

## **RESUMO**

### **TRATAMENTO DE NEUROPATIA ÓTICA HEREDITÁRIA DE LEBER E ATROFIA ÓTICA DOMINANTE COM QUINONAS DE TOCOTRIENOL**

A presente invenção refere-se a métodos de tratar a neuropatia ótica hereditária de Leber e a atrofia ótica dominante com quinonas de tocotrienol, incluindo quinona de alfa-tocotrienol, de modo a aliviar os sintomas da doença.

## **DESCRIÇÃO**

### **TRATAMENTO DE NEUROPATIA ÓTICA HEREDITÁRIA DE LEBER E ATROFIA ÓTICA DOMINANTE COM QUINONAS DE TOCOTRIENOL**

#### **CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO**

A presente invenção refere-se a uma composição para utilização num método de tratar a atrofia ótica dominante (DOA), a dita composição compreendendo quinonas de tocotrienol (incluindo hidroquinonas de tocotrienol), por exemplo, quinona de alfa-tocotrienol.

#### **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

A Neuropatia Ótica Hereditária de Leber (LHON) e a atrofia ótica dominante (DOA) são as neuropatias óticas herdadas monossintomáticas mais comuns que geralmente levam à degeneração do nervo ótico e comprometimento visual.

LHON é uma doença genética mitocondrial caracterizada por perda bilateral da visão central devido à degeneração focal do nervo ótico. Foi inicialmente descrita pelo Dr. Theodor Leber que relatou o padrão característico de perda visual em 1871. Não foi até 1972 que o Dr. Robert Erickson propôs o padrão não-Mendeliano de herança e sugeriu uma mutação do ADN mitocondrial (ADNmt). A primeira associação com a mutação particular m.11778G>A não foi identificada até 1988 pelo Dr. Douglas Wallace. É atualmente sabido que mais de 95% das árvores genealógicas de LHON albergam uma de três mutações pontuais m.3460G>A, m.11778G>A e m.14484T>C do ADN mitocondrial (ADNmt) que envolvem todas genes codificando o complexo I da cadeia respiratória mitocondrial.

O início da perda visual varia ente os 8 e os 60 anos de idade, mas ocorre principalmente entre os 15 e os 30 anos de idade. Contudo, a deterioração visual pode já ocorrer durante os primeiros sete anos de vida. A doença afeta predominantemente os membros do sexo masculino.

Geralmente, os portadores de LHON permanecem assintomáticos até experimentarem embaciamento ou turvação da visão num olho, o segundo olho sendo afetado sequencialmente com um atraso de cerca de seis a oito semanas. Os pacientes de LHON experimentam uma perda da visão central rápida e indolor acompanhada pelo desvanecimento das cores especialmente no campo verde/vermelho. A acuidade visual atinge habitualmente níveis de 20/400 no prazo de alguns meses. Em exame de fundo os sinais característicos incluem tortuosidade vascular dos vasos retinais centrais, microangiopatia telangiectática circumpapilar, dilatação da camada de fibras do nervo retinal à volta do disco e ausência de vazamento em angiografia de fluoresceína. Após 6 meses a atrofia ótica é um aspeto universal. Embora tenha sido observada recuperação visual em casos raros, as probabilidades de melhoria são mínimas em pacientes com uma mutação pontual m.11778G>A. LHON é um distúrbio devastador com a maioria dos pacientes não mostrando nenhuma melhora funcional e tornando-se legitimamente cegos.

A Atrofia Ótica Dominante (DOA) também conhecida como atrofia ótica dominante autossômica, de tipo Kjer; atrofia ótica de Kjer; ou atrofia ótica dominante autossômica de Kjer, é caracterizada por uma perda bilateral progressiva lenta da visão central iniciando na infância e progredindo na vida adulta. Foi inicialmente descrita em 1886 por D. Batten. É uma doença de herança autossômica que afeta os nervos óticos, causando acuidade visual reduzida e cegueira iniciando na infância. Esta condição é devido a disfunção mitocondrial na mediação da morte das fibras do nervo ótico.

Embora o prognóstico visual seja melhor do que comparado com LHON, a DOA resulta em comprometimento visual significativo com cerca de metade dos indivíduos afetados não tendo êxito nos padrões de direção, e 13-46% sendo

registados como legitimamente cegos. O defeito de cor predominante na DOA é discromatopsia envolvendo os eixos azul-amarelo e vermelho-verde. Os pacientes com DOA experimentam atrofia difusa da camada de células dos gânglios retinais, perda de mielina e gliose fibrilar ao longo das vias visuais anteriores estendendo-se até ao corpo geniculado lateral.

A perda de visão na DOA é devida à perda das fibras do nervo ótico a partir de disfunção mitocondrial. A atrofia ótica dominante é associada com a mutação do gene OPA1. São descritos outros seis genes cromossómicos como causando atrofia ótica: OPA2 (obscuro), OPA3 (dominante), OPA4 (dominante), OPA5 (dominante), OPA6 (recessivo) e OPA7 (dominante). A atrofia ótica dominante demonstra heterogeneidade genética, que é onde uma única doença pode ser causada por vários defeitos genéticos em diferentes *loci*. Foram relatadas mais de 60 diferentes mutações do gene OPA1 causando DOA.

Existe consequentemente uma necessidade crítica e não abordada de tratamentos eficazes para a atrofia ótica dominante.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção proporciona uma composição para utilização no tratamento, prevenção ou melhoria da atrofia ótica dominante (DOA) num indivíduo sofrendo de atrofia ótica dominante (DOA), a dita composição compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto selecionado a partir do grupo consistindo em quinonas de tocotrienol e hidroquinonas de tocotrienol.

Numa forma de realização, a invenção proporciona uma composição para utilização no tratamento da atrofia ótica dominante com compostos específicos.

Noutra forma de realização, a invenção proporciona uma composição para utilização no tratamento de um indivíduo sofrendo de atrofia ótica dominante, a dita composição

compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma ou mais quinonas de tocotrienol. Noutra forma de realização, a invenção proporciona uma composição para utilização no tratamento de um indivíduo sofrendo de atrofia ótica dominante, a dita composição compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de quinona de alfa-tocotrienol. Noutra forma de realização, a invenção proporciona uma composição para utilização no tratamento de um indivíduo sofrendo de atrofia ótica dominante, a dita composição compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de quinona de beta-tocotrienol. Noutra forma de realização, a invenção proporciona uma composição para utilização no tratamento de um indivíduo sofrendo de atrofia ótica dominante, a dita composição compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de quinona de gama-tocotrienol. Noutra forma de realização, a invenção proporciona uma composição para utilização no tratamento de um indivíduo sofrendo de atrofia ótica dominante, a dita composição compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de quinona de delta-tocotrienol.

Noutra forma de realização, a invenção proporciona uma composição para utilização no tratamento de um indivíduo sofrendo de ou atrofia ótica dominante, a dita composição compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma ou mais hidroquinonas de tocotrienol. Noutra forma de realização, a invenção proporciona uma composição para utilização no tratamento de um indivíduo sofrendo de atrofia ótica dominante, a dita composição compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de hidroquinona de alfa-tocotrienol. Noutra forma de realização, a invenção proporciona uma composição para utilização no tratamento de um indivíduo sofrendo de atrofia ótica dominante, a dita composição compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de hidroquinona de beta-tocotrienol. Noutra forma de realização, a invenção proporciona uma composição para

utilização no tratamento de um indivíduo sofrendo de atrofia ótica dominante, a dita composição compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de hidroquinona de gama-tocotrienol. Noutra forma de realização, a invenção uma composição para utilização no tratamento de um indivíduo sofrendo de atrofia ótica dominante, a dita composição compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de hidroquinona de delta-tocotrienol.

Numa forma de realização, uma composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de alfa-tocotrienol, onde a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 30% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de alfa-tocotrienol, onde a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 40% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de alfa-tocotrienol, onde a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 50% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de alfa-tocotrienol, onde a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 60% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de alfa-tocotrienol, onde a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 70% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de alfa-

tocotrienol, onde a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 75% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de alfa-tocotrienol, onde a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 80% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de alfa-tocotrienol, onde a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 90% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de alfa-tocotrienol, onde a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 95% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de alfa-tocotrienol, onde a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 98% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de alfa-tocotrienol, onde a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 99% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de alfa-tocotrienol, onde a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 30% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no

tratamento do indivíduo compreende quinona de alfa-tocotrienol, onde a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 40% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de alfa-tocotrienol, onde a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 50% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de alfa-tocotrienol, onde a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 60% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de alfa-tocotrienol, onde a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 70% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de alfa-tocotrienol, onde a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 75% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de alfa-tocotrienol, onde a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 80% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de



realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de alfa-tocotrienol, onde a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 90% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de alfa-tocotrienol, onde a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 95% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de alfa-tocotrienol, onde a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 98% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de alfa-tocotrienol, onde a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 99% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados.

Noutra forma de realização, a preparação farmacêutica contém quinona de alfa-tocotrienol suficiente para proporcionar um nível terapêutico de composto pelo menos na retina ou no sistema de nervos óticos quando administrada a um paciente sofrendo de DOA.

Numa forma de realização, a invenção proporciona formulações farmacêuticas unitárias de entre cerca de 50 mg a 500 mg de quinona de alfa-tocotrienol, onde a pureza da quinona de alfa-tocotrienol presente na formulação compreende pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo

menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 98%, ou pelo menos cerca de 99% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. As formulações farmacêuticas unitárias podem ser utilizadas para tratamento de indivíduos sofrendo de atrofia ótica dominante.

Numa forma de realização, a invenção proporciona formulações farmacêuticas unitárias de entre cerca de 50 mg a 500 mg de quinona de alfa-tocotrienol, onde a pureza da quinona de alfa-tocotrienol presente na formulação compreende pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 98%, ou pelo menos cerca de 99% do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. As formulações farmacêuticas unitárias podem ser utilizadas para tratamento de indivíduos sofrendo de atrofia ótica dominante.

Quaisquer das formas de realização das composições farmacêuticas, formulações farmacêuticas e formulações farmacêuticas unitárias de quinona de alfa-tocotrienol podem ser utilizadas para tratar um indivíduo sofrendo de atrofia ótica dominante, tal como um indivíduo com atrofia ótica dominante onde o indivíduo tem mutações em pelo menos um dos genes OPA, OPA1, OPA2, OPA3, OPA4, OPA5, OPA6 ou OPA7; particularmente onde o indivíduo tem uma mutação no gene OPA1.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de beta-tocotrienol, onde a quinona de beta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 30% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra

forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de beta-tocotrienol, onde a quinona de beta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 40% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de beta-tocotrienol, onde a quinona de beta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 50% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de beta-tocotrienol, onde a quinona de beta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 60% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de beta-tocotrienol, onde a quinona de beta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 70% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de beta-tocotrienol, onde a quinona de beta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 75% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de beta-tocotrienol, onde a quinona de beta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 80% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de beta-tocotrienol, onde a quinona de beta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 90% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de

realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de beta-tocotrienol, onde a quinona de beta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 95% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de beta-tocotrienol, onde a quinona de beta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 98% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de beta-tocotrienol, onde a quinona de beta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 99% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de beta-tocotrienol, onde a quinona de beta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 30% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de beta-tocotrienol, onde a quinona de beta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 40% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de beta-tocotrienol, onde a quinona de beta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 50% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de beta-

tocotrienol, onde a quinona de beta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 60% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de beta-tocotrienol, onde a quinona de beta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 70% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de beta-tocotrienol, onde a quinona de beta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 75% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de beta-tocotrienol, onde a quinona de beta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 80% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de beta-tocotrienol, onde a quinona de beta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 90% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de beta-tocotrienol, onde a quinona de beta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 95% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no

tratamento do indivíduo compreende quinona de beta-tocotrienol, onde a quinona de beta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 98% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de beta-tocotrienol, onde a quinona de beta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 99% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados.

Numa forma de realização, a invenção proporciona formulações farmacêuticas unitárias de entre cerca de 50 mg a 500 mg de quinona de beta-tocotrienol, onde a pureza da quinona de beta-tocotrienol presente na formulação compreende pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 98%, ou pelo menos cerca de 99% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. As formulações farmacêuticas unitárias podem ser utilizadas para tratamento de indivíduos sofrendo de atrofia ótica dominante.

