавление" заболевания с помощью соединений и способов, обсуждаемых здесь, определяется как применение одного или нескольких соединений, обсуждаемых здесь, с дополнительными терапевтическими агентами или без них, для подавления клинических проявлений заболевания, или для подавления проявления неблагоприятных симптомов заболевания. Различие между лечением и подавлением состоит в том, что лечение производится после проявления неблагоприятных симптомов заболевания у субъекта, а подавление производится до проявления неблагоприятных симптомов заболевания у субъекта. Подавление может быть частичным, по существу полным или полным.

Поскольку НОНЛ и ДАЗН обусловлены мутацией генов, генетический скрининг можно применять для идентификации пациентов, подверженных риску заболевания. НОНЛ может возникать в результате мутаций в Комплексе I митохондриальной респираторной цепи. Соединения и способы, раскрытые здесь, можно применять для лечения асимптоматических пациентов с мутациями в Комплексе I, подверженных риску развития клинических симптомов заболевания, с целью подавления проявления каких-либо неблагоприятных симптомов или смягчения тяжести развивающихся симптомов. Соединения и способы, раскрытые здесь, можно применять для лечения пациентов с симптомами заболевания, имеющих мутации в Комплексе I, включая без ограничения точечные мутации 11778G>A, 3460 G>A, или 14484T>C, с целью лечения заболевания.

Соединения и способы, раскрытые здесь, можно применять для лечения асимптоматических пациентов с мутациями в ОРА генах, таких как ОРА1, ОРА2, ОРА3, ОРА4, ОРА5, ОРА6 или ОРА7, подверженных риску развития клинических симптомов заболевания глаз, с целью подавления проявления каких-либо неблагоприятных симптомов или смягчения тяжести развивающихся симптомов. Соединения и способы, раскрытые здесь, можно применять для лечения пациентов с симптомами заболевания, имеющих мутации в генах ОРА, таких как ОРА1, ОРА2, ОРА3, ОРА4, ОРА5, ОРА6 или ОРА7. Соединения и способы, раскрытые здесь, можно применять для лечения пациентов с симптомами заболевания, имеющих мутации в гене ОРА1.

"Терапевтическое применение" соединений, обсуждаемых здесь, определяется как применение одного или нескольких соединений, обсуждаемых здесь, для лечения или подавления заболевания, как обсуждалось выше. "Терапевтически эффективное количество" соединения является количеством соединения, которое при применении у субъекта является достаточным для снижения или устраниния заболевания или одного или нескольких симптомов заболевания, или для замедления прогрессирования заболевания или одного или нескольких симптомов заболевания, или для снижения тяжести заболевания или одного или нескольких симптомов заболевания, или для подавления клинических проявлений заболевания, или для подавления проявления неблагоприятных симптомов заболевания. Терапевтически эффективное количество может быть достигнуто за одно или несколько применений.

В то время как соединения, описанные здесь, могут существовать и применяться в качестве нейтрального соединения, описание предназначается для охвата всех солей соединений, описанных здесь, а также способов применения таких солей соединений. В одном воплощении соли соединений включают фармацевтически пригодные соли. Фармацевтически пригодные соли являются такими солями, которые можно применять в качестве лекарственных или фармацевтических средств у людей и/или животных, и

которые при применении сохраняют, по меньшей мере, часть биологической активности свободного соединения (нейтрального соединения или соединения с несоленой форме). Необходимую соль основного соединения можно приготовить с помощью способов, известных специалистам в данной области техники, путем обработки соединения кислотой. Примеры неорганических кислот включают без ограничения соляную кислоту, бромоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Примеры органических кислот включают без ограничения муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, виннокаменную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, сульфоновые кислоты, и салициловую кислоту. Можно также приготовить соли основных соединений с аминокислотами, такими как соли аспарагиновой кислоты и глутаминовой кислоты. Необходимую соль кислого соединения можно также приготовить с помощью способов, известных специалистам в данной области техники, путем обработки соединения основанием. Примеры неорганических солей кислых соединений включают без ограничения соли щелочных металлов и соли щелочно-земельных металлов, такие как соли натрия, соли калия, соли магния, и соли кальция; соли аммония; и соли алюминия. Примеры органических солей кислых соединений включают без ограничения соли проксина, дифениламина, N-этилпиридина, N,N-дифенилэтилендиамина, и триэтиламина. Можно также приготовить соли кислых соединений с аминокислотами, такие как соли лизина.

Описание соединений также включает все стереоизомеры соединений, включая диастереомеры и энантиомеры, и смеси стереоизомеров в любом отношении, включая без ограничения рацемические смеси. Если для структуры не указывается недвусмысленно стереохимия, то подразумевается, что структура охватывает все возможные стереоизомеры указанного соединения. Если стереохимия недвусмысленно указана для одной части или частей молекулы, но не для другой части или частей молекулы, подразумевается, что структура охватывает все возможные стереоизомеры для части или частей, где недвусмысленно указана стереохимия.

Соединения можно применять в форме пролекарства. Пролекарства являются производными соединений, которые сами по себе являются относительно неактивными, но превращаются в активное соединение при введении субъекту, у которого они применяются в химическом или биологическом процессе *in vivo*, таком как ферментативное превращение. Подходящие рецептуры пролекарств включают без ограничения пептидные конъюгаты соединений, раскрытых здесь, и эфиры соединений, раскрытых здесь. Дополнительное описание подходящих пролекарств приведено в H. Bundgaard, *Design of Prodrugs*, New York: Elsevier, 1985; в R. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Boston: Elsevier, 2004; в R.L. Juliano (ed.), *Biological Approaches to the Controlled Delivery of Drugs* (*Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 507), New York: New York Academy of Sciences, 1987; и в E.B. Roche (ed.), *Design of Biopharmaceutical Properties Through Prodrugs and Analogs* (*Symposium sponsored by Medicinal Chemistry Section, APhA Academy of Pharmaceutical Sciences, November 1976 national meeting, Orlando, Florida*), Washington : The Academy, 1977.

Контроль эффективности лечения

Рутинные параметры, определяемые в плазме: отношения кетоновых тел в крови, включая лактат: пируват и бета-гидроксибутират: ацетоацетат, отражают электронный баланс. Изменения этих отношений можно применять для оценки системной метаболической функции. Можно также контролировать повышение уровня лактата в крови, повышение уровня пирувата в крови, повышение уровня аланина в крови и pH крови (для проверки метаболического ацидоза).

Метаболический анализ плазмы и мочи: можно проводить анализ мочи у пациента, и можно включить определение следующих органических кислот: молочной кислоты, пировиноградной кислоты, янтарной кислоты, фумаровой кислоты, 2-кетоглутаровой кислоты, метил-малоновой кислоты, 3-ОН-масляной кислоты, ацетоуксусной кислоты, 2-кето-3-метилвалериановой кислоты, 2-кето-изокапроевой кислоты, 2-кето-изовалериановой кислоты, этилмалоновой кислоты, адипиновой кислоты, субериновой кислоты, себациновой кислоты, 4-ОН-фенилуксусной кислоты, 4-ОН-фенилмолочной кислоты, 4-ОН-фенилпировиноградной кислоты, сукцинилацетона и креатинина. Анализ мочи пациента может также включать измерение следующих аминокислот: пролина, глутамина, треонина, серина, глутаминовой кислоты, аргинина, глицина, аланина, гистидина, лизина, валина, аспарагина, метионина, фенилаланина, изолейцина, лейцина, тирозина, гидроксипролина, креатинина, аспарагиновой кислоты, цистеина, орнитина, цитруллина, гомоцистеина и таурина. На панели параметров метаболизма можно определять: натрий, калий, хлорид, бикарбонат, анионный интервал, глюкозу (в сыворотке), азот мочевины (в крови), креатинин, кальций, билирубин, аспартат-аминотрансферазу, аланин-аминотрансферазу, щелочную фосфатазу, общий белок (в сыворотке), альбумин (в сыворотке), и индекс гемолиза. Недавно группа «Инициатива критического пути» предложила набор биомаркеров для прогноза лекарственной токсичности, который также может отражать функцию митохондрий почек. Изменения молекулы почечного повреждения-1, альбумина, общего белка, β2-микроглобулина, цистатина C, кластерина, фактора трилистника-3, и желатиназа-ассоциированного липоксина нейтрофилов можно применять для выявления дефекта (если есть) субклинической нефропатии и установления более точной картины функции почек. Наконец, Haas

et al. Mol Genet Metab. (2008) 94(1):16-37 описали различные анализы, такие как биохимические анализы на основе магнитно-резонансной спектроскопии, можно применять в соответствии с настоящим изобретением.