Numa forma de realização, a invenção proporciona formulações farmacêuticas unitárias de entre cerca de 50 mg a 500 mg de quinona de beta-tocotrienol, onde a pureza da quinona de beta-tocotrienol presente na formulação compreende pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 98%, ou pelo menos cerca de 99% do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos

adicionados. As formulações farmacêuticas unitárias podem ser utilizadas para tratamento de indivíduos sofrendo de atrofia ótica dominante.

Quaisquer das formas de realização das composições farmacêuticas, formulações farmacêuticas e formulações farmacêuticas unitárias de quinona de alfa-tocotrienol podem ser utilizadas para tratar um indivíduo sofrendo de atrofia ótica dominante, tal como um indivíduo com atrofia ótica dominante onde o indivíduo tem mutações em pelo menos um dos genes OPA, OPA1, OPA2, OPA3, OPA4, OPA5, OPA6 ou OPA7; particularmente onde o indivíduo tem uma mutação no gene OPA1.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de gama-tocotrienol, onde a quinona de gama-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 30% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de gama-tocotrienol, onde a quinona de gama-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 40% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de gama-tocotrienol, onde a quinona de gama-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 50% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de gama-tocotrienol, onde a quinona de gama-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 60% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de gama-tocotrienol, onde a quinona de gama-tocotrienol compreende

pelo menos cerca de 70% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de gama-tocotrienol, onde a quinona de gama-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 75% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de gama-tocotrienol, onde a quinona de gama-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 80% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de gama-tocotrienol, onde a quinona de gama-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 90% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de gama-tocotrienol, onde a quinona de gama-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 95% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de gama-tocotrienol, onde a quinona de gama-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 98% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de gama-tocotrienol, onde a quinona de gama-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 99% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de gama-tocotrienol, onde a quinona de gama-tocotrienol



compreende pelo menos cerca de 30% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de gama-tocotrienol, onde a quinona de gama-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 40% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de gama-tocotrienol, onde a quinona de gama-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 50% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de gama-tocotrienol, onde a quinona de gama-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 60% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de gama-tocotrienol, onde a quinona de gama-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 70% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de gama-tocotrienol, onde a quinona de gama-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 75% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de gama-

tocotrienol, onde a quinona de gama-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 80% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de gama-tocotrienol, onde a quinona de gama-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 90% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de gama-tocotrienol, onde a quinona de gama-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 95% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de gama-tocotrienol, onde a quinona de gama-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 98% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de gama-tocotrienol, onde a quinona de gama-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 99% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados.

Numa forma de realização, a invenção proporciona formulações farmacêuticas unitárias entre cerca de 50 mg a 500 mg de quinona de gama-tocotrienol, onde a pureza da quinona de gama-tocotrienol presente na formulação compreende pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos

cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 98%, ou pelo menos cerca de 99% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. As formulações farmacêuticas unitárias podem ser utilizadas para tratamento de indivíduos sofrendo de atrofia ótica dominante.

Numa forma de realização, a invenção proporciona formulações farmacêuticas unitárias entre cerca de 50 mg a 500 mg de quinona de gama-tocotrienol, onde a pureza da quinona de gama-tocotrienol presente na formulação compreende pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 98%, ou pelo menos cerca de 99% do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. As formulações farmacêuticas unitárias podem ser utilizadas para tratamento de indivíduos sofrendo de atrofia ótica dominante.

Quaisquer das formas de realização das composições farmacêuticas, formulações farmacêuticas e formulações farmacêuticas unitárias de quinona de gama-tocotrienol podem ser utilizadas para tratar um indivíduo sofrendo de atrofia ótica dominante, tal como um indivíduo com atrofia ótica dominante onde o indivíduo tem mutações em pelo menos um dos genes OPA, OPA1, OPA2, OPA3, OPA4, OPA5, OPA6 ou OPA7; particularmente ou onde o indivíduo tem uma mutação no gene OPA1.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de delta-tocotrienol, onde a quinona de delta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 30% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no

tratamento do indivíduo compreende quinona de delta-tocotrienol, onde a quinona de delta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 40% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de delta-tocotrienol, onde a quinona de delta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 50% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de delta-tocotrienol, onde a quinona de delta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 60% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de delta-tocotrienol, onde a quinona de delta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 70% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de delta-tocotrienol, onde a quinona de delta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 75% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de delta-tocotrienol, onde a quinona de delta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 80% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de delta-tocotrienol, onde a quinona de delta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 90% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no

tratamento do indivíduo compreende quinona de delta-tocotrienol, onde a quinona de delta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 95% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de delta-tocotrienol, onde a quinona de delta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 98% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de delta-tocotrienol, onde a quinona de delta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 99% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de delta-tocotrienol, onde a quinona de delta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 30% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de delta-tocotrienol, onde a quinona de delta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 40% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de delta-tocotrienol, onde a quinona de delta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 50% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de delta-tocotrienol, onde a quinona de delta-tocotrienol compreende

pelo menos cerca de 60% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de delta-tocotrienol, onde a quinona de delta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 70% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de delta-tocotrienol, onde a quinona de delta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 75% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de delta-tocotrienol, onde a quinona de delta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 80% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de delta-tocotrienol, onde a quinona de delta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 90% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de delta-tocotrienol, onde a quinona de delta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 95% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de delta-

tocotrienol, onde a quinona de delta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 98% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. Noutra forma de realização, a composição farmacêutica utilizada no tratamento do indivíduo compreende quinona de delta-tocotrienol, onde a quinona de delta-tocotrienol compreende pelo menos cerca de 99% em peso do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados.

Numa forma de realização, a invenção proporciona formulações farmacêuticas unitárias entre cerca de 50 mg a 500 mg de quinona de delta-tocotrienol, onde a pureza da quinona de delta-tocotrienol presente na formulação compreende pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 98%, ou pelo menos cerca de 99% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação. As formulações farmacêuticas unitárias podem ser utilizadas para tratamento de indivíduos sofrendo de atrofia ótica dominante.

Numa forma de realização, a invenção proporciona formulações farmacêuticas unitárias entre cerca de 50 mg a 500 mg de quinona de delta-tocotrienol, onde a pureza da quinona de delta-tocotrienol presente na formulação compreende pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 98%, ou pelo menos cerca de 99% do material presente na preparação, excluindo o peso de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos adicionados. As formulações farmacêuticas unitárias podem

ser utilizadas para tratamento de indivíduos sofrendo de atrofia ótica dominante.

Quaisquer das formas de realização das composições farmacêuticas, formulações farmacêuticas e formulações farmacêuticas unitárias de quinona de delta-tocotrienol podem ser utilizadas para tratar um indivíduo sofrendo de atrofia ótica dominante, tal como um indivíduo com atrofia ótica dominante onde o indivíduo tem mutações em pelo menos um dos genes OPA, OPA1, OPA2, OPA3, OPA4, OPA5, OPA6 ou OPA7; particularmente onde o indivíduo tem uma mutação no gene OPA1.

Numa forma de realização, o indivíduo sofrendo de DOA, tem um ou mais sintomas selecionados a partir do grupo consistindo em: perda de acuidade visual, perda de visão central, comprometimento da visão a cores, escotomas centrocecais, palidez temporal do disco ótico, microangiopatia telangiectática circumpapilar, escassez de respostas à luz pupilar, dilatação da camada de fibras de nervo retinal à volta do disco (pseudoedema), ou atrofia ótica.

Numa forma de realização, a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma ou mais de quinona de alfa-tocotrienol, hidroquinona de alfa-tocotrienol, quinona de beta-tocotrienol, hidroquinona de beta-tocotrienol, quinona de gama-tocotrienol, hidroquinona de gama-tocotrienol, quinona de delta-tocotrienol ou hidroquinona de delta-tocotrienol, tal como uma quantidade terapeuticamente eficaz de quinona de alfa-tocotrienol, a um indivíduo sofrendo de DOA, alivia um ou mais sintomas selecionados a partir do grupo consistindo em: perda de acuidade visual, perda de visão central, comprometimento da visão a cores, escotomas centrocecais, palidez temporal do disco ótico, microangiopatia telangiectática circumpapilar, dilatação da camada de fibras de nervo retinal à volta do disco (pseudoedema), ou atrofia ótica.



Numa forma de realização, a composição utilizada no tratamento é capaz de interromper a progressão de: perda de acuidade visual, perda de visão central, comprometimento da visão a cores, escotomas centrocecais, palidez temporal do disco ótico, microangiopatia telangiectática circumpapilar, dilatação da camada de fibras do nervo retinal à volta do disco (pseudoedema), ou atrofia ótica.

Numa forma de realização, a composição utilizada no tratamento detém a progressão da atividade visual. Noutra forma de realização, a composição utilizada no tratamento detém a progressão da perda de visão a cores.

Numa forma de realização, a composição utilizada no tratamento melhora a acuidade visual de menos de 20/400, ou de menos de cerca de 20/400, a 20/100, a cerca de 20/100, ou a melhor do que 20/100. Noutra forma de realização, a composição utilizada no tratamento melhora a visão a cores.

Numa forma de realização, o composto na composição utilizada para o tratamento é administrado ao paciente numa quantidade tal que a concentração do composto no plasma do paciente é entre cerca de 1 ng/ml e cerca de 5.000 ng/ml. Numa forma de realização, o composto na composição utilizada para o tratamento é administrado ao paciente numa quantidade tal que a concentração do composto no plasma do paciente é entre cerca de 10 ng/ml e cerca de 2.000 ng/ml. Numa forma de realização, o composto na composição utilizada para o tratamento é administrado ao paciente numa quantidade tal que a concentração do composto no plasma do paciente é entre cerca de 10 ng/ml e cerca de 2.000 ng/ml. Numa forma de realização, o composto na composição utilizada para o tratamento é administrado ao paciente numa quantidade tal que a concentração do composto no plasma do paciente é entre cerca de 10 ng/ml e cerca de 1.000 ng/ml. Numa forma de realização, o composto na composição utilizada para o tratamento é administrado ao paciente numa quantidade tal que a concentração do composto no plasma do

paciente é entre cerca de 10 ng/ml e cerca de 500 ng/ml. Numa forma de realização, o composto na composição utilizada para o tratamento é administrado ao paciente numa quantidade tal que a concentração do composto no plasma do paciente é entre cerca de 10 ng/ml e cerca de 250 ng/ml. Numa forma de realização, o composto na composição utilizada para o tratamento é administrado ao paciente numa quantidade tal que a concentração do composto no plasma do paciente é entre cerca de 10 ng/ml e cerca de 150 ng/ml. Numa forma de realização, o composto na composição utilizada para o tratamento é administrado ao paciente numa quantidade tal que a concentração do composto no plasma do paciente é entre cerca de 10 ng/ml e cerca de 100 ng/ml. Numa forma de realização, o composto na composição utilizada para o tratamento é administrado ao paciente numa quantidade tal que a concentração do composto no plasma do paciente é cerca de 50 ng/ml.

Numa forma de realização, o composto na composição para utilização no tratamento de DOA é selecionado a partir do grupo consistindo em quinona de alfa-tocotrienol, quinona de beta-tocotrienol, quinona de gama-tocotrienol, quinona de delta-tocotrienol, hidroquinona de alfa-tocotrienol, hidroquinona de beta-tocotrienol, hidroquinona de gama-tocotrienol, e hidroquinona de delta-tocotrienol, ou qualquer combinação de dois ou mais dos compostos anteriores, e é formulado numa preparação farmacêutica adequada para administração por meio de tubo alimentar, seringa alimentar ou gastrostomia. Noutra forma de realização, o composto na composição para utilização no tratamento de DOA é selecionado a partir do grupo consistindo em quinona de alfa-tocotrienol, quinona de beta-tocotrienol, quinona de gama-tocotrienol, quinona de delta-tocotrienol, hidroquinona de alfa-tocotrienol, hidroquinona de beta-tocotrienol, hidroquinona de gama-tocotrienol, e hidroquinona de delta-tocotrienol, ou

qualquer combinação de dois ou mais dos compostos anteriores, e é formulado numa preparação farmacêutica compreendendo um ou mais óleos derivados de vegetais, tais como óleo de sésamo, e/ou um ou mais óleos derivados de animais, e/ou um ou mais óleos derivados de peixe. Noutra forma de realização, o composto na composição para utilização no tratamento de DOA é quinona de alfa-tocotrienol, quinona de beta-tocotrienol, quinona de gama-tocotrienol, quinona de delta-tocotrienol, hidroquinona de alfa-tocotrienol, hidroquinona de beta-tocotrienol, hidroquinona de gama-tocotrienol, e hidroquinona de delta-tocotrienol, ou qualquer combinação de dois ou mais dos compostos anteriores, e é formulado numa preparação farmacêutica compreendendo um ou mais óleos derivados de vegetais, tais como óleo de sésamo, e/ou um ou mais óleos derivados de animais, e/ou um ou mais óleos derivados de peixe, onde a preparação farmacêutica é adequada para administração oral.