Оптическая когерентная томография (ОКТ): оптическая когерентная томография является неинвазивной методикой, используемой для отображения сетчатки, многослойной воспринимающей ткани, выстилающей заднюю часть глаза. ОКТ, первый инструмент, позволяющий врачам наблюдать изображения сетчатки на поперечном разрезе, произвела коренные изменения в раннем выявлении и лечении таких состояний глаза, как перфорации сетчатки, пре-ретинальные мембранны, макулярный отек и даже повреждение зрительного нерва. Толщину сетчатки можно также измерить с применением других устройств, таких как анализатор толщины сетчатки (RTA; Talia Technology, Ltd., Мевассерет-Цион, Израиль) и ретинальный томограф Гейдельберга (HRT; Heidelberg Engineering GmbH, Гейдельберг, Германия). Специалистам в данной области техники известно, что снижение толщины сетчатки можно подсчитать по любому ряду расстояний, и что наименьшее расстояние ограничено только разрешением устройства, используемого для осуществления способов изобретения.

Анализ цветового зрения по методике Ишихара: анализ цветового зрения Ишихара является определением способности различать красный-зеленый цвет. Анализ состоит из ряда цветовых таблиц, называемых таблицами Ишихара, каждая из которых содержит круг с точками, произвольно размещенными по окраске и размеру. Внутри круга точки образуют цифру, видимую для тех, кто имеет нормальное цветовое зрение, и невидимую или трудноразличимую для тех, у кого нарушено цветовое зрение в красно-зеленой области. Полный тест состоит из 38 таблиц, но наличие нарушения обычно проявляется уже на нескольких таблицах. Анализ первых 24 таблиц обеспечивает более точный диагноз тяжести нарушения цветового зрения.

Обычные таблицы включают круг с точками с оттенками зеленого и светло-синего с цифрами, отличающимися по оттенкам коричневого, или круг с точками красного, оранжевого и желтого цвета с цифрами с оттенками зеленого цвета; первый предназначен для определения протанопии, а второй для определения дейтеранопии.

Наследственная оптическая нейропатия Лебера и доминантная атрофия зрительного нерва: симптомы, поддающиеся лечению.

НОНЛ вызывает развитие нескольких разрушительных симптомов, включая потерю остроты зрения, потерю центрального зрения, нарушение цветового зрения, центроцекальные скотомы, бледность диска зрительного нерва в височной части, циркумпапиллярную телангиэктатическую микроangiопатию, набухание слоя нервных волокон сетчатки вокруг диска (псевдоэдему), или атрофию зрительного нерва. Снижение реакции зрачков на свет наблюдается при НОНЛ, и пригодно для дифференцировки НОНЛ от других заболеваний глаза (см. Bremner, F.D., "Pupil assessment in optic nerve disorders," Eye (2004) 18, 1175-1181).

Симптомы ДАЗН подобны симптомам НОНЛ. Эти симптомы включают билатеральную потерю центрального зрения, начинающуюся в детстве и прогрессирующую в различной степени у взрослых, центроцекальные скотомы, нарушение цветового зрения и бледности диска зрительного нерва в височной части, атрофию зрительного нерва и экскавацию диска зрительного нерва (см. Carelli, V., «Retinal Ganglion Cell Neurodegeneration in Mitochondrial Inherited Disorders», Biochimica et Biophysica Acta. 2009; 1787:518-528).

В одном воплощении способы в соответствии с изобретением позволяют облегчить один или несколько симптомов НОНЛ или ДАЗН, включая потерю остроты зрения, потерю центрального зрения, нарушение цветового зрения, центроцекальные скотомы, бледность диска зрительного нерва в височной части, циркумпапиллярную телангиэктатическую микроangiопатию, набухание слоя нервных волокон сетчатки вокруг диска (псевдоэдему), или атрофию зрительного нерва. В одном воплощении способы в соответствии с изобретением позволяют облегчить один или несколько симптомов НОНЛ или ДАЗН, включая потерю остроты зрения, потерю центрального зрения, или нарушение цветового зрения.

Мутации, вызывающие наследственную оптическую нейропатию Лебера.

Некоторые мутации генов, вовлеченных в энергетический метаболизм, ответственные за НОНЛ. Указанные мутации влияют на Комплекс I цепи электронного транспорта митохондрий.

Индивидуумов с мутациями в этих генах, у которых не проявляются симптомы НОНЛ, можно лечить с помощью способов настоящего изобретения, с целью подавления симптомов НОНЛ или снижения тяжести симптомов НОНЛ, как только они проявятся. Соответственно, в одном аспекте изобретение включает способы применения специфических соединений, таких как токотриенол-хиноны, у индивидуумов, имеющих одну или несколько мутаций, перечисленных здесь. В другом аспекте изобретение включает способы применения альфа-токотриенол-хинона у индивидуумов, имеющих одну или несколько мутаций, перечисленных здесь.

К настоящему изобретению имеет отношение НОНЛ, возникающая в результате мутаций, влияющих на Комплекс I. Эти мутации включают без ограничения точечную мутацию 11778G>A, точечную мутацию 3460 G>A, или точечную мутацию 14484T>C.

Мутации, вызывающие доминантную атрофию зрительного нерва (ДАЗН)

За развитие ДАЗН ответственны некоторые мутации генов, вовлеченных в энергетический метаболизм. Указанные мутации влияют на OPA гены, относящиеся к хромосоме 3q28-qter. В 2000 г. OPA ген был выявлен Delettre et al., "Nuclear gene OPA1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy", Nat. Genet. 2000, 26: 207-210; и Alexander et al. "OPA1 encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28", Nat Genet. 2000, 26: 211-215. Другие гены, связанные с ДАЗН, были выявлены в других хромосомах, такие как OPA3, OPA4, OPA5, и OPA7 гены (Yu-Wai-Man et al., "Inherited Mitochondrial Optic Neuropathies", J. Med. Genet. 2009, 46: 145-158).

Индивидуумов с мутациями в этих генах, у которых не проявляются симптомы ДАЗН, можно лечить с помощью способов настоящего изобретения, с целью подавления симптомов ДАЗН или снижения тяжести симптомов ДАЗН, как только они проявятся. Соответственно, в одном аспекте изобретение включает способы применения специфических соединений, таких как токотриенол-хиноны, у индивидуумов, имеющих одну или несколько мутаций, перечисленных здесь. В другом аспекте изобретение включает способы применения альфа-токотриенол-хинона у индивидуумов, имеющих одну или несколько мутаций, перечисленных здесь.

К настоящему изобретению имеют отношение мутации, влияющие на Комплекс I или OPA гены. Эти мутации включают без ограничения точечную мутацию 11778G>A, точечную мутацию 3460G>A, или точечную мутацию 14484T>C в Комплексе I; или OPA1, OPA2, OPA3, OPA4, OPA5, OPA6 или OPA7, в частности OPA1.