Nalgumas formas de realização, a invenção refere-se a uma formulação oftálmica tópica, periocular ou intraocular compreendendo uma quantidade oftalmicamente eficaz de quinona de alfa-tocotrienol.

Nalgumas formas de realização, as formulações oftálmicas da presente invenção são administradas por via local em colírios. Noutras formas de realização, as formulações oftálmicas da presente invenção são administradas como uma solução de irrigação. Noutras formas de realização, as formulações oftálmicas da presente invenção são administradas por via periocular. Noutras formas de realização, as formulações oftálmicas da presente invenção são administradas por via intraocular.

Noutro aspeto, a invenção refere-se a uma formulação oftálmica tópica benéfica para um paciente sofrendo de ou em risco de distúrbios oftálmicos ou perda de visão a partir de DOA, a dita formulação compreendendo uma

quantidade oftalmicamente eficaz de um ou mais agentes selecionados a partir do grupo consistindo em quinona de alfa-tocotrienol, quinona de beta-tocotrienol, quinona de gama-tocotrienol e quinona de delta-tocotrienol, ou misturas dos mesmos; e um veículo oftalmicamente aceitável.

Noutra forma de realização, a invenção refere-se à utilização tópica, periocular, ou intraocular de uma formulação compreendendo quinona de alfa-tocotrienol para prevenir, reduzir, melhorar ou tratar DOA em indivíduos com necessidade de tal tratamento. Noutra forma de realização, a invenção refere-se à utilização tópica, periocular, ou intraocular de uma formulação compreendendo quinona de beta-tocotrienol para prevenir, reduzir, melhorar ou tratar DOA em indivíduos com necessidade de tal tratamento. Noutra forma de realização, a invenção refere-se à utilização tópica, periocular, ou intraocular de uma formulação compreendendo quinona de gama-tocotrienol para prevenir, reduzir, melhorar ou tratar DOA em indivíduos com necessidade de tal tratamento. Noutra forma de realização, a invenção refere-se à utilização tópica, periocular, ou intraocular de uma formulação compreendendo quinona de delta-tocotrienol para prevenir, reduzir, melhorar ou tratar DOA em indivíduos com necessidade de tal tratamento.

Noutra forma de realização, a invenção refere-se a uma formulação oftálmica tópica compreendendo uma quinona de tocotrienol, benéfica para proteção contra, redução de, melhoria de, ou tratamento de um distúrbio oftálmico associado com atrofia ótica dominante (DOA).

Para todos os compostos e métodos descritos no presente documento que utilizam uma quinona de tocotrienol, a forma de quinona pode também ser utilizada na sua forma reduzida (hidroquinona, 1,4-benzenodiol) quando desejado. Igualmente, a forma de hidroquinona pode também ser utilizada na sua forma oxidada (quinona) quando desejado.

Para todos os compostos e métodos descritos aqui, a

invenção também abrange a utilização no tratamento dos compostos e métodos descritos. A invenção também abrange a utilização dos compostos descritos no presente documento para preparação de um medicamento para utilização no tratamento de atrofia ótica dominante.

A presente invenção compreende vários aspetos, características e formas de realização, onde tais aspetos múltiplos, características e formas de realização podem ser combinados e permutados de qualquer maneira desejada. Estes e outros aspetos, características e formas de realização da presente invenção tornar-se-ão evidentes após referência ao resto deste pedido, incluindo a seguinte descrição detalhada.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A **Figura 1** ilustra um gráfico mostrando a viabilidade de células com uma mutação de LHON obtida a partir dos Coriell Cell Repositories (Camden, NJ; número de repositório GM03858) na presença de quinona de alfa-tocotrienol ( $\alpha$ TTQ). A quinona de alfa-tocotrienol mostrou uma  $EC_{50}$  de 12 nM.

A **Figura 2** ilustra dois gráficos mostrando a acuidade visual do olho direito e do olho esquerdo do Paciente (A) que tem uma mutação de LHON 11778, em resposta ao tratamento com quinona de alfa-tocotrienol ( $\alpha$ TTQ). O paciente (A) também sofre de retinopatia no olho esquerdo. O tratamento com quinona de alfa-tocotrienol melhorou a acuidade visual do olho direito de 20/400 a 20/200. A acuidade visual do olho esquerdo que tem retinopatia foi também melhorada ligeiramente.

A **Figura 3** ilustra dois gráficos mostrando o resultado do teste de visão a cores de Ishihura realizado com 8 placas. A visão a cores em ambos olhos do Paciente (A) não sofreu deterioração a partir da linha de base.

A **Figura 4** ilustra o campo visual do Paciente (A). O olho esquerdo sofrendo de retinopatia não pode ser medido. É

mostrada uma melhoria importante no campo visual do olho esquerdo no Dia 30 após o tratamento com quinona de alfa-tocotrienol ( $\alpha$ TTQ).

A **Figura 5** ilustra o declínio da espessura retinal nos olhos do Paciente (A) conforme medido com tomografia de coerência ótica (OCT) no Dia 5 após tratamento com quinona de alfa-tocotrienol ( $\alpha$ TTQ).

A **Figura 6** ilustra dois gráficos mostrando a acuidade visual do olho direito e do olho esquerdo do Paciente (B) com uma mutação de LHON 11778 em resposta ao tratamento com quinona de alfa-tocotrienol ( $\alpha$ TTQ). É observada melhoria em ambos olhos.

A **Figura 7** ilustra dois gráficos mostrando o resultado do Teste de Visão a Cores de Ishihura realizado com 8 placas. A visão a cores do olho esquerdo do Paciente (B) melhorou até ao normal onde estava o seu olho direito antes do tratamento.

A **Figura 8** ilustra o campo visual de ambos olhos do Paciente (B). É mostrada alguma melhoria em ambos olhos no Dia 41 após o tratamento com quinona de alfa-tocotrienol ( $\alpha$ TTQ).

A **Figura 9** ilustra o declínio da espessura retinal nos olhos do Paciente (B) conforme medido com tomografia de coerência ótica (OCT) no Dia 15 após o tratamento com quinona de alfa-tocotrienol ( $\alpha$ TTQ).

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

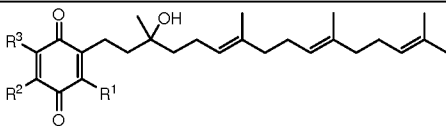
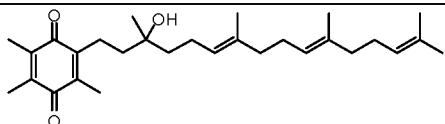
A presente invenção refere-se a uma composição para utilização no tratamento de atrofia ótica dominante, com compostos específicos.

Num aspeto, são contempladas quinonas de tocotrienol para utilização em tratamento, incluindo quinona de alfa-tocotrienol, quinona de beta-tocotrienol, quinona de gama-tocotrienol, e quinona de delta-tocotrienol. Noutro aspeto, é contemplada quinona de alfa-tocotrienol para utilização em tratamento. São proporcionadas estruturas de quinonas de

tocotrienol no Quadro 1 abaixo. As quinonas de tocotrienol com a configuração de tocotrienol de ocorrência natural são utilizadas numa forma de realização da invenção, mas podem também ser utilizados na invenção outros estereoisômeros e/ou misturas de estereoisômeros em qualquer razão, tal como misturas racêmicas.

As quinonas de tocotrienol podem ser utilizadas na sua forma oxidada, conforme mostrado no Quadro 1, ou podem ser utilizadas na sua forma de hidroquinona reduzida, conforme mostrado no Quadro 2. A forma de quinona (ciclohexadienodiona) e a forma de hidroquinona (benzenodiol) são facilmente interconvertidas com reagentes adequados. A quinona pode ser tratada numa mistura bifásica de um solvente etéreo com uma solução aquosa básica de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (Vogel, A.I. et al., Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5ª Edição, Prentice Hall: Nova Iorque, 1996; Secção 9.6.14 Quinones, "Reduction to the Hidroquinone"). A preparação padrão na ausência de oxigénio produz a hidroquinona desejada. A forma de hidroquinona pode ser oxidada a forma de quinona com agentes de oxidação tais como nitrato de amónio cérico (CAN) ou cloreto férrico. As formas de quinona e hidroquinona são também facilmente interconvertidas eletroquimicamente, como é bem conhecido na técnica. Veja-se, por exemplo, Secção 33.4 de Streitweiser e Heathcock, Introduction to Organic Chemistry, Nova Iorque: Macmillan, 1976.

Quadro 1

Quinonas de Tocotrienol				
		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Quinona de alfa-tocotrienol		metilo	metilo	metilo

Quinona de beta- tocotrienol		metilo	H	metilo
Quinona de gama- tocotrienol		H	metilo	metilo
Quinona de delta- tocotrienol		H	H	metilo

Quadro 2

Hidroquinonas de tocotrienol				
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
Hidroquinona de alfa- tocotrienol		metilo	metilo	metilo
Hidroquinona de beta- tocotrienol		metilo	H	metilo
Hidroquinona de gama- tocotrienol		H	metilo	metilo
Hidroquinona de delta- tocotrienol		H	H	metilo

"Indivíduo," "indivíduo," ou "paciente," significa um mamífero, preferentemente um ser humano.

"Tratar" uma doença com os compostos e métodos discutidos no presente documento é definido como administrar um ou mais dos compostos descritos no presente documento, com ou sem agentes terapêuticos adicionais, de modo de reduzir ou eliminar a doença ou um ou mais sintomas



da doença, ou para atrasar a progressão de uma doença ou de um ou mais sintomas da doença, ou para reduzir a gravidade da doença ou de um ou mais sintomas da doença. "Supressão" de uma doença com os compostos e métodos descritos no presente documento é definida como administrar um ou mais dos compostos descritos no presente documento, com ou sem agentes terapêuticos adicionais, de modo de suprimir a manifestação clínica da doença, ou para suprimir a manifestação de sintomas adversos da doença. A distinção entre tratamento e supressão é que o tratamento ocorre após serem manifestados sintomas adversos da doença num indivíduo, enquanto a supressão ocorre antes de serem manifestado sintomas adversos da doença num indivíduo. A supressão pode ser parcial, substancialmente total ou total.

Dado que a DOA é devida a mutações genéticas, podem ser utilizadas avaliações genéticas para identificar pacientes em risco de doença.

As composições da invenção divulgadas no presente documento podem ser utilizadas para tratar, pacientes assintomáticos com mutações em genes OPA, tais como OPA1, OPA2, OPA3, OPA4, OPA5, OPA6 ou OPA7 que estão em risco de desenvolver os sintomas clínicos da doença ótica, de modo a suprimir o aparecimento de quaisquer sintomas adversos ou diminuir a gravidade dos sintomas que possam ocorrer. As composições da invenção divulgadas no presente documento podem ser utilizadas para tratar, pacientes sintomáticos com mutações em genes OPA, tais como OPA1, OPA2, OPA3, OPA4, OPA5, OPA6 ou OPA7. As composições da invenção divulgadas no presente documento podem ser utilizadas para tratar pacientes sintomáticos com mutações no gene OPA1.

"Utilização terapêutica" dos compostos descritos no presente documento é definida como utilizar um ou mais dos compostos discutidos no presente documento para tratar ou suprimir uma doença, conforme definido acima. Uma

"quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto é uma quantidade do composto que, quando administrado a um indivíduo, é suficiente para reduzir ou eliminar uma doença ou um ou mais sintomas da doença, ou para atrasar a progressão de uma doença ou de um ou mais sintomas da doença, ou para reduzir a gravidade de uma doença ou de um ou mais sintomas da doença, ou para suprimir as manifestações clínicas de uma doença, ou para suprimir a manifestação de sintomas adversos de uma doença. Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser administrada em uma ou mais administrações.

Embora os compostos descritos no presente documento possam ocorrer e possam ser utilizados como um composto neutro (não sal), a descrição destina-se a abranger todos os sais dos compostos descritos no presente documento, bem como métodos de utilização de tais sais dos compostos. Numa forma de realização, os sais dos compostos compreendem sais farmaceuticamente aceitáveis. Sais farmaceuticamente aceitáveis são aqueles sais que podem ser administrados como fármacos ou farmacêuticos a seres humanos e/ou animais e que, após administração, retêm pelo menos alguma da atividade biológica do composto livre (composto neutro ou composto não sal). O sal desejado de um composto básico pode ser preparado através de métodos conhecidos pelos peritos na especialidade tratando o composto com um ácido. Exemplos de ácidos inorgânicos incluem, mas não estão limitados a, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico. Exemplos de ácidos orgânicos incluem, mas não estão limitados a, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácidos sulfônicos e ácido salicílico. Podem também ser preparados sais de compostos básicos com

aminoácidos, tais como sais de aspartato e sais de glutamato. O sal desejado de um composto ácido pode ser preparado através de métodos conhecidos pelos peritos na especialidade tratando o composto com uma base. Exemplos de sais inorgânicos de compostos ácidos incluem, mas não estão limitados a, sais de metal alcalino e alcalinoterroso, tais como sais de sódio, sais de potássio, sais de magnésio, e sais de cálcio; sais de amónio; e sais de alumínio. Exemplos de sais orgânicos de compostos ácidos incluem, mas não estão limitados a, sais de procaína, dibenzilamina, N-etilpiperidina, N,N-dibenziletilenodiamina e trietilamina. Podem também ser preparados sais de compostos ácidos com aminoácidos, tal como sais de lisina.

A descrição de compostos no presente documento também inclui todos os estereoisómeros dos compostos, incluindo diastereómeros e enantiómeros, e misturas de estereoisómeros em qualquer razão, incluindo, mas não limitados a, misturas racêmicas. A menos que a estereoquímica seja explicitamente indicada numa estrutura, a estrutura destina-se a abranger todos os estereoisómeros possíveis do composto representado. Se a estereoquímica for explicitamente indicada para uma porção ou porções de uma molécula, mas não para outra porção ou porções de uma molécula, a estrutura destina-se a abranger todos os estereoisómeros possíveis para a porção ou porções onde a estereoquímica não é explicitamente indicada.

Os compostos podem ser administrados em forma de profármacos. Os profármacos são derivados dos compostos, que são em si relativamente inativos mas que se convertem no composto ativo quando introduzidos no indivíduo no qual são utilizados através de um processo químico ou biológico *in vivo*, tal como uma conversão enzimática. As formulações de profármacos adequadas incluem, mas não estão limitadas a, conjugados de péptidos dos compostos divulgados no presente documento e ésteres de compostos divulgados no

presente documento. É proporcionada discussão adicional de profármacos adequados em H. Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Nova Iorque: Elsevier, 1985; in R. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Boston: Elsevier, 2004; em R.L. Juliano (ed.), *Biological Approaches to the Controlled Delivery of Drugs* (Annals of the New York Academy of Sciences, v. 507), Nova Iorque: New York Academy of Sciences, 1987; e em E.B. Roche (ed.), *Design of Biopharmaceutical Properties Through Prodrugs and Analogs* (Simpósio patrocinado pela Medicinal Chemistry Section, APhA Academy of Pharmaceutical Sciences, novembro de 1976 national meeting, Orlando, Florida), Washington : The Academy, 1977.

#### *Monitorização da Eficácia do Tratamento*

*Analitos de plasma de rotina:* As razões corporais de cetona sanguínea, incluindo lactato:piruvato e beta-hidroxibutirato:acetoacetato, refletem o equilíbrio de eletrões. As alterações destas razões podem ser utilizadas para avaliar a função metabólica sistémica. Podem também ser monitorizado lactato sanguíneo aumentado, piruvato sanguíneo aumentado, alanina sanguínea aumentada e pH sanguíneo (para verificar para acidose metabólica).

*Análise metabolómica de plasma e urina:* Pode ser realizada análise de urina no paciente, e pode incluir medição dos seguintes ácidos orgânicos: ácido láctico, ácido pirúvico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido 2-cetoglutarico, ácido metilmalónico, ácido 3-OH butírico, ácido acetoacético, ácido 2-ceto-3-metilvalérico, ácido 2-ceto-isocaproico, ácido 2-ceto-isovalérico, ácido etilmalónico, ácido adípico, ácido subérico, ácido sebácico, ácido 4-OH-fenilacético, ácido 4-OH-fenilláctico, ácido 4-OH-fenilpirúvico, succinil acetona e creatinina. A análise de urina realizada no paciente pode também incluir medição dos seguintes aminoácidos: prolina, glutamina, treonina, serina, ácido glutâmico, arginina, glicina,

alanina, histidina, lisina, valina, asparagina, metionina, fenilalanina, isoleucina, leucina, tirosina, hidroxiprolina, creatinina, ácido aspártico, cisteína, ornitina, citrulina, homocisteína e taurina. Num grupo de analitos metabólicos, podem ser medidos os seguintes: sódio, potássio, cloreto, bicarbonato, lacunas de aniões, glicose (soro), azoto na ureia (sangue), creatinina, cálcio, bilirrubina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, proteína total (soro), albumina (soro), e índice de hemólise. Recentemente, o Critical Path Initiative apresentou uma bateria de biomarcadores para prever a toxicidade do fármaco que pode também refletir a função mitocondrial renal. Podem ser utilizadas alterações de KIM-1, Albumina, Proteína Total,  $\beta$ 2-microglobulina, Cistatina C, Clusterina, Fator Trefoil-3, e Lipocalina Associada A Gelatinase Neutrofílica tanto para detetar (se presente) uma nefropatia subclínica como para montar uma representação mais precisa de função renal. Finalmente, Haas et al., Mol Genet Metab. (2008) 94(1):16-37 descrevem vários testes, tais como análise bioquímica com base MRS, que podem ser utilizados na presente invenção.

*Tomografia de Coerência Ótica (OCT):* OCT é uma tecnologia não invasiva utilizada para produção de imagens da retina, o tecido sensorial de múltiplas camadas que reveste a parte posterior do olho. OCT, o primeiro instrumento que permite aos médicos observarem imagens de corte transversal da retina, está a revolucionar a deteção precoce e o tratamento das condições do olho tais como orifícios maculares, membranas pré-retinais, dilatação macular e inclusive dano do nervo ótico. A espessura retinal pode também ser medida utilizando outros dispositivos tal como o Analisador da Espessura Retinal (RTA; Talia Technology, Ltd., Mevasseret Zion, Israel) e o Tomógrafo de Retina de Heidelberg (HRT; Heidelberg

Engineering GmbH, Heidelberg, Alemanha). Os peritos na especialidade apreciarão que o declínio da espessura retinal pode ser calculado sobre qualquer número de distâncias, e que a menor distância somente é limitada pela resolução dos dispositivos.

*Teste de Cor de Ishihara:* O teste de Cor de Ishihara é um teste para deficiências de cor vermelha-verde. O teste consiste numa série de placas coloridas, denominadas placas de Ishihara, cada uma das quais contém um círculo de pontos de cor e tamanho aparentemente aleatorizados. Dentro do padrão estão pontos que formam um número visível para aqueles com visão a cores normal, e invisível, ou difícil de ver, para aqueles com um defeito de visão das cores vermelho-verde. O teste completo consiste em 38 placas, mas a existência de uma deficiência é habitualmente clara após algumas placas. A testagem das primeiras 24 placas proporciona um diagnóstico mais preciso da gravidade do defeito de visão a cores.

As placas comuns incluem um círculo de pontos em tonalidades de verde e azul claro com uma figura diferenciada em tonalidades de castanho, ou um círculo de pontos em tonalidades de vermelho, laranja e amarelo com uma figura em tonalidades de verde; o primeiro teste para a protanopia e o segundo para a deuteranopia.

*Atrofia ótica dominante: sintomas passíveis de tratamento.*

Os sintomas de DOA incluem perda bilateral de visão central iniciando na infância e progredindo variavelmente na vida adulta, escotomas centroceais, comprometimento da visão a cores e palidez temporal do disco ótico, atrofia ótica e escavação do disco ótico (veja-se, Carelli, V., "Retinal Ganglion Cell Neurodegeneration in Mitochondrial Inherited Disorders," *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009; 1787:518-528).

Numa forma de realização, a utilização das composições da invenção pode avaliar um ou mais sintomas de DOA,

incluindo perda de acuidade visual, perda de visão central, comprometimento da visão a cores, escotomas centrocecais, palidez temporal do disco ótico, microangiopatia telangiectática circumpapilar, dilatação da camada de fibras de nervo retinal à volta do disco (pseudoedema) e atrofia ótica. numa forma de realização, a utilização das composições da invenção pode avaliar um ou mais sintomas de DOA, incluindo perda de acuidade visual, perda de visão central, ou comprometimento da visão a cores.

#### *Mutações causando atrofia ótica dominante (DOA)*

Estão implicadas na DOA várias mutações em genes envolvidos no metabolismo energético. As ditas mutações referidas afetam os genes OPA, mapeados para o cromossoma 3q28-qter. Em 2000 o gene OPA1 foi identificado por Delettre et al., "Nuclear gene OPA1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy", *Nat. Genet.* 2000, 26: 207-210 e 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. Foi mapeado um pequeno número de famílias com DOA para outros genes OPA3, OPA4, OPA5, e OPA7 cromossómicos (Yu-Wai-Man et al., "Inherited Mitochondrial Optic Neuropathies", *J. Med. Genet.* 2009, 46,:145-158.

Os indivíduos com mutações nestes genes que atualmente não manifestam sintomas de DOA podem ser tratados com as composições da invenção de modo de suprimir os sintomas de DOA, ou diminuir a gravidade dos sintomas de DOA após estes serem desenvolvidos. Consequentemente, num aspeto, a invenção compreende composições para administração a indivíduos que têm uma ou mais das mutações listadas no presente documento. Noutro aspeto, a invenção compreende composições para administração a indivíduos que têm uma ou mais das mutações listadas no presente documento.

Os distúrbios óticos surgindo a partir de mutações que

afetam os genes OPA são de interesse para a presente invenção. Estas mutações incluem, mas não estão limitadas a, OPA1, OPA2, OPA3, OPA4, OPA5, OPA6 ou OPA7, particularmente OPA1.