Дозировка

Соединения, используемые в способах в соответствии с настоящим изобретением, можно применять в различных количествах. Примеры суточных доз, которые можно применять, являются эффективным количеством в диапазоне доз примерно от 0,1 до 300 мг/кг массы тела, или примерно от 0,1 до 100 мг/кг массы тела, или примерно от 0,1 до 80 мг/кг массы тела, или примерно от 0,1 до 50 мг/кг массы тела, или примерно от 0,1 до 30 мг/кг массы тела, или примерно от 0,1 до 10 мг/кг массы тела, или примерно от 1,0 до 80 мг/кг массы тела, или примерно от 1,0 до 50 мг/кг массы тела, или примерно от 1,0 до 30 мг/кг массы тела, или примерно от 1,0 до 10 мг/кг массы тела, или примерно от 10 до 80 мг/кг массы тела, или примерно от 50 до 150 мг/кг массы тела, или примерно от 100 до 200 мг/кг массы тела, или примерно от 150 до 250 мг/кг массы тела, или примерно от 200 до 300 мг/кг массы тела, или примерно от 250 до 300 мг/кг массы тела, или примерно или вплоть до 1, примерно или вплоть до 5, примерно или вплоть до 10, примерно или вплоть до 15, примерно или вплоть до 20, примерно или вплоть до 25, примерно или вплоть до 30, примерно или вплоть до 40, примерно или вплоть до 50, примерно или вплоть до 60, примерно или вплоть до 70, примерно или вплоть до 75, примерно или вплоть до 80, примерно или вплоть до 90, примерно или вплоть до 100, примерно или вплоть до 125, примерно или вплоть до 150, примерно или вплоть до 175, примерно или вплоть до 200, примерно или вплоть до 225, примерно или вплоть до 250, примерно или вплоть до 275, примерно или вплоть до 300, примерно или вплоть до 325, примерно или вплоть до 350, примерно или вплоть до 375, примерно или вплоть до 400, примерно или вплоть до 425, примерно или вплоть до 450, примерно или вплоть до 500, примерно или вплоть до 550, примерно или вплоть до 600, примерно или вплоть до 650, примерно или вплоть до 700, примерно или вплоть до 750, примерно или вплоть до 800, примерно или вплоть до 850, примерно или вплоть до 900, примерно или вплоть до 950, или примерно или вплоть до 1000 мг в целом. Соединение(я) можно применять в виде единичной суточной дозы, либо целую суточную дозу можно применять в отдельных дозах по два, три или четыре раза в сутки. Эти дозы можно применять в течение длительного времени, например, в течение нескольких месяцев, лет или даже на протяжении всей жизни пациента.

Конкретную дозу, подходящую для конкретного пациента, определяют путем титрования дозы. Например, исследования применения альфа-токотриенол-хинона на животных продемонстрировали, что у крыс при введении 10 мг/кг биодоступность является высокой (~90%), с C_{\max} - 931 нг/мл, T_{\max} - 3,5 ч и $t_{1/2}$ = 3,5 ч. Биодоступность не увеличивается пропорционально дозе, поскольку увеличение дозы 2,4 : 6 : 10 : 20 обеспечивает увеличение площади под фармакокинетической кривой только в 1,5 : 2,8 : 4,0 : 6,7. Это отсутствие пропорциональной зависимости от дозы может быть обусловлено снижением абсорбции, поскольку нет изменения в $t_{1/2}$ по диапазону доз. Альфа-токотриенол-хинон при испытании на крысах был безопасен при единовременном введении до 2000 мг/кг массы тела. При испытании на собаках на-тощак в дозе 10 мг/кг биодоступность была низкой (~16%), C_{\max} = 442 нг/мл, T_{\max} = 2,8 ч и $t_{1/2}$ = 7,6 ч.

Профиля в плазме для альфа-токотриенол-хинона при введении одной дозы и повторных доз имитировали с применением дозы, необходимой для достижения $C_{\max} < 10 \text{ мкМ}$ и $C_{\min} > 0,5 \text{ мкМ}$. С учетом суточной дозы и линейной кинетики, для взрослого с массой тела 70 кг необходима общая доза 379 мг (5,41 мг/кг) для достижения C_{24h} 220,5 нг/мл (0,5 мкМ).

Исходную дозу можно установить на основе руководства Управления по контролю над продуктами питания и лекарственными средствами США, озаглавленного "Установление максимальной безопасной начальной дозы при начальных клинических испытаниях лекарственных средств на взрослых здоровых

"добровольцах" (Июль 2005), а также руководства Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических средств для применения у человека (ICH), озаглавленного "Руководство по доклиническим исследованиям безопасности для проведения клинических испытаний безопасности у человека и государственной регистрации фармацевтических средств" (июль 2008). По руководству ICH, прогнозируемое воздействие исходной дозы не должно превышать 1/50 от NOAEL (уровня, не вызывающего видимых нежелательных реакций) у наиболее чувствительных видов на основе мг/м². После единичной пероральной дозы альфа-токотриенол-хинона, NOAEL составил 500 мг/кг у крыс-самок, т.е. 3,000 мг/м². Эта доза эквивалентна 81 мг/кг у взрослого человека. 1/50 от 81 мг/кг составляет 1,6 мг/кг, т.е. 110 мг для взрослого с массой тела 70 кг, или 16 мг для ребенка с массой тела 10 кг. Этую дозу можно применять один раз, два раза или три раза в сутки.

Совместно применяемые агенты

В то время как соединения, описанные здесь, можно применять в качестве единственного фармацевтического агента, их можно также применять в комбинации с одним или несколькими агентами, используемыми для лечения или подавления НОНЛ или ДАЗН. Примерные агенты, применяемые в комбинации с соединениями, описанными здесь, для лечения или подавления НОНЛ или ДАЗН, включают без ограничения кофермент Q, включая кофермент Q10; идебенон; Мито-Q; ацетилкарнитин (такой как ацетил-L-карнитин или ацетил-DL-карнитин); пальмитоилкарнитин (такой как пальмитоил-L-карнитин или пальмитоил-DL-карнитин); карнитин (такой как L-карнитин или DL-карнитин); кверцетин; мангостин; асай; уридин; N-ацетилцистеин (NAC); полифенолы, такие как ресвератол; витамин A, витамин C; лютеин; бета-каротин; ликопен; глутатион; жирные кислоты, включая омега-3 жирные кислоты, такие как α -лиノolenовая кислота (АЛК), эйкозапентаеновая кислота (ЭПК), и докозагексаеновая кислота (ДГК); липоевую кислоту и производные липоевой кислоты; комплекс витамина B; витамин B1 (тиамин); витамин B2 (рибофлавин); витамин B3 (ниацин, никотинамид, или ниацинамид); витамин B5 (пантотеновую кислоту), витамин B6 (пиридоксин или пиридоксамин); витамин B7 (биотин); витамин B9 (фолиевую кислоту, также известную как витамин B11 или витамин M); витамин B12 (кобаламины, такие как циано-кобаламин); инозитол; 4-аминобензойную кислоту; фолиновую кислоту; витамин E; другие витамины и антиоксидантные соединения.

Совместно применяемые агенты можно применять одновременно, до или после применения основного соединения, предназначенного для лечения НОНЛ или ДАЗН.

Рецептуры и способы введения

Соединения, используемые в способах в соответствии с изобретением, можно вводить в любой подходящей форме, обеспечивающей достаточные уровни соединений в плазме. Соединения можно вводить энтерально, перорально, парентерально, сублингвально, путем ингаляции (например, с паром или при распылении), ректально, или местно в виде лекарственных форм, содержащих обычные нетоксичные фармацевтически пригодные носители, наполнители, адьюванты, и растворители, если необходимо. Например, подходящие способы введения включают пероральный, подкожный, трансдермальный, трансмукозальный, ионтофоретический, внутривенный, внутриартериальный, внутримышечный, интраперitoneальный, интраназальный (например, через слизистую оболочку носа), субдуральный, ректальный, гастроинтестинальный, и тому подобное, и непосредственно в специфический или поврежденный орган или ткань. Термин "парентеральный", как применяется здесь, включает подкожное введение, внутривенное введение, внутриартериальное введение, внутримышечное введение, интрастернальное введение, или инфузию. Соединения смешивают с фармацевтически пригодными носителями, наполнителями, адьюvantами, и растворителями, пригодными для необходимого способа применения.

Пероральное применение является предпочтительным благодаря простоте применения и соблюдению режима лечения пациентом (или врачом). В некоторых воплощениях активное соединение и пригодный носитель применяют в продукте питания, таком как сливочный сыр, арахисовое масло, или любой другой продукт питания, содержащий по меньшей мере 25% калорий из жира, для обеспечения потребления и абсорбции жирорастворимых хинонов в соответствии с изобретением.

Термин "нутрацевтический" применяется для обозначения любого вещества, являющегося продуктом питания или частью продукта питания, и обеспечивающим медицинский или благоприятный для здоровья эффект, включая профилактику и лечение заболевания. Таким образом, композиции с этикеткой "нутрацевтические" могут находиться в диапазоне от изолированных питательных веществ, пищевых добавок и специальных диет до генно-инженерных продуктов питания, продуктов из трав и готовых продуктов, таких как злаки, супы и напитки. В более техническом смысле термин применяется для обозначения продукта, выделенного или очищенного из продуктов питания, и обычно поставляемого в медицинских формах, обычно не связанных с пищей, и демонстрирующего физиологическую пользу или обеспечивающего защиту от хронического заболевания. Соответственно соединения, описанные здесь, можно также применять в качестве нутрацевтических или питательных рецептур, с такими добавками, как приемлемые для нутрацевтиков или продуктов питания наполнители, носители и растворители. Такие рецептуры иногда называют продуктами питания для медицинских целей. Подходящие наполнители, пригодные для нутрацевтиков, могут включать жидкие растворы, такие как раствор, содержащий одно или несколько масел растительного происхождения, таких как кунжутное масло, и/или одно или не-

сколько масел животного происхождения, и/или один или несколько рыбьих жиров. Соединения в соответствии с настоящим изобретением можно также смешать с жирной пищей и применять в качестве продукта питания для медицинских целей.

Соединения, описанные здесь, можно применять в твердой форме, в жидкой форме, в форме аэрозоля или в форме таблеток, пилюль, смесей порошков, капсул, гранул, средств для инъекций, кремов, растворов, суппозиториев, клизм, средств для ирригации кишечника, эмульсий, дисперсий, пищевых премиксов, и других подходящих форм. Соединения можно также применять в рецептурах липосом. Соединения можно также применять в качестве пролекарств, где пролекарства подвергаются превращению у субъекта в терапевтически эффективные формы. Дополнительные способы введения известны в данной области техники.

Препараты для инъекций, например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, могут быть выполнены в соответствии со способами, известными в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих или увлажняющих агентов и супендирующих агентов. Стерильные препараты для инъекций могут также быть стерильным раствором для инъекций или суспензией в нетоксичном пригодном для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в пропиленгликоле. В числе пригодных растворителей и разбавителей можно применять воду, раствор Рингера, и изотонический раствор натрия хлорида. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно применяют в качестве растворителя или супендирующей среды. Для этой цели можно применять любое безвкусное нелетучее масло, включая синтетические моноглицериды или диглицериды. Кроме того, для приготовления средств для инъекций можно применять жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Твердые лекарственные формы для перорального применения могут включать капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также включать дополнительные вещества, иные, чем инертные разбавители, например, любриканты, такие как магния стеарат. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы могут также содержать буферные агенты. Таблетки и пилюли могут дополнительно быть приготовлены с кишечнорастворимыми оболочками.

Жидкие лекарственные формы для перорального применения могут включать фармацевтически пригодные эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, содержащие инертные растворители, обычно применяемые в данной области техники, такие как вода. Такие композиции могут также содержать адьюванты, такие как увлажняющие агенты, эмульгирующие и супендирующие агенты, циклодекстрины, и подсладители, вкусоароматические вещества и ароматизаторы. Альтернативно, соединение можно также применять в неразбавленной форме, если уместно.

Соединения для применения в соответствии с настоящим изобретением можно также применять в форме липосом. Как известно в данной области техники, липосомы обычно получают из фосфолипидов или других липидных веществ. Липосомы формируются одно- и многослойными гидратированными жидкими кристаллами, диспергированными в водной среде. Можно применять любые нетоксичные, физиологически пригодные и метаболизируемые липиды, способные формировать липосомы. Представленные композиции в форме липосом могут содержать, в дополнение к соединению для применения в соответствии с настоящим изобретением, стабилизаторы, консерванты, наполнители, и тому подобное. Предпочтительными липидами являются фосфолипиды и фосфатидилхолины (лецитины), как натуральные, так и синтетические. Способы формирования липосом известны в данной области техники. См., например, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.W., p. 33 et seq (1976).

Соединения для применения в соответствии с настоящим изобретением можно также применять в офтальмологических рецептурах для местного, периокулярного или интраокулярного применения, которые традиционно содержат офтальмологически пригодный растворитель. В некоторых воплощениях офтальмологические рецептуры для местного, периокулярного или интраокулярного применения могут дополнительно содержать различные другие ингредиенты, включая без ограничения сурфактанты, агенты для тоничности, буферы, консерванты, со-растворители и загустители.

Соединения и рецептуры для применения в соответствии с настоящим изобретением можно также применять с помощью системы доставки биоактивных агентов на основе контактных линз, таких как те, что описаны в патентной публикации США № 2009/0060981.

В одном воплощении настоящего изобретения офтальмологическая рецептура для местного применения содержит альфа-токотриенол-хинон и офтальмологически пригодный носитель для местного офтальмологического применения или имплантации в конъюнктивальный мешок или переднюю камеру глаза, применяемые у пациента, нуждающегося в лечении. Рецептуры составляют в соответствии со способами, известными в данной области техники, для конкретного необходимого пути введения.

Офтальмологические рецептуры для местного применения, вводимые местно периокулярно или интраокулярно, содержат офтальмологически эффективное количество токотриенол-хинона, предпочтительно альфа-токотриенол-хинона. Как применяется здесь, "офтальмологически эффективное количество" является количеством, достаточным для снижения или устранения признаков или симптомов оф-

тальмологического заболевания, описанного здесь. В целом для рецептур, предназначенных для местного применения в глазу в форме глазных капель или глазных мазей, общее количество токотриенол-хинона должно составлять от 0,001 до 1,0% (м/м). При использовании в виде глазных капель 1-2 капли (примерно по 20-45 мкл) рецептур применяют один или несколько раз в сутки.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением можно вводить в виде растворов, суспензий или эмульсий (дисперсий) в офтальмологически пригодном растворителе. "Офтальмологически пригодный" компонент, как применяется здесь, означает компонент, не вызывающий какого-либо существенного повреждения глаза или дискомфорта в назначеннной концентрации и на протяжении времени назначения применения. Офтальмологически пригодные компоненты, такие как солюбилизаторы и стабилизаторы, не должны реагировать с соединениями. "Офтальмологически пригодный растворитель" означает любое вещество или комбинацию веществ, не реагирующих с соединениями и пригодных для применения у пациента. Подходящие растворители могут быть неводной жидкостью средой,ключающей физиологически пригодные масла, такие как силиконовое масло, минеральное масло Фарм. США, белое масло, поли(этиленгликоль), полизотоксилированное касторовое масло и растительные масла, например, кукурузное масло, арахисовое масло, или тому подобное. Другие подходящие растворители могут быть водными растворами или растворами масла-в-воде, пригодными для местного введения в глаза пациента. Эти растворители могут быть предпочтительно основаны на простоте рецептуры, а также на простоте применения таких рецептур пациентом с помощью инстилляции одной или двух капель растворов в глаза, пораженные заболеванием. Рецептуры могут также быть суспензиями, вязкими или полувязкими гелями, или другими типами твердых или полутвердых рецептур, и жировыми основами, такими как натуральный воск (например, белый пчелиный воск), карнаубский воск, шерстяной воск (шерстяной жир), очищенный ланолин, безводный ланолин; петролейный воск (например, твердый парафин), микрокристаллический воск, углеводороды (например, жидкий парафин), белый вазелин, желтый вазелин; или их комбинации. Рецептуры можно наносить руками или аппликатором, таким как салфетка, контактные линзы, пипетка или распылитель.

Офтальмологические рецептуры для местного применения, используемые в соответствии с настоящим изобретением, могут также включать различные другие ингредиенты, включая без ограничения сурфактанты, агенты регуляции тоничности, буферы, консерванты, со-растворители и загустители.

Различные агенты для тоничности могут применяться для регуляции тоничности композиции, предпочтительно до тоничности натуральной слезы, для офтальмологических композиций. Например, натрия хлорид, калия хлорид, магния хлорид, кальция хлорид, декстрозу и/или маннитол можно добавлять в композицию для примерно физиологической тоничности. Такое количество агента для тоничности может варьировать, в зависимости от конкретного добавленного агента. В целом, однако, рецептуры должны содержать агент для тоничности в количестве, достаточном для обеспечения готовой композиции с оптимальной приемлемой осмолярностью (в целом примерно 200-400 мОсм/кг).

Подходящая буферная система (например, натрия фосфат, натрия ацетат, натрия цитрат, натрия борат или борная кислота) может быть добавлена в рецептуры для предотвращения изменения pH при хранении. Частная концентрация изменяется в зависимости от применяемого агента. Однако предпочтительно буфер выбирают для сохранения конечного pH в пределах диапазона 6-7,5.