#### *Dosagens*

Os compostos utilizados nas composições da invenção podem ser administrados em várias quantidades. Exemplos de dosagens diárias que podem ser utilizadas são uma quantidade eficaz dentro do intervalo de dosagem de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 300 mg/kg peso corporal, ou dentro de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 100 mg/kg peso corporal, ou dentro de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 80 mg/kg peso corporal, ou dentro de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 50 mg/kg peso corporal, ou dentro de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 30 mg/kg peso corporal, ou dentro de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg peso corporal, ou dentro de cerca de 1,0 mg/kg a cerca de 80 mg/kg peso corporal, ou dentro de cerca de 1,0 mg/kg a cerca de 50 mg/kg peso corporal, ou dentro de cerca de 1,0 mg/kg a cerca de 30 mg/kg peso corporal, ou dentro de cerca de 1,0 mg/kg a cerca de 10 mg/kg peso corporal, ou dentro de cerca de 10 mg/kg a cerca de 80 mg/kg peso corporal, ou dentro de cerca de 50 mg/kg a cerca de 150 mg/kg peso corporal, ou dentro de cerca de 100 mg/kg a cerca de 200 mg/kg peso corporal, ou dentro de cerca de 150 mg/kg a cerca de 250 mg/kg peso corporal, ou dentro de cerca de 200 mg/kg a cerca de 300 mg/kg peso corporal, ou dentro de cerca de 250 mg/kg a cerca de 300 mg/kg peso corporal, ou cerca de ou até cerca de 1, cerca de ou até cerca de 5, cerca de ou até cerca de 10, cerca de ou até cerca de 15, cerca de ou até cerca de 20, cerca de ou até cerca de 25, cerca de ou até cerca de 30, cerca de ou até cerca de 40, cerca de ou até cerca de 50, cerca de ou até cerca de 60, cerca de ou até cerca de 70, cerca de ou até cerca de 75, cerca de ou até cerca de 80, cerca de ou até cerca de 90, cerca de ou até cerca de 100, cerca de



ou até cerca de 125, cerca de ou até cerca de 150, cerca de ou até cerca de 175, cerca de ou até cerca de 200, cerca de ou até cerca de 225, cerca de ou até cerca de 250, cerca de ou até cerca de 275, cerca de ou até cerca de 300, cerca de ou até cerca de 325, cerca de ou até cerca de 350, cerca de ou até cerca de 375, cerca de ou até cerca de 400, cerca de ou até cerca de 425, cerca de ou até cerca de 450, cerca de ou até cerca de 500, cerca de ou até cerca de 550, cerca de ou até cerca de 600, cerca de ou até cerca de 650, cerca de ou até cerca de 700, cerca de ou até cerca de 750, cerca de ou até cerca de 800, cerca de ou até cerca de 850, cerca de ou até cerca de 900, cerca de ou até cerca de 950, ou cerca de ou até cerca de 1000 mg total. A(s) composição(ões) pode(m) ser administrada(s) numa dose diária única, ou a dosagem diária total pode ser administrada em dosagem dividida de duas, três ou quatro vezes por dia. Estas dosagens podem ser administradas a longo prazo, por exemplo, durante meses, anos, ou inclusive durante toda a vida do paciente.

A dosagem particular adequada para um paciente específico é determinada por titulação da dose. Por exemplo, estudos animais de administração de quinona de alfa-tocotrienol mostraram que em ratos, a 10 mg/kg, a biodisponibilidade é alta (~90%),  $C_{\max} = 931$  ng/ml,  $T_{\max} = 3,5$  h e  $t_{1/2} = 3,5$  h. Existe proporcionalidade menor do que a dose dado que para um aumento em doses de 2,4 : 6 : 10 : 20 somente existe um aumento nas AUCs de 1,5 : 2,8 : 4,0 : 6,7. Esta ausência de proporcionalidade de dose pode ser devida a absorção diminuída dado que não existe nenhuma alteração de  $t_{1/2}$  por cima do intervalo de dose. A quinona de alfa-tocotrienol testada em ratos foi segura quando administrada de forma precisa até 2000 mg/kg. Em cães em jejum, a 10 mg/kg, a biodisponibilidade é baixa (~ 16%),  $C_{\max} = 442$  ng/ml,  $T_{\max} = 2,8$  h e  $t_{1/2} = 7,6$  h.

Os perfis de plasma de dose única e dose repetida para

quinona de alfa tocotrienol foram simulados utilizando uma dose ajustada para obter uma  $C_{\max} < 10\mu\text{M}$  e uma  $C_{\min} > 0,5\mu\text{M}$ . Assumindo uma dose diária e cinéticas lineares, para um adulto de 70 kg a dose total necessitaria ser de 379 mg (5,41 mg/kg) para obter uma  $C_{24h}$  de 220,5 ng/ml (0,5 $\mu\text{M}$ ).

A dose de partida pode ser estimada com base nas normas da United States Food and Drug Administration tituladas "Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers" (julho de 2005) bem como as guias de orientação da International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use (ICH) tituladas "Guidance on Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals" (julho de 2008). Segundo as guias de orientação da ICH, as exposições previstas da dose inicial não devem exceder 1/50° do NOAEL (Nível de Efeito Observado Não Adverso) nas espécies mais sensíveis numa base de mg/m<sup>2</sup>. Após uma dose oral única de quinona de alfa-tocotrienol, o NOAEL foi estabelecido como sendo 500 mg/kg para o rato fêmea, isto é, 3.000 mg/m<sup>2</sup>. Esta dosagem seria equivalente a 81 mg/kg num ser humano adulto. 1/50° de 81 mg/kg é 1,6 mg/kg, isto é, 110 mg para um adulto de 70 kg, ou 16 mg para uma criança de 10 kg. Esta dose pode ser administrada uma vez, duas vezes, ou três vezes por dia.

#### *Agentes Coadministrados*

Embora os compostos descritos no presente documento possam ser administrados como o agente farmacêutico ativo único, podem também ser utilizados em combinação com um ou mais outros agentes utilizados no tratamento ou supressão de DOA. Agentes representativos úteis em combinação com os compostos descritos no presente documento para o tratamento ou supressão de DOA incluem, mas não estão limitados a, Coenzima Q, incluindo Coenzima Q10; idebenona; MitoQ;

acetilcarnitina (tal como acetil-L-carnitina ou acetil-DL-carnitina); palmitoilcarnitina (tal como palmitoil-L-carnitina ou palmitoil-DL-carnitina); carnitina (tal como L-carnitina ou DL-carnitina); quercetina; mangostão; açaí; uridina; N-acetil cisteína (NAC); polifenóis, tais como resveratrol; Vitamina A; Vitamina C; luteína; betacaroteno; licopeno; glutatona; ácidos gordos, incluindo ácidos gordos ômega-3 tais como derivados de ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosahexaenoico (DHA); ácido lipoico e derivados de ácido lipoico; complexo de Vitamina B; Vitamina B1 (tiamina); Vitamina B2 (riboflavina); Vitamina B3 (niacina, nicotinamida ou niacinamida); Vitamina B5 (ácido pantoténico); Vitamina B6 (piridoxina ou piridoxamina); Vitamina B7 (biotina); Vitamina B9 (ácido fólico, também conhecida como Vitamina B11 ou Vitamina M); Vitamina B12 (cobalaminas, tais como cianocobalamina); inositol; ácido 4-aminobenzoico; ácido folínico; Vitamina E; outras vitaminas; e compostos antioxidantes.

Os agentes coadministrados podem ser administrados simultaneamente com, antes de, ou após, a administração do composto primário destinado a tratar DOA.

#### *Formulações e Vias de Administração*

Os compostos utilizados nos métodos da invenção podem ser administrados em qualquer forma adequada que irá proporcionar níveis de plasma suficiente dos compostos. Os compostos podem ser administrados por via entérica, oral, parentérica, sublingual, por inalação (por exemplo, como névoas ou pulverizações), por via retal, ou por via tópica em formulações farmacêuticas unitárias contendo portadores, excipientes, adjuvantes e veículos farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos convencionais conforme desejado. Por exemplo, modos adequados de administração incluem oral, subcutânea, transdérmica, transmucosa, iontoforética, intravenosa, intra-arterial, intramuscular,

intraperitoneal, intranasal (por exemplo, por meio da mucosa nasal), subdural, retal, gastrointestinal e semelhantes, e diretamente a um órgão ou tecido específico ou afetado. O termo parentérico conforme utilizado no presente documento inclui injeções subcutâneas, injeção intravenosa, injeção intra-arterial, injeção intramuscular, injeção intrasternal, ou técnicas de infusão. Os compostos são misturados com portadores, excipientes, adjuvantes e veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados para a via desejada de administração.

A administração oral é vantajosa devido à sua facilidade de implementação e aceitação do paciente (ou zelador). Em determinadas formas de realização, o composto ativo e o portador aceitável são administrados com um alimento tal como queijo creme, manteiga de amendoim, ou qualquer outro alimento com pelo menos 25% de calorias a partir de gordura, para estimular a captação e absorção das quinonas da invenção lipossolúveis utilizadas na invenção.

O termo "nutracêutico" foi utilizado para referir qualquer substância que é um alimento ou uma parte de um alimento e proporciona benefícios médicos ou de saúde, incluindo a prevenção e tratamento de doenças. Como tal, as composições pertencentes à etiqueta "nutracêutico" podem variar desde nutrientes isolados, suplementos dietéticos e dietas específicas até alimentos de desenho geneticamente manipulados, produtos à base de ervas, e alimentos processados tais como cereais, sopas e bebidas. Num sentido mais técnico, o termo foi utilizado para referir um produto isolado ou purificado a partir de alimentos, e geralmente vendido em formas medicinais não habitualmente associadas com alimentos e demonstrado como tendo um benefício fisiológico ou proporcionando proteção contra doenças crônicas. Consequentemente, os compostos descritos para utilização no presente documento podem também ser administrados como formulações nutracêuticas ou

nutricionais, com aditivos tais como excipientes nutraceuticamente ou nutricionalmente aceitáveis, portadores nutraceuticamente ou nutricionalmente aceitáveis e veículos nutraceuticamente ou nutricionalmente aceitáveis. Tais formulações são algumas vezes denominadas alimentos médicos. Excipientes nutraceuticamente aceitáveis adequados podem incluir soluções líquidas tais como uma solução compreendendo um ou mais óleos derivados a partir de vegetais, tais como óleo de sésamo, e/ou um ou mais óleos derivados a partir de animais, e/ou um ou mais óleos derivados a partir de peixe. Os compostos da presente invenção podem também ser misturados com alimentos gordos e administrados como um alimento médico.

Os compostos descritos para utilização no presente documento podem ser administrados em forma sólida, em forma líquida, em forma de aerossol ou em forma de comprimidos, pílulas, misturas de pó, cápsulas, grânulos, injetáveis, cremes, soluções, supositórios, enemas, irrigações colónicas, emulsões, dispersões, pré-misturas de alimentos, e noutras formas adequadas. Os compostos podem também ser administrados em formulações de lipossoma. Os compostos podem também ser administrados como profármacos, onde o profármaco é submetido a transformação no indivíduo tratado a uma forma que é terapeuticamente eficaz. São conhecidos métodos adicionais de administração na técnica.

Podem ser formuladas preparações injetáveis, por exemplo, suspensões aquosas injetáveis estéreis ou oleaginosas, de acordo com métodos conhecidos na técnica utilizando agentes dispersantes ou humidificantes e agentes de suspensão adequados. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução ou suspensão injetável estéril num diluente ou solvente parentericamente aceitável não tóxico, por exemplo, como uma solução em propilenoglicol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregues estão água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio

isotónico. Além disso, são convencionalmente empregues óleos fixos estéreis como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito pode ser empregue qualquer óleo fixo suave incluindo mono-glicerídeos ou di-glicerídeos sintéticos. Além disso, os ácidos gordos tais como ácido oleico encontram utilidade na preparação de injetáveis.

As formas farmacêuticas sólidas para administração oral podem incluir cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas farmacêuticas sólidas, o composto ativo pode ser misturado com pelo menos um diluente inerte tal como sacarose, lactose ou amido. Tais formas farmacêuticas podem também compreender substâncias adicionais para além de diluentes inertes, por exemplo, agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio. No caso de cápsulas, comprimidos, e pílulas, as formas farmacêuticas podem também compreender agentes de tamponamento. Os comprimidos e pílulas podem adicionalmente ser preparados com revestimentos entéricos.

Formas farmacêuticas líquidas para administração oral podem incluir emulsões, soluções, suspensões, xaropes, e elixires farmacêuticamente aceitáveis contendo diluentes inertes habitualmente utilizados na técnica, tais como água. Tais composições podem também compreender adjuvantes, tais como agentes humidificantes, agentes emulsificantes e de suspensão, ciclodextrinas e agentes adoçantes, aromatizantes e perfumantes. Alternativamente, o composto pode também ser administrado em forma pura se adequada.