Офтальмологические рецептуры для местного применения для лечения офтальмологических заболеваний, связанных с НОНЛ и ДАЗН, могут содержать водные носители, предназначенные для обеспечения немедленного кратковременного облегчения состояний типа синдрома сухого глаза. Такие носители могут быть выполнены в виде фосфолипидного носителя или носителя в виде искусственных слез, или их смесей. Как применяется здесь, "фосфолипидный носитель" и "носитель в виде искусственных слез" обозначает рецептуры, которые (i) содержат один или несколько фосфолипидов (в случае фосфолипидных носителей) или другие соединения, которые смазывают, "увлажняют", приближают консистенцию к эндогенным слезам, с целью накопления натуральной слезы, или иным образом обеспечивают временное облегчение симптомов и синдрома сухого глаза при глазном применении; (ii) являются безопасными и (iii) обеспечивают подходящий растворитель для доставки для местного применения эффективного количества одного или нескольких соединений, раскрытых здесь. Примеры композиций искусственных слез, пригодных в качестве носителей для искусственных слез, включают без ограничения коммерческие продукты, такие как Tears Naturale®, Tears Naturale II®, Tears Naturale Free®, и Bion Tears® (Alcon Laboratories, Inc., Форт Ворф, Техас). Примеры рецептур фосфолипидных носителей включают те, что раскрыты в патентах США №№ 4804539 (Guo et al.), 4883658 (Holly), 4914088 (Glonk), 5075104 (Gressel et al.), 5278151 (Korb et al.), 5294607 (Glonk et al.), 5371108 (Korb et al.), 5578586 (Glonk et al.); вышеуказанные патенты включены посредством ссылки до той степени, в которой они раскрывают фосфолипидные композиции, пригодные в качестве фосфолипидных носителей в соответствии с настоящим изобретением.

Другие соединения, предназначенные, чтобы смазывать, "увлажнять", приближать консистенцию к эндогенным слезам, с целью накопления натуральной слезы, или иным образом обеспечивать временное облегчение симптомов и синдрома сухого глаза при глазном применении, известны в данной области

техники. Такие соединения могут повышать вязкость композиции и включают без ограничения моно-мерные полиолы, такие как глицерин, пропиленгликоль, этиленгликоль; полимерные полиолы, такие как полизиленгликоль, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксипропилцеллюлоза; декстрыны, такие как декстран 70; водорастворимые белки, такие как желатин; и виниловые полимеры, такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, повидон и карбомеры.

Другие соединения могут также быть добавлены к офтальмологическим рецептограм для местного применения для увеличения вязкости носителя. Примеры загустителей включают без ограничения полисахариды, такие как гиалуроновая кислота и её соли, хондроитин сульфат и его соли, декстрыны, различные полимеры из семейства целлюлозы; виниловые полимеры; и полимеры акриловой кислоты. В целом композиции фосфолипидных носителей или носителей в виде искусственных слез имеют вязкость от 1 до 400 сантипауз.

Офтальмологические продукты для местного применения обычно пакуют в многодозовой форме. Таким образом, необходимы консерванты для предотвращения контаминации во время использования. Подходящие консерванты включают бензалкония хлорид, хлоробутанол, бензододециниум бромид, метилпарабен, пропилпарабен, фенилэтиловый спирт, динатрия эдэтат, сорбиновую кислоту, поликватерниум-1, или другие агенты, известные специалистам в данной области техники. Такие консерванты обычно применяют на уровне примерно от 0,001 до 1,0% м/о. Лекарственные формы из настоящего изобретения должны быть стерильными, но обычно не содержащими консервантов. Такие композиции, таким образом, в целом не содержат консервантов.

Токотриенол-хиноны в соответствии с настоящим изобретением могут также применяться с помощью периокулярного введения, и также могут быть выполнены в виде растворов или суспензий для периокулярного применения. Рецептуры, пригодные для периокулярного применения, в целом являются рецептограм для периокулярных инъекций или растворами для хирургической ирригации. Периокулярное применение относится к введению в ткани рядом с глазом, такому как введение в ткани или пространство, окружающее глазное яблоко, и внутри орбиты. Периокулярное применение осуществляют путем инъекции, отложения, или любого другого способа введения. Периокулярные способы применения включают без ограничения субконъюнктивальное, супрахориоидальное, околосклеральное, заднее околосклеральное, суб-эписклеральное, заднее суб-эписклеральное, ретробульбарное, перибульбарное, или латеробульбарное введение. Raghava et al., Expert Opin. Drug Deliv. 1(1):99-114 (2004); Ghate et al. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 48 (5): 2230 (2007); Karl G. Csaky, Retina Today, pp. 32-35 (March/April 2007); WO 2009/023877 и EP 1611879 описывают различные способы периокулярного введения.

Токотриенол-хиноны в соответствии с настоящим изобретением могут быть выполнены в виде растворов или суспензий для интраокулярного введения. Рецептуры, пригодные для интраокулярного введения, обычно являются рецептограм для интраокулярных инъекций или растворами для хирургической ирригации.

В целом дозы, используемые для вышеуказанных целей, могут варьировать, о должны обеспечивать эффективное количество для профилактики, уменьшения или облегчения НОНЛ или ДАЗН. Как применяется здесь, "офтальмологически эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" обозначает количество активного агента, предотвращающее, снижающее или облегчающее НОНЛ или ДАЗН. Токотриенол-хиноны в целом содержатся в рецептурах для местного, периокулярного или интраокулярного введения в количествах примерно от 0,001 до 10,0% на основе масса/объем ("% м/о"). Предпочтительные концентрации находятся в диапазоне примерно от 0,1 до 5,0% м/о. Рецептуры для местного применения обычно вводят в глаз от одного до шести раз в сутки, по выбору врача.

Количество активного ингредиента, которое можно объединять с материалами носителей для обеспечения единой лекарственной формы, может варьировать в зависимости от пациента, у которого применяют активный ингредиент, и конкретного способа введения. Однако необходимо понять, что специфический уровень дозы для любого частного пациента будет зависеть от различных факторов, включая активность используемого специфического соединения, возраст, массу тела, площадь поверхности тела, индекс массы тела (ИМТ), общее состояние здоровья, пол и рациона пациента; время и способ введения; скорость экскреции; комбинацию лекарственных средств; и если проявляется, прогрессирование и тяжесть заболевания у пациента, получающего лечение. Выбранную фармацевтическую лекарственную форму обычно готовят и применяют для обеспечения определенной окончательной концентрации лекарства в крови, сетчатке или другом целевом участке организма.

Соединения для применения в соответствии с настоящим изобретением можно вводить в единственной суточной дозе, либо общую суточную дозу можно применять в отдельных дозах по два, три или четыре раза в сутки.

В то время как соединения для применения в соответствии с настоящим изобретением можно применять в качестве единственного активного фармацевтического агента, их можно также применять в комбинации с одним или несколькими другими агентами, используемыми для лечения или подавления заболеваний.

Когда дополнительные активные агенты применяют в комбинации с соединениями в соответствии с

настоящим изобретением, дополнительные активные агенты могут в целом применяться в терапевтических количествах, как указано в Physicians' Desk Reference (PDR) 63rd Edition (2009), включенном здесь посредством ссылки, или таких терапевтически полезных количествах, которые известны рядовым специалистам в данной области техники, или которые определены эмпирически для каждого пациента.

Соединения для применения в соответствии с настоящим изобретением и другие терапевтически активные агенты можно применять в рекомендуемой максимальной клинической дозе или в более низких дозах. Уровень дозы активных соединений в композициях для применения в соответствии с настоящим изобретением может меняться так, чтобы достичь необходимого ответа на лечение, в зависимости от способа применения, тяжести заболевания и ответа пациента на лечение. При использовании в комбинации с другими терапевтическими агентами, терапевтические агенты могут быть выполнены в виде отдельных композиций, которые применяют в одно и то же время или в различное время, либо терапевтические агенты могут применяться в виде единой композиции.

В одном воплощении чистоту препарата соединения, такого как препарат токотриенол-хинона, измеряют перед добавления каких-либо фармацевтических носителей или наполнителей, или любых дополнительных активных агентов. Например, если альфа-токотриенол-хинон готовят в соответствии с каким либо из способов, описанных в Международной заявке на патент № PCT/US 2009/062212 или заявке на патент США № 12/606,923, чистоту альфа-токотриенол-хинона измеряют в готовом продукте выбранного способа, и перед добавлением фармацевтического носителя(ей) ли наполнителя(ей) или дополнительного активного агента(ов). Чистота необходимого токотриенол-хинона или другого соединения по массе может составлять по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 85%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 96%, по меньшей мере примерно 97%, по меньшей мере примерно 98% или по меньшей мере примерно 99%, перед добавлением каких-либо фармацевтических носителей или наполнителей, или любых дополнительных активных агентов. Те же самые численные уровни чистоты можно применять для молярной концентрации, или для другой относительной величины (такой как отношение масса/объем).

В другом воплощении чистоту препарата соединения, такого как препарат токотриенол-хинона, определяют как отношение необходимого токотриенол-хинона к общему количеству токотриенол-хинонов и (если есть) токотриенолов в препарате. Например, композиция, содержащая 100 мг альфа-токотриенол-хинона, 50 мг бета-токотриенол-хинона и 50 мг гамма-токотриенол-гидрохинона, может быть описана как содержащая 50% альфа-токотриенол-хинона по массе, независимо от количеств других нетокотриеноловых и нетокотриенол-хиноновых соединений, присутствующих в препарате. Это определение чистоты должно быть тем же самым, независимо от измерения до или после добавления фармацевтических носителей или наполнителей, или до или после добавления каких-либо нетокотриеноловых/нетокотриенол-хиноновых активных агентов. Чистота необходимого токотриенол-хинона или другого соединения по массе может составлять по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 85%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 96%, по меньшей мере примерно 97%, по меньшей мере примерно 98% или по меньшей мере примерно 99%. Те же самые численные уровни чистоты можно применять для молярной концентрации или для другой относительной величины (такой как отношение масса/объем).

Наборы

Изобретение также обеспечивает предметы производства и наборы, содержащие материалы, пригодные для лечения НОНЛ и ДАЗН. Предмет производства включает контейнер с этикеткой. Подходящие контейнеры включают, например, флаконы, ампулы и аналитические пробирки. Контейнеры могут быть сформированы из разных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер содержит соединение, выбранное из альфа-токотриенол-хинона, бета-токотриенол-хинона, гамма-токотриенол-хинона, дельта-токотриенол-хинона, альфа-токотриенол-гидрохинона, бета-токотриенол-гидрохинона, гамма-токотриенол-гидрохинона, и дельта-токотриенол-гидрохинона, или композиции, содержащей активный агент, выбранный из альфа-токотриенол-хинона, бета-токотриенол-хинона, гамма-токотриенол-хинона, дельта-токотриенол-хинона, альфа-токотриенол-гидрохинона, бета-токотриенол-гидрохинона, гамма-токотриенол-гидрохинона, и дельта-токотриенол-гидрохинона. В одном воплощении соединение является альфа-токотриенол-хиноном. В одном воплощении активный агент является альфа-токотриенол-хиноном. Этикетка на контейнере указывает, что композиция применяется для лечения НОНЛ и ДАЗН и может также содержать указания для применения при лечении.

Изобретение также обеспечивает наборы, содержащие одно или несколько соединений, выбранных из альфа-токотриенол-хинона, бета-токотриенол-хинона, гамма-токотриенол-хинона, дельта-токотриенол-хинона, альфа-токотриенол-гидрохинона, бета-токотриенол-гидрохинона, гамма-токотриенол-гидрохинона и дельта-токотриенол-гидрохинона, или композицию, содержащую активный

агент, выбранный из альфа-токотриенол-хинона, бета-токотриенол-хинона, гамма-токотриенол-хинона, дельта-токотриенол-хинона, альфа-токотриенол-гидрохинона, бета-токотриенол-гидрохинона, гамма-токотриенол-гидрохинона, и дельта-токотриенол-гидрохинона. В некоторых воплощениях набор в соответствии с изобретением содержит контейнер, описанный выше, содержащий соединение, выбранное из альфа-токотриенол-хинона, бета-токотриенол-хинона, гамма-токотриенол-хинона, дельта-токотриенол-хинона, альфа-токотриенол-гидрохинона, бета-токотриенол-гидрохинона, гамма-токотриенол-гидрохинона, и дельта-токотриенол-гидрохинона, или композицию, содержащую активный агент, выбранный из альфа-токотриенол-хинона, бета-токотриенол-хинона, гамма-токотриенол-хинона, дельта-токотриенол-хинона, альфа-токотриенол-гидрохинона, бета-токотриенол-гидрохинона, гамма-токотриенол-гидрохинона и дельта-токотриенол-гидрохинона. В других воплощениях набор в соответствии с изобретением содержит контейнер, описанный выше, содержащий соединение, выбранное из альфа-токотриенол-хинона, бета-токотриенол-хинона, гамма-токотриенол-хинона, дельта-токотриенол-хинона, альфа-токотриенол-гидрохинона, бета-токотриенол-гидрохинона, гамма-токотриенол-гидрохинона и дельта-токотриенол-гидрохинона, или композицию, содержащую активный агент, выбранный из альфа-токотриенол-хинона, бета-токотриенол-хинона, гамма-токотриенол-хинона, дельта-токотриенол-хинона, альфа-токотриенол-гидрохинона, бета-токотриенол-гидрохинона, гамма-токотриенол-гидрохинона и дельта-токотриенол-гидрохинона, и второй контейнер, содержащий растворитель для соединения или композиции, такой как одно или несколько масел растительного происхождения, таких как кунжутное масло, и/или одно или несколько масел животного происхождения, и/или один или несколько рыбых жиров. В других воплощениях набор в соответствии с изобретением включает контейнер, описанный выше, содержащий соединение, выбранное из альфа-токотриенол-хинона, бета-токотриенол-хинона, гамма-токотриенол-хинона, дельта-токотриенол-хинона, альфа-токотриенол-гидрохинона, бета-токотриенол-гидрохинона, гамма-токотриенол-гидрохинона, и дельта-токотриенол-гидрохинона, или композицию, содержащую активный агент, выбранный из альфа-токотриенол-хинона, бета-токотриенол-хинона, гамма-токотриенол-хинона, дельта-токотриенол-хинона, альфа-токотриенол-гидрохинона, бета-токотриенол-гидрохинона, гамма-токотриенол-гидрохинона, и дельта-токотриенол-гидрохинона, где соединение или композиция предварительно смешаны с растворителем для соединения или композиции, таким как одно или несколько масел растительного происхождения, такие как кунжутное масло, и/или одно или несколько масел животного происхождения, и/или один или несколько рыбых жиров. Наборы могут дополнительно включать другие материалы, необходимые с коммерческой или потребительской точки зрения, включая другие растворители, буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и упаковочные вкладыши с инструкциями по выполнению какого-либо из способов, описанных здесь, для лечения НОНЛ или ДАЗН.

В других аспектах наборы можно применять для любого из способов, описанных здесь, например, для лечения индивидуума с НОНЛ или ДАЗН.

Примеры

Пример 1. Анализ с применением клеточной линии НОНЛ или исходный скрининг эффективных соединений

Альфа-токотриенол-хинон тестировали на способность защищать фибробласты при наследственной оптической нейропатии Лебера (НОНЛ), полученные из хранилища клеток Coriell Cell Repositories (Кемден, Нью-Йорк, номер хранилища GM03858), от стресса, вызванного добавлением L-бутионин-(S,R)-сульфоксимина (БСО), как описано в Jauslin et al., Hum. Mol. Genet. 11(24):3055 (2002), Jauslin et al., FASEB J. 17:1972-4 (2003), и в международной заявке на патент WO 2004/003565. Определяли и сравнивали концентрации EC50 анализируемого соединения и его редокс-неактивного варианта.