Os compostos para utilização na presente invenção podem também ser administrados na forma de lipossomas. Conforme é conhecido na técnica, os lipossomas são geralmente derivados a partir de fosfolípidos ou outras substâncias de lípidos. Os lipossomas são formados por cristais líquidos hidratados mono ou multilamelares que estão dispersos num meio aquoso. Pode ser utilizado qualquer lípido fisiologicamente aceitável não tóxico e

metabolizável capaz de formar lipossomas. As presentes composições em forma de lipossomas podem conter, para além de um composto para utilização na presente invenção, estabilizantes, conservantes, excipientes e semelhantes. Os lípidos preferidos são fosfolípidos e fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturais com sintéticas. São conhecidos na técnica métodos para formar lipossomas. Veja-se, por exemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, Nova Iorque, N.W., p. 33 e seg (1976).

Os compostos para utilização na presente invenção podem também ser administrados em formulações oftálmicas tópicas, perioculares ou intraoculares que compreendem adicionalmente um veículo oftalmicamente aceitável. Nalgumas formas de realização a formulação oftálmica tópica, periocular, ou intraocular pode adicionalmente incluir vários outros ingredientes, incluindo mas não limitados a tensioativos, agentes de tonicidade, tampões, conservantes, co-solventes e agentes formadores de viscosidade.

Os compostos e formulações para utilização na presente invenção podem também ser administrados utilizando um sistema de libertação de agente bioativo com base em lentes de contacto, tais como aqueles descritos na Publicação de Pedido de Patente dos Estados Unidos N.º 2009/0060981.

Numa forma de realização da presente invenção, é administrada uma formulação oftálmica tópica compreendendo quinona de alfa-tocotrienol e um portador oftalmicamente aceitável para administração ou implantação oftálmica tópica no saco conjuntivo ou câmara anterior do olho a um paciente com necessidade da mesma. As formulações são formuladas de acordo com métodos conhecidos na técnica para a via particular de administração desejada.

As formulações oftálmicas tópicas administradas por via tópica, periocular ou intraocular compreendem uma quantidade oftalmicamente eficaz de quinona de tocotrienol,

preferentemente quinona de alfa-tocotrienol. Conforme utilizado no presente documento, uma "quantidade oftalmicamente eficaz" é uma que é suficiente para reduzir ou eliminar sinais ou sintomas dos distúrbios oftálmicos descritos no presente documento. Geralmente, para formulações destinadas a ser administradas por via tópica ao olho na forma de colírios ou pomadas oculares, a quantidade total da quinona de tocotrienol será de 0,001 a 1,0% (p/p). Quando aplicada como colírios, serão administradas 1 a 2 gotas (aproximadamente 20 a 45 µl cada) de tais formulações de uma a várias vezes por dia.

As composições da presente invenção podem ser administradas como soluções, suspensões ou emulsões (dispersões) num veículo oftalmicamente aceitável. Um componente " oftalmicamente aceitável", conforme utilizado no presente documento, refere-se a um componente que não causará qualquer dano ocular ou desconforto ocular significativo na concentração pretendida e durante o tempo de utilização pretendido. Os componentes oftalmicamente aceitáveis, tais como solubilizantes e estabilizantes, devem também ser não reativos com os compostos. Um "veículo oftalmicamente aceitável" refere-se a qualquer substância ou combinação de substâncias que não são reativas com os compostos e adequadas para administração a um paciente. Veículos adequados podem ser meios líquidos não aquosos incluindo os óleos fisiologicamente aceitáveis tais como óleo de silicone, óleo mineral USP, óleo branco, poli(etilenoglicol), um óleo de rícino polietoxilado e óleos vegetais, por exemplo óleo de milho, óleo de amendoim, ou semelhantes. Outros veículos adequados podem ser soluções aquosas ou de óleo em água adequadas para aplicação tópica aos olhos do paciente. Estes veículos podem ser preferidos com base na facilidade de formulação, bem como na capacidade do paciente de administrar facilmente tais formulações por métodos de instilação de



uma a duas gotas das soluções nos olhos afetados. As formulações podem também ser suspensões, géis viscosos ou semi-viscosos, ou outros tipos de formulações sólidas ou semissólidas, e bases gordurosas, tais como cera natural (por exemplo, cera de abelha branca), cera de carnaúba, cera de lâ (lanolina), lanolina purificada, lanolina anidra; cera de petróleo (por exemplo, parafina sólida), cera microcristalina; hidrocarbonetos (por exemplo, parafina líquida), petrolato branco, petrolato amarelo; ou combinações dos mesmos. As formulações podem ser aplicadas por utilização das mãos ou um aplicador tal como uma toalhita, uma lente de contato, um conta-gotas ou um *spray*.

As formulações oftálmicas tópicas administradas de acordo com a presente invenção podem também incluir vários outros ingredientes, incluindo mas não limitados a, tensioativos, agentes de tonicidade, tampões, conservantes, co-solventes e agentes formadores de viscosidade.

Podem ser empregues vários agentes de tonicidade para ajustar a tonicidade da composição, preferentemente àquela das lágrimas naturais, para composições oftálmicas. Por exemplo, podem ser adicionados cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de magnésio, cloreto de cálcio, dextrose e/ou manitol à composição para aproximar a mesma à tonicidade fisiológica. Uma tal quantidade de agente de tonicidade variará, dependendo do agente particular a ser adicionado. Em geral, contudo, as formulações terão um agente de tonicidade numa quantidade suficiente para causar que a composição final tenha uma osmolalidade oftalmicamente aceitável (geralmente cerca de 200-400 mOsm/kg).

Pode ser adicionado um sistema de tampão adequado (por exemplo, sulfato de sódio, acetato de sódio, citrato de sódio, borato de sódio ou ácido bórico) às formulações para prevenir o desvio do pH sob condições de armazenagem. A concentração particular variará, dependendo do agente

empregue. Preferentemente, contudo, o tampão será eleito para manter um pH alvo dentro do intervalo de pH 6 a 7,5.

As formulações oftálmicas tópicas para o tratamento de distúrbios oftálmicos associados com DOA podem também compreender portadores aquosos desenhados para proporcionar alívio imediato, a curto-prazo de condições de tipo olho seco. Tais portadores podem ser formulados como um portador de fosfolípido ou um portador de lágrimas artificiais, ou misturas de ambos. Conforme utilizado no presente documento, "portador de fosfolípido" e "portador de lágrimas artificiais" refere-se a formulações aquosas que: (i) compreendem um ou mais fosfolípidos (no caso de portadores de fosfolípidos) ou outros compostos, que lubrificam, "humidificam," aproximam à consistência de lágrimas endógenas, auxiliam na formação de lágrimas naturais, ou de outro modo proporcionam alívio temporário de sintomas e condições de olhos secos após administração ocular; (ii) são seguros; e (iii) proporcionam o veículo de libertação adequado para a administração tópica de uma quantidade eficaz de um ou mais dos compostos descritos no presente documento. Exemplos de composições de lágrimas artificiais úteis como portadores de lágrimas artificiais incluem, mas não estão limitados a, produtos comerciais, tais como Tears Naturale®, Tears Naturale II®, Tears Naturale Free®, e Bion Tears® (Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Tex.). Exemplos de formulações de portador de fosfolípido incluem aquelas descritas nas Patentes dos Estados Unidos N.ºs 4.804.539 (Guo *et al.*), 4.883.658 (Holly), 4.914.088 (Glonek), 5.075.104 (Gressel *et al.*), 5.278.151 (Korb *et al.*), 5.294.607 (Glonek *et al.*), 5.371.108 (Korb *et al.*), 5.578.586 (Glonek *et al.*).

São conhecidos na técnica outros compostos designados para lubrificar, "humidificar," aproximar à consistência de lágrimas endógenas, auxiliar na formação de lágrimas naturais, ou de outro modo proporcionar alívio temporário

de sintomas e condições de olhos secos após administração ocular ao olho. Tais compostos podem potenciar a viscosidade da composição, e incluem, mas não estão limitados a: polióis monoméricos, tais como glicerol, propilenoglicol, etilenoglicol; polióis poliméricos, tais como polietilenoglicol, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica, hidroxipropilcelulose; dextranos, tais como dextrano 70; proteínas hidrossolúveis, tais como gelatina; e polímeros de vinilo, tais como álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, povidona e carbómeros.

Podem também ser adicionados outros compostos às formulações oftálmicas tópicas da presente invenção para aumentar a viscosidade do veículo. Exemplos de agentes de potenciamento da viscosidade incluem, mas não estão limitados a: polissacarídeos, tais como ácido hialurónico e os seus sais, sulfato de condroitina e os seus sais, dextranos, vários polímeros da família das celuloses; polímeros de vinilo; e polímeros de ácido acrílico. Em geral, as composições de portador de fosfolípido ou portador de lágrimas artificiais exibirão uma viscosidade de 1 a 400 centipoise.

Os produtos oftálmicos tópicos são tipicamente embalados em forma de multidoses. São como tal requeridos conservantes para prevenir a contaminação microbiana durante a utilização. Conservantes adequados incluem: cloreto de benzalcónio, clorobutanol, brometo de benzododecínio, metil parabeno, propil parabeno, álcool feniletílico, dissódio de edetato, ácido sórbico, poliquatérnio-1, ou outros agentes conhecidos pelos peritos na especialidade. Tais conservantes são tipicamente empregues a um nível de 0,001 a 1,0% p/v. As composições de dose unitária da presente invenção serão estéreis, mas tipicamente não conservadas. Tais composições, como tal, geralmente não conterão conservantes.

As quinonas de tocotrienol da presente invenção podem

também ser administradas por meio de administração periocular, e podem ser formuladas em soluções ou suspensões para administração periocular. Formulações úteis para administração periocular serão geralmente formulações de injeção periocular ou soluções de irrigação cirúrgicas. Administração periocular refere-se a administração a tecidos perto do olho, tal como administração aos tecidos ou espaços que rodeiam o globo ocular e dentro da órbita. A administração periocular pode ocorrer por injeção, depósito, ou qualquer outro modo de colocação. Vias periorbitais de administração incluem, mas não estão limitadas a, libertação subconjuntival, supracoroidal, justascleral, justascleral posterior, sub-Tenon, sub-Tenon posterior, retrobulbar, peribulbar, ou laterobulbar. Raghava et al., Expert Opin. Drug Deliv. 1(1):99-114 (2004); Ghatge et al., Investigative Ophthalmology and Visual Science, 48 (5): 2230 (2007); Karl G. Csaky, Retina Today, pp. 32-35 (março/abril de 2007); documento WO 2009/023877; e documento EP 1611879 descrevem várias vias de administração periocular.

As quinonas de tocotrienol da presente invenção podem ser formuladas em soluções ou suspensões para administração intraocular. As formulações úteis para administração intraocular geralmente serão formulações de injeção intraocular ou soluções de irrigação cirúrgicas.

Em geral, as doses utilizadas para os propósitos descritos acima variarão, mas serão numa quantidade eficaz para prevenir, reduzir ou melhorar DOA. Conforme utilizado no presente documento, "quantidade oftalmicamente eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se àquela quantidade de agente ativo que previne, reduz ou melhora DOA. As quinonas de tocotrienol estarão geralmente contidas nas formulações tópicas, periorbitais ou intraoculares contempladas no presente documento numa quantidade de cerca de 0,001 a cerca de 10,0% peso/volume ("% p/v"). As

concentrações preferidas variarão de cerca de 0,1 a cerca de 5,0% p/v. As formulações tópicas serão geralmente administradas no olho uma a seis vezes ao dia, sob o critério de um profissional médico.

A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com os materiais portadores para produzir uma forma farmacêutica única pode variar dependendo do paciente ao qual o ingrediente ativo é administrado e do modo particular de administração. Será entendido, contudo, que o nível de dose específica para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregue; a idade, peso corporal, área corporal, índice de massa corporal (BMI), saúde geral, sexo, e dieta do paciente; o tempo de administração e via de administração utilizada; a taxa de excreção; combinação do fármaco utilizado, se existir; e a progressão e gravidade da doença no paciente sendo submetido a terapêutica. A fórmula farmacêutica unitária eleita é habitualmente fabricada e administrada para proporcionar uma concentração final definida de fármaco no sangue, retina, ou outra região alvo do corpo.

Os compostos para utilização na presente invenção podem ser administrados numa dose diária única, ou a dosagem diária total pode ser administrada em dosagens dividida de duas, três ou quatro vezes por dia.