MEM (среду, обогащенную аминокислотами и витаминами, № по каталогу 1-31F24-I) и среду 199 (M199, № по каталогу 1-21F22-1) со сбалансированным солевым раствором Эрла, без фенолового красного, получали от Bioconcept. Эмбриональную телячью сыворотку получали от PAA Laboratories. Основной фактор роста фибробластов и эпидермальный ростовой фактор получали от PeproTech. Смесь пенициллина-стрептомицина-глутамина, L-бутионин-(S,R)-сульфоксимин и инсулин из поджелудочной железы крупного рогатого скота получали от Sigma. Кальцеин АМ получали от Molecular Probes. Среду для культивирования клеток готовили путем объединения 125 мл M199 EBS, 50 мл эмбриональной телячьей сыворотки, 100 Ед./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 2 мМ глутамина, 10 мг/мл инсулина, 10 нг/мл ЭРФ и 10 нг/мл оФРФ. MEM EBS добавляли до получения объема 500 мл. 10 мМ раствор БСО готовили путем растворения 444 мг БСО в 200 мл среды с последующей стерилизующей фильтрацией. В ходе эксперимента раствор хранили при +4°C.

Экспериментальные образцы получали в стеклянных флаконах по 1,5 мл. Соединения разбавляли ДМСО, этанолом ил ФБР до получения маточного раствора 5 мМ. После растворения образцы хранили при -20°C.

Проводили скрининг экспериментальных образцов в соответствии со следующим протоколом: культуру фибробластов НОНЛ начинали с 1 мл флакона примерно с 500000 клеток, хранившихся в жидком азоте. Клетки размножали на планшетах для культивирования по 10 см путем разделения на каждые трети сутки в отношении 1:3 до получения девяти планшетов. При слиянии фибробlastы собирали. Для

54 планшетов для микротитрования (96-лучочных планшетов) в целом 14,3 млн клеток (восьмой пассаж) ресуспенсировали в 480 мл среды, соответствующей 100 мкл среды на 3,000 клеток/на ячейку. Оставшиеся клетки распределяли на 10 см планшетах для культивирования (500000 клеток/планшет) для размножения. Планшеты инкубировали в течение ночи при 37°C в атмосфере с 95% влажностью и содержанием 5% CO₂ для обеспечения прикрепления клеток к культуральному планшету.

MTP среду (243 мкл) добавляли в ячейку планшета для микротитрования. Экспериментальные соединения размораживали, и 7,5 мкл 5 mM маточного раствора разбавляли в ячейке, содержащей 243 мкл среды, получая 150 мкМ исходный раствор.

Готовили серийные разведения исходного раствора. Период между отдельными этапами разведения делали как можно более коротким (обычно менее 1 с).

Планшеты хранили в течение ночи в инкубаторе для клеточных культур. На следующие сутки в ячейки добавляли по 10 мкл 10 mM раствора БСО, получая конечную концентрацию 1 mM БСО. Спустя 48 ч оценивали три планшета с помощью фазово-контрастной микроскопии для подтверждения того, что клетки в 0% контроле (ячейки E1-H1) действительно погибли. Среду из всех ячеек сбрасывали и остаток жидкости удаляли осторожным промачиванием планшета, перевернутого на промокательную бумагу.

100 мкл ФБР, содержащего 1,2 мкМ кальцинина АМ, добавляли в каждую ячейку. Планшеты инкубировали в течение 50-70 мин при комнатной температуре. По истечении этого времени ФБР сбрасывали, планшеты осторожно высушивали на промокательной бумаге и определяли флюoresценцию (длина волны возбуждения/эмиссии 485 и 525 нм, соответственно) на устройстве для определения флюoresценции Gemini. Данные обрабатывали с помощью программы Microsoft Excel (EXCEL является зарегистрированной торговой маркой Microsoft Corporation) и рассчитывали концентрацию EC₅₀ для каждого соединения.

Соединения тестировали три раза, т.е. эксперимент проводили три раза, число пассажей клеток возрастало на один при каждом повторе.

Растворители (ДМСО, этанол, ФБР) не оказывали вредного влияния на жизнеспособность клеток, не обработанных БСО, и не оказывали благоприятного влияния на фибробласты, обработанные БСО, даже при наивысшей тестируемой концентрации (1%). Соединения не обладали ауто-флюoresценцией. Жизнеспособность фибробластов, не обработанных БСО, принимали за 100%, и жизнеспособность клеток, обработанных БСО и соединениями, рассчитывали относительно этого значения.

Результаты определения жизнеспособности для НОНЛ-мутантных клеток в присутствии альфа-токотриенол-хинона (α -TTX) показаны на фиг. 1. Альфа-токотриенол-хинон защищает клетки при ED₅₀ 12 нМ.

Пример 2. Лечение пациентки с НОНЛ с диагностированной НОНЛ мутацией

Женщину 52 лет (А) с точечной мутацией НОНЛ 11778 лечили альфа-токотриенол-хиноном. Пациентка (А) также страдала ретинопатией левого глаза к моменту начала лечения.

Пациентка применяла альфа-токотриенол-хинон перорально; лекарство смешивали с кунжутным маслом для применения, и применяли с мороженым. Использовали следующую дозировку альфа-токотриенол-хинона:

На первые сутки доза составила 100 мг три раза в день. Дозу повысили на 8 сутки до 200 мг три раза в день, и продолжали применение такой дозы.

При лечении альфа-токотриенол-хиноном группа врачей контролировала глаза пациентки на предмет каких-либо признаков улучшения или ухудшения заболевания.

Были получены следующие результаты, показанные на фиг. 2, 3, 4 и 5:

- (i) отсутствие прогрессирующего снижения остроты зрения и улучшение с 20/40 до 20/200;
- (ii) отсутствие изменений цветового зрения;
- (iii) улучшение поля зрения и стабильные показатели ОКТ.

Был проведен строгий контроль пациентки (А) во время исследования для выявления каких-либо побочных реакций. Кроме того, исследователь должен был прекратить исследование при возникновении риска безопасности субъекта. Не отмечалось побочных реакций.

Пример 3. Лечение пациента (В) с НОНЛ с диагностированной НОНЛ мутацией.

23-летнего пациента (В) с точечной мутацией НОНЛ 11778 лечили альфа-токотриенол-хиноном. В начале лечения острота зрения составила 20/400 для правого глаза и 20/200 для левого глаза. Как и пациентку (А) пациента (В) лечили 100 мг три раза в сутки в течение 7 дней и повышали дозу до 200 мг три раза в сутки на 8 сутки.

На фиг. 6, 7, 8 и 9 показаны результаты, полученные в течение первых двух месяцев лечения:

(i) отсутствие прогрессирующего снижения остроты зрения и улучшение правого глаза с 20/400 до 20/200, и улучшение левого глаза с 20/200 до 20/100;

- (ii) улучшение цветового зрения правого глаза и сохранение цветового зрения левого глаза;
- (iii) улучшение полей зрения и
- (iv) стабильные показатели ОКТ левого глаза.

Был проведен строгий контроль пациентки (В) во время исследования для выявления каких-либо побочных реакций. Кроме того, исследователь должен был прекратить исследование при возникновении

риска безопасности субъекта. Не отмечалось побочных реакций.

Пациент (В) смог вернуться к работе и продолжил прием по 200 мг три раза в сутки альфа-токотриенол-хинона.

Раскрытия всех публикаций, патентов, заявок на патент и опубликованных заявок на патент определены идентифицирующей ссылкой и настоящим включены посредством ссылки во всей полноте.

Хотя вышеизложенное изобретение описано подробно в качестве иллюстрации и примера с целью разъяснения, специалисту в данной области техники понятно, что можно осуществить определенные изменения и модификации. Таким образом, описание и примеры не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения доминантной атрофии зрительного нерва (ДАЗН) у индивидуума, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, выбранного из группы, состоящей из токотриенол-хинонов и токотриенол-гидрохинонов, индивидууму, страдающему доминантной атрофией зрительного нерва.

2. Способ по п.1, в котором соединение выбрано из группы, состоящей из альфа-токотриенол-хинона, бета-токотриенол-хинона, гамма-токотриенол-хинона и дельта-токотриенол-хинона.

3. Способ по п.1, в котором соединение выбрано из группы, состоящей из альфа-токотриенол-гидрохинона, бета-токотриенол-гидрохинона, гамма-токотриенол-гидрохинона и дельта-токотриенол-гидрохинона.

4. Способ по п.2, в котором соединение является альфа-токотриенол-хиноном.

5. Способ по любому из пп.1-4, в котором индивидуум, страдающий ДАЗН, имеет по меньшей мере одну мутацию по меньшей мере в одном ОРА гене, выбранном из группы: ОРА1, ОРА2, ОРА3, ОРА4, ОРА5, ОРА6 и ОРА7.

6. Способ по любому из пп.1-5, в котором индивидуум, страдающий ДАЗН, имеет по меньшей мере одну мутацию по меньшей мере в одном ОРА1 гене.

7. Способ по любому из пп.1-6, в котором индивидуум имеет один или несколько симптомов, выбранных из группы, состоящей из потери остроты зрения, потери центрального зрения, нарушения цветового зрения, центроцекальной скотомы, бледности диска зрительного нерва в височной части, циркумпапиллярной телеангиэктатической микроangiопатии, снижения реакции зрачков на свет, набухания слоя нервных волокон сетчатки вокруг диска (псевдоэдемы) и атрофии зрительного нерва.

8. Способ по любому из пп.4-7, в котором альфа-токотриенол-хинон составляет по меньшей мере 50% от массы токотриенолов и токотриенол-хинонов, присутствующих в композиции.

9. Способ по любому из пп.4-8, в котором альфа-токотриенол-хинон составляет по меньшей мере 80% от массы материала, присутствующего в композиции, за исключением массы любых добавленных фармацевтических носителей или наполнителей.

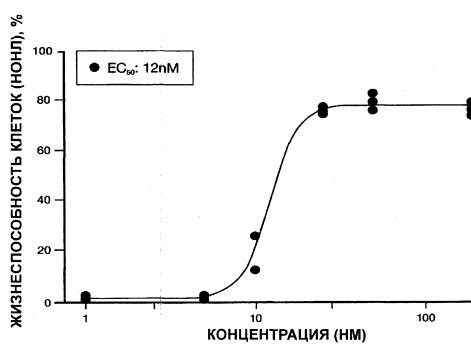
10. Способ по любому из пп.4-9, в котором альфа-токотриенол-хинон составляет по меньшей мере 95% от массы токотриенолов и токотриенол-хинонов, присутствующих в композиции.

11. Способ по любому из пп.4-10, в котором альфа-токотриенол-хинон составляет по меньшей мере 95% от массы материала, присутствующего в композиции, за исключением массы любых добавленных фармацевтических носителей или наполнителей.

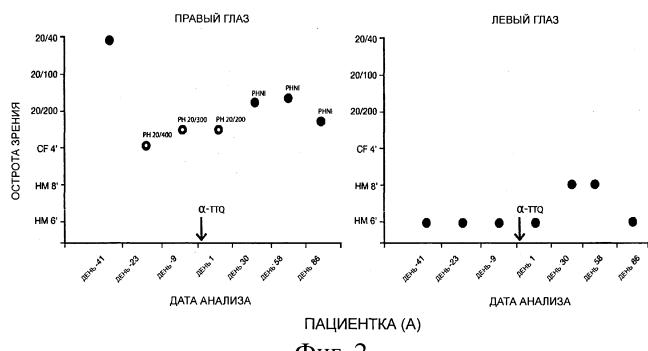
12. Способ по любому из пп.4-11, в котором композиция содержит от 50 до 500 мг альфа-токотриенол-хинона.

13. Способ по любому из пп.1-12, в котором композицию применяют посредством местного, периокулярного или интраокулярного введения.

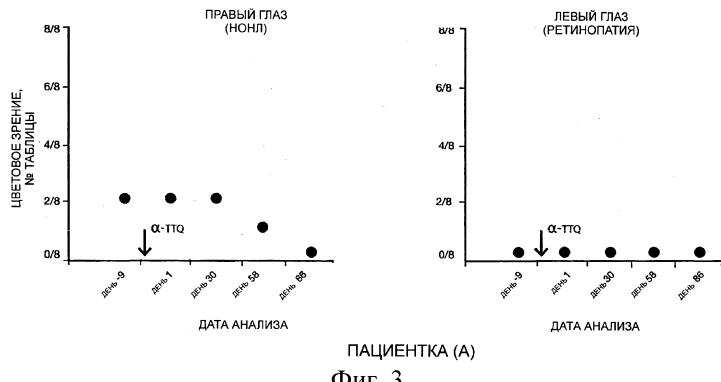
14. Способ по любому из пп.1-12, в котором композицию применяют посредством перорального введения.



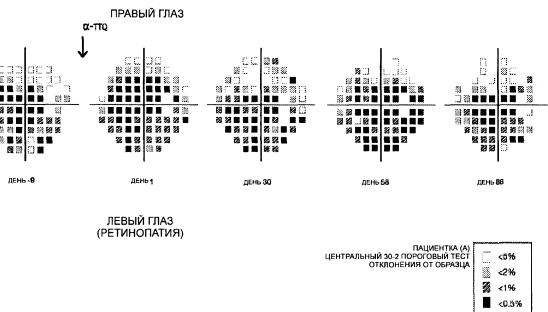
Фиг. 1



Фиг. 2

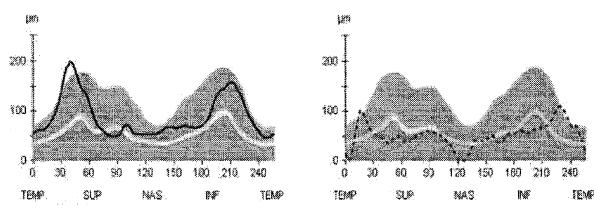


Фиг. 3

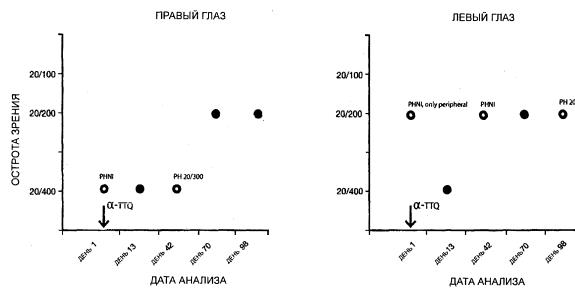


Фиг. 4

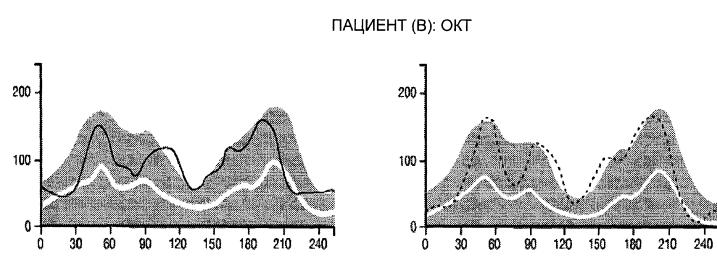
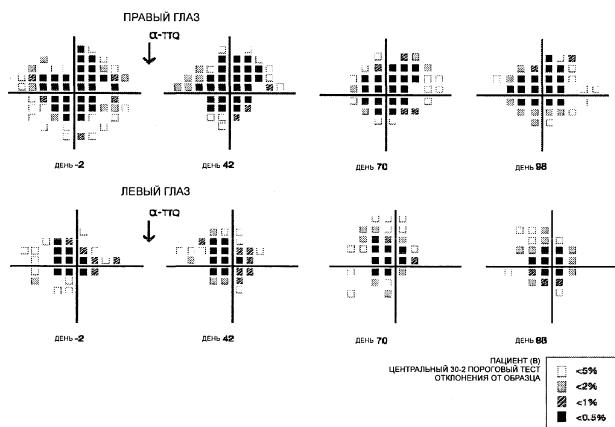
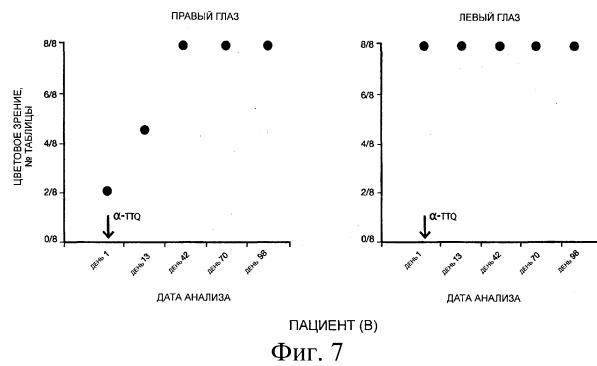
ПАЦИЕНТКА (A): ОКТ



Фиг. 5



Фиг. 6



Евразийская патентная организация, ЕАПО

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2