Embora os compostos para utilização na presente invenção possam ser administrados com um agente farmacêutico ativo único, podem também ser utilizados em combinação com um ou mais outros agentes utilizados no tratamento ou repressão de distúrbios.

Quando são utilizados agentes ativos adicionais em combinação com os compostos para utilização na presente invenção, os agentes ativos adicionais podem geralmente ser empregues em quantidades terapêuticas conforme indicado em Physicians' Desk Reference (PDR) 63rd Edição (2009), ou

tais quantidades terapeuticamente úteis conforme seria conhecido por um perito na especialidade, ou conforme são determinadas empiricamente para cada paciente.

Os compostos para utilização na presente invenção e os outros agentes terapeuticamente ativos podem ser administrados na dosagem clínica máxima recomendada ou a doses mais baixas. Os níveis de dosagem dos compostos ativos nas composições para utilização na presente invenção podem ser variados de modo a obter uma resposta terapêutica desejada dependendo da via de administração, gravidade da doença e da resposta do paciente. Quando administrado em combinação com outros agentes terapêuticos, os agentes terapêuticos podem ser formulados como composições separadas que são administradas ao mesmo tempo ou em tempos diferentes, ou os agentes terapêuticos podem ser administrados como uma única composição.

Numa forma de realização, a pureza da preparação do composto, tal como uma preparação de quinona de tocotrienol, é medida antes da adição de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos, ou quaisquer agentes ativos adicionais. Por exemplo, se for preparada quinona de alfa-tocotrienol de acordo com qualquer dos métodos descritos no Pedido de Patente Internacional N.º PCT/US2009/062212 ou Pedido de Patente dos Estados Unidos N.º 12/606.923, a pureza da quinona de alfa-tocotrienol é medida no produto final do método selecionado, e antes de adicionar os portador(es) ou excipiente(s) farmacêuticos ou agente(s) ativo(s) adicional(is). A pureza da quinona de tocotrienol desejada, ou outro composto, em peso, pode ser pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 85%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 96%, pelo menos cerca de 97%, pelo menos cerca de

98%, ou pelo menos cerca de 99%, antes da adição de quaisquer portadores ou excipientes farmacêuticos, ou quaisquer agentes ativos adicionais. Estes mesmos níveis de purezas numéricas podem também ser utilizados como por mol de fração, ou por qualquer outra medida relativa (tal como peso/volume).

Noutra forma de realização, a pureza da preparação do composto, tal como uma preparação de quinona de tocotrienol, é medida como uma fração da quinona de tocotrienol desejada relativa à quantidade total de quinonas de tocotrienol e (se presente) tocotrienóis na preparação. Por exemplo, uma composição contendo 100 mg de quinona de alfa-tocotrienol, 50 mg de quinona de beta-tocotrienol, e 50 mg de hidroquinona de gama-tocotrienol seria descrita como 50% de quinona de alfa tocotrienol em peso, independentemente das quantidades de outros compostos de não tocotrienol ou quinona de não tocotrienol presentes na preparação. Esta medida de pureza seria a mesma quer medida antes ou após a adição de portadores ou excipientes farmacêuticos, ou antes ou após a adição de quaisquer agentes ativos de não tocotrienol/ quinona não tocotrienol. A pureza da quinona de tocotrienol desejada, ou outro composto, em peso, pode ser pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 85%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 96%, pelo menos cerca de 97%, pelo menos cerca de 98%, ou pelo menos cerca de 99%. Estes mesmos níveis de purezas numéricas podem também ser utilizados como por mol de fração, ou por qualquer outra medida relativa (tal como peso/volume).

#### *Kits*

Os artigos de fabrico e *kits* podem conter materiais úteis para tratar DOA. O artigo de fabrico compreende um

recipiente com uma etiqueta. Recipientes adequados incluem, por exemplo, balões, frascos e tubos de ensaio. Os recipientes podem ser formados a partir de uma variedade de materiais tais como vidro ou plástico. O recipiente contém um composto selecionado a partir de quinona de alfa-tocotrienol, quinona de beta-tocotrienol, quinona de gama-tocotrienol, quinona de delta-tocotrienol, hidroquinona de alfa-tocotrienol, hidroquinona de beta-tocotrienol, hidroquinona de gama-tocotrienol e hidroquinona de delta-tocotrienol, ou uma composição compreendendo um agente ativo selecionado a partir de quinona de alfa-tocotrienol, quinona de beta-tocotrienol, quinona de gama-tocotrienol, quinona de delta-tocotrienol, hidroquinona de alfa-tocotrienol, hidroquinona de beta-tocotrienol, hidroquinona de gama-tocotrienol e hidroquinona de delta-tocotrienol. Numa forma de realização, o composto é quinona de alfa-tocotrienol. Numa forma de realização, o agente ativo é quinona de alfa-tocotrienol. A etiqueta no recipiente indica que a composição é utilizada para tratar DOA, e pode também indicar orientações para a utilização em tratamento.

Os *kits* podem compreender qualquer um ou mais de um composto selecionado a partir de quinona de alfa-tocotrienol, quinona de beta-tocotrienol, quinona de gama-tocotrienol, quinona de delta-tocotrienol, hidroquinona de alfa-tocotrienol, hidroquinona de beta-tocotrienol, hidroquinona de gama-tocotrienol e hidroquinona de delta-tocotrienol, ou uma composição compreendendo um agente ativo selecionado a partir de quinona de alfa-tocotrienol, quinona de beta-tocotrienol, quinona de gama-tocotrienol, quinona de delta-tocotrienol, hidroquinona de alfa-tocotrienol, hidroquinona de beta-tocotrienol, hidroquinona de gama-tocotrienol e hidroquinona de delta-tocotrienol. Nalgumas formas de realização, o *kit* compreende o recipiente descrito acima, que contém um composto selecionado a partir de quinona de alfa-tocotrienol,



quinona de beta-tocotrienol, quinona de gama-tocotrienol, quinona de delta-tocotrienol, hidroquinona de alfa-tocotrienol, hidroquinona de beta-tocotrienol, hidroquinona de gama-tocotrienol e hidroquinona de delta-tocotrienol, ou uma composição compreendendo um agente ativo selecionado a partir de quinona de alfa-tocotrienol, quinona de beta-tocotrienol, quinona de gama-tocotrienol, quinona de delta-tocotrienol, hidroquinona de alfa-tocotrienol, hidroquinona de beta-tocotrienol, hidroquinona de gama-tocotrienol e hidroquinona de delta-tocotrienol. Noutras formas de realização, o *kit* da invenção compreende o recipiente descrito acima, que contém um composto selecionado a partir de quinona de alfa-tocotrienol, quinona de beta-tocotrienol, quinona de gama-tocotrienol, quinona de delta-tocotrienol, hidroquinona de alfa-tocotrienol, hidroquinona de beta-tocotrienol, hidroquinona de gama-tocotrienol e hidroquinona de delta-tocotrienol, ou uma composição compreendendo um agente ativo selecionado a partir de quinona de alfa-tocotrienol, quinona de beta-tocotrienol, quinona de gama-tocotrienol, quinona de delta-tocotrienol, hidroquinona de alfa-tocotrienol, hidroquinona de beta-tocotrienol, hidroquinona de gama-tocotrienol e hidroquinona de delta-tocotrienol, e um segundo recipiente compreendendo um veículo para o composto ou composição, tal como um ou mais óleos derivados a partir de vegetais, tal como óleo de sésamo, e/ou um ou mais óleos derivados a partir de animais, e/ou um ou mais óleos derivados a partir de peixe. Noutras formas de realização, o *kit* da invenção compreende o recipiente descrito acima, que contém um composto selecionado a partir de quinona de alfa-tocotrienol, quinona de beta-tocotrienol, quinona de gama-tocotrienol, quinona de delta-tocotrienol, hidroquinona de alfa-tocotrienol, hidroquinona de beta-tocotrienol, hidroquinona de gama-tocotrienol e hidroquinona de delta-tocotrienol, ou uma composição compreendendo um agente

ativo selecionado a partir de quinona de alfa-tocotrienol, quinona de beta-tocotrienol, quinona de gama-tocotrienol, quinona de delta-tocotrienol, hidroquinona de alfa-tocotrienol, hidroquinona de beta-tocotrienol, hidroquinona de gama-tocotrienol e hidroquinona de delta-tocotrienol, onde o composto ou composição foi pré-misturado com um veículo para o composto ou composição, tal como um ou mais óleos derivados a partir de vegetais, tal como óleo de gergelim, e/ou um ou mais óleos derivados a partir de animais, e/ou um ou mais óleos derivados a partir de peixe. Os *kits* podem adicionalmente incluir outros materiais desejáveis de um ponto de vista comercial e de utilizador, incluindo outros veículos, tampões, diluentes, filtros, agulhas, seringas e folhetos informativos com instruções para realizar qualquer dos métodos descritos no presente documento para tratamento de DOA.

Noutros aspetos, os *kits* podem ser utilizados para qualquer dos métodos descritos no presente documento, incluindo, por exemplo, para tratar um indivíduo com DOA.

#### EXEMPLOS DE REFERÊNCIA

##### Exemplo de Referência 1

##### *Ensaio de Linha Celular de LHON e Análise Inicial para Compostos Eficazes*

A quinona de alfa-tocotrienol foi testada para a sua capacidade de resgatar células de fibroblasto de neuropatia ótica hereditária de Leber (LHON) obtidas a partir do Coriell Cell Repositories (Camden, NJ; número de repositório GM03858), de *stress* provocado pela adição de L-butionina-(S,R)-sulfoximina (BSO), conforme descrito em Jauslin *et al.*, Hum. Mol. Genet. 11(24):3055 (2002), Jauslin *et al.*, FASEB J. 17:1972-4 (2003), e Pedido de Patente Internacional WO 2004/003565. As concentrações EC50 de composto de teste e da sua versão silenciosa de redox foram determinadas e comparadas.

Foram adquiridos MEM (um meio enriquecido em

aminoácidos e vitaminas, n.º de catálogo 1-31F24-I) e Meio 199 (M199, n.º de catálogo 1-21F22-I) com Sais Equilibrados de Earle, sem vermelho de fenol, da Bioconcept. Foi obtido Soro Bovino Fetal da PAA Laboratories. Foram adquiridos Fator de crescimento de fibroblastos básico e fator de crescimento epidérmico da PeproTech. Foram adquiridos mistura de penicilina-estreptomicina-glutamina, L-butionina (S,R)-sulfoximina e insulina de pâncreas bovino da Sigma. Foi adquirida Calceína AM da Molecular Probes. Foi preparado meio de cultura celular combinando 125 ml de M199 EBS, 50 ml de Soro Bovino Fetal, penicilina a 100 U/ml, estreptomicina a 100 µg/ml, glutamina 2 mM, insulina a 10 µg/ml, EGF a 10 ng/ml, e bFGF a 10 ng/ml. Foi adicionado MEM EBS para tornar o volume de até 500 ml. Foi preparada uma solução de BSO 10 mM dissolvendo 444 mg de BSO em 200 ml de meio com subsequente esterilização por filtro. Durante o curso dos experimentos, esta solução foi armazenada a +4°C.

As amostras de testes foram proporcionadas em frascos de vidro de 1,5 ml. Os compostos foram diluídos com DMSO, etanol ou PBS para resultar numa solução-mãe a 5 mM. Após serem dissolvidos, foram armazenados a -20 °C.

As amostras de teste foram rastreadas de acordo com o seguinte protocolo: Foi iniciada uma cultura com fibroblastos de LHON a partir de um frasco de 1 ml com aproximadamente 500.000 células armazenadas em azoto líquido. As células foram propagadas em placas de cultura celular de 10 cm dividindo a cada terceiro dia numa razão de 1:3 até estarem disponíveis nove placas. Após confluência, os fibroblastos foram recolhidos. Para 54 placas de microtítulo (MTP de 96 poços) foram ressuspensas um total de 14,3 milhões de células (oito passagem oito) em 480 ml de meio, correspondendo a 100 µl de meio com 3.000 células/poço. As células restantes foram distribuídas em placas de cultura celular de 10 cm (500.000 células/placa)

para propagação. As placas foram incubadas durante a noite a 37°C numa atmosfera com humidade de 95% e CO<sub>2</sub> a 5% para permitir a ligação das células à placa de cultura.

Foi adicionado meio MTP (243 µl) a um poço da placa de microtítulo. Os compostos testes foram descongelados, e foram dissolvidos 7,5 µl de uma solução-mãe a 5 mM no poço contendo 243 µl de meio, resultando numa solução mestre de 150 µM. Foram realizadas diluições em série da solução mestre. O período entre as etapas de diluição única foi mantido tão curto quanto possível (geralmente menos de 1 segundo).

As placas foram mantidas durante a noite na incubadora de cultura celular. No dia seguinte, foram adicionados 10 µl de uma solução de BSO a 10 mM aos poços, resultando numa concentração final de BSO a 1 mM. Quarenta e oito horas mais tarde, foram examinadas três placas sob um microscópio de contraste de fase para verificar que as células no controlo a 0% (poços E1-H1) estavam claramente mortas. O meio de todas as placas foi descartado, e o líquido restante foi removido suavemente batendo na placa invertida sobre uma folha de papel.

Foram então adicionados 100 µl de PBS contendo Calceína AM 1,2 µM a cada poço. As placas foram incubadas durante 50 a 70 minutos à temperatura ambiente. Após esse tempo o PBS foi descartado, a placa foi suavemente batida sobre uma toalha de papel e a fluorescência (comprimentos de onda de excitação/emissão de 485 nm e 525 nm, respetivamente) foi lida numa leitora de fluorescência Gemini. Os dados foram importados em Microsoft Excel (EXCEL é uma marca registada da Microsoft Corporation para um programa de quadro) e utilizados para calcular a concentração EC<sub>50</sub> para cada composto.

Os compostos foram testados três vezes, isto é, a experiência foi realizada três vezes, o número de passagem das células aumentando por um a cada repetição.

Os solventes (DMSO, etanol, PBS) não tiveram um efeito prejudicial sobre a viabilidade de células não tratadas com BSO nem tiveram uma influência benéfica sobre os fibroblastos tratados com BSO inclusive à concentração mais elevada testada (1%). Os compostos não mostraram autofluorescência. A viabilidade dos fibroblastos não tratados com BSO foi estabelecida como 100%, e a viabilidade das células tratadas com BSO e composto foi calculada como relativa a este valor.

O resultado do ensaio de viabilidade celular para mutantes celulares de LHON na presença de quinona de alfa-tocotrienol ( $\alpha$ TTQ) é mostrado na Figura 1. A quinona de alfa-tocotrienol protege as células com uma ED<sub>50</sub> de 12 nM.

Exemplo de Referência 2

*Tratamento de um Paciente de LHON do sexo feminino (A) Diagnosticado com uma Mutação de LHON*

Um paciente do sexo feminino de cinquenta e dois anos de idade (A) com uma mutação pontual de LHON 11778 foi tratado com quinona de alfa-tocotrienol. O Paciente (A) também sofria de retinopatia no seu olho esquerdo quando o tratamento foi iniciado.

Foi administrada quinona de alfa-tocotrienol ao paciente por via oral; o fármaco foi misturado com óleo de sésamo para administração, e a ingestão foi feita com gelado. Foi utilizada a seguinte dosagem de quinona de alfa-tocotrienol:

No Dia 1 a dose foi de 100 mg TID. Foi aumentada no Dia 8 até 200 mg TID e continuada a esta dosagem.

Durante o tratamento com quinona de alfa tocotrienol, a equipa médica do paciente monitorizou os olhos do paciente para quaisquer sinais de melhoria ou sinais de pioria da doença.

Foram obtidos os seguintes resultados, mostrados nas Figuras 2, 3, 4, e 5: (i) ausência da perda de progressão de acuidade visual e melhoria de 20/400 a 20/200; (ii)

nenhuma alteração da visão a cores, (iii) melhoria do campo visual e OCT estável.

Foi realizada monitorização estreita do paciente (A) durante o estudo, para detetar quaisquer eventos adversos. Adicionalmente, o investigador teve autoridade para interromper o estudo se a segurança do indivíduo estivesse em risco. Não foram observados quaisquer eventos adversos.

#### Exemplo de Referência 3

##### *Tratamento de um Paciente de LHON do sexo masculino (B) Diagnosticado com uma Mutação de LHON*

Um paciente do sexo masculino de 23 anos de idade (B) com uma mutação pontual de LHON 11778 foi tratado com quinona de alfa-tocotrienol. No início do tratamento a acuidade visual foi de 20/400 para o olho direito e 20/200 para o olho esquerdo. Conforme para o Paciente (A), o Paciente (B) foi tratado com 100 mg TID durante sete dias e a dose foi aumentada a 200 mg TID no dia 8.

As Figuras 6, 7, 8 e 9 mostram o resultado obtido durante os dois primeiros meses de tratamento: (i) ausência da perda de progressão de acuidade visual e melhoria no olho direito de 20/400 a 20/200 e melhoria no olho esquerdo de 20/200 a 20/100; (ii) melhoria da visão a cores no seu olho direito e manutenção da visão a cores no olho esquerdo; (iii) melhoria dos campos visuais, e (iv) OCT estável no olho esquerdo.

Foi realizada monitorização estreita do Paciente (B) durante o estudo, para detetar quaisquer eventos adversos. Além disso, o investigador teve autoridade para interromper o estudo se a segurança do indivíduo estivesse em risco. Não foram observados eventos adversos.

O Paciente (B) foi capaz de voltar ao trabalho, e continuou a sua ingestão de 200 mg/tid de quinona de alfa-tocotrienol.

Embora a invenção anterior tenha sido descrita nalgum detalhe por meio de ilustração e exemplo para propósitos de

clareza de entendimento, é aparente para os peritos na especialidade que serão praticadas determinadas alterações e modificações.

## **DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO**

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

### **Documentos de patente referidos na descrição**

- US 20090060981 A [0087]
- US 4804539 A, Guo [0094]
- US 4883658 A, Holly [0094]
- US 4914088 A, Glonek [0094]
- US 5075104 A, Gressel [0094]
- US 5278151 A, Korb [0094]
- US 5294607 A, Glonek [0094]
- US 5371108 A, Korb [0094]
- US 5578586 A, Glonek [0094]
- WO 2009023877 A [0098]
- EP 1611879 A [0098]
- US 2009062212 W [0106]
- US 12606923 B [0106]
- WO 2004003565 A [0111]

### **Documentos de não patente citados na descrição**

- **H. BUNDGAARD.** Design of Prodrugs. Elsevier, 1985 [0061]
- **R. SILVERMAN.** The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action. Elsevier, 2004 [0061]
- Annals of the New York Academy of Sciences. Biological Approaches to the Controlled Delivery of Drugs. New York Academy of Sciences, 1987, vol. 507 [0061]
- Symposium sponsored by Medicinal Chemistry Section, APhA Academy of Pharmaceutical Sciences. Design of Biopharmaceutical Properties Through Prodrugs and



Analogos. The Academy, November 1976 [0061]

- **HAAS et al.** *Mol Genet Metab.*, 2008, vol. 94 (1), 16-37 [0063]
- **CARELLI, V.** Retinal Ganglion Cell Neurodegeneration in Mitochondrial Inherited Disorders. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2009, vol. 1787, 518-528 [0067]
- **DELETTRE et al.** Nuclear gene OPA1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy. *Nat. Genet.*, 2000, vol. 26, 207-210 [0069]
- **ALEXANDER et al.** OPA1 encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28. *Nat Genet.*, 2000, vol. 26, 211-215 [0069]
- **YU-WAI-MAN et al.** Inherited Mitochondrial Optic Neuropathies. *J. Med. Genet.*, 2009, vol. 46, 145-158 [0069]
- *Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers*, July 2005 [0075]
- *Methods in Cell Biology*. Academic Press, 1976, vol. XIV, 33 [0085]
- **RAGHAVA et al.** *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2004, vol. 1 (1), 99-114 [0098]
- **GHATE et al.** *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2007, vol. 48 (5), 2230 [0098]
- **KARL G. CSAKY.** *Retina Today*, March 2007, 32-35 [0098]
- **JAUSLIN et al.** *Hum. Mol. Genet.*, 2002, vol. 11 (24), 3055 [0111]
- **JAUSLIN et al.** *FASEB J.*, 2003, vol. 17, 1972-4 [0111]

Lisboa, 7 de Março de 2018

## **REIVINDICAÇÕES**

1. Uma composição para utilização no tratamento, prevenção ou melhoria da atrofia ótica dominante (DOA) num indivíduo sofrendo de atrofia ótica dominante (DOA), a dita composição compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto selecionado a partir do grupo consistindo em quinonas de tocotrienol e hidroquinonas de tocotrienol.
2. A composição conforme reivindicado na reivindicação 1, para utilização conforme definido na dita reivindicação, em que o composto é selecionado a partir do grupo consistindo em quinona de alfa-tocotrienol, quinona de beta-tocotrienol, quinona de gama-tocotrienol e quinona de delta-tocotrienol.
3. A composição conforme reivindicado na reivindicação 1, para utilização conforme definido na dita reivindicação, em que o composto é selecionado a partir do grupo consistindo em hidroquinona de alfa-tocotrienol, hidroquinona de beta-tocotrienol, hidroquinona de gama-tocotrienol e hidroquinona de delta-tocotrienol.
4. A composição conforme reivindicado na reivindicação 2, para utilização conforme definido na dita reivindicação, em que o composto é quinona de alfa-tocotrienol.
5. A composição conforme reivindicado na reivindicação 3, para utilização conforme definido na dita reivindicação, em que o composto é hidroquinona de alfa-tocotrienol.
6. A composição conforme reivindicado na reivindicação 4, para utilização conforme definido na dita reivindicação, em que a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos 95%

em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na composição.

7. A composição conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, para utilização conforme definido na dita reivindicação, compreendendo adicionalmente um veículo oftalmicamente aceitável ou um veículo farmacêuticamente aceitável.

8. Uma preparação farmacêutica compreendendo quinona de alfa-tocotrienol e um veículo oftalmicamente ou farmacêuticamente aceitável, compreendendo de 50 mg a 500 mg de quinona de alfa-tocotrienol, para utilização no tratamento, prevenção ou melhoria da atrofia ótica dominante (DOA), em que a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos 50% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação.

9. A preparação farmacêutica conforme reivindicado na reivindicação 8, para utilização conforme definido na dita reivindicação, em que a quinona de alfa-tocotrienol compreende pelo menos 95% em peso dos tocotrienóis e quinonas de tocotrienol presentes na preparação.

10. A composição conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou a preparação farmacêutica conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações 8-9, para utilização conforme definido na dita reivindicação, em que a composição ou preparação é administrada por meio de administração tópica, periocular ou intraocular.

11. A composição conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou a preparação farmacêutica conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações 8-9, para utilização conforme definido na dita reivindicação, em que

a composição ou preparação é administrada por meio de administração oral.

12. A composição conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, 10 e 11, ou a preparação farmacêutica conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações 8-11, para utilização conforme definido na dita reivindicação, em que o indivíduo sofrendo de DOA tem pelo menos uma mutação de pelo menos um gene OPA selecionado a partir do grupo consistindo em OPA1, OPA2, OPA3, OPA4, OPA5, OPA6 e OPA7.

13. A composição ou preparação farmacêutica conforme reivindicado na reivindicação 12, para utilização conforme definido na dita reivindicação, em que o indivíduo sofrendo de DOA tem pelo menos uma mutação em pelo menos o gene OPA1.

14. A composição ou preparação farmacêutica conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, para utilização conforme definido na dita reivindicação, em que o indivíduo tem um ou mais sintomas selecionados a partir do grupo consistindo em: perda de acuidade visual, perda de visão central, comprometimento da visão a cores, escotomas centroceais, palidez temporal do disco ótico, microangiopatia telangiectática circumpapilar, escassez de respostas à luz pupilar, dilatação da camada de fibras de nervo retinal à volta do disco (pseudoedema) e atrofia ótica.

Lisboa, 7 de Março de 2018