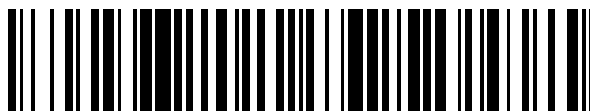


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 364**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2013** **E 13719836 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014** **EP 2729143**

54 Título: **Uso de biotina para el tratamiento de la esclerosis múltiple**

30 Prioridad:

26.07.2012 FR 1257254
04.10.2012 US 201213644615

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2015

73 Titular/es:

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS
(100.0%)
3 Avenue Victoria
75004 Paris 4, FR

72 Inventor/es:

SEDEL, FRÉDÉRIC

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 532 364 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de biotina para el tratamiento de la esclerosis múltiple

5 La invención se refiere al tratamiento de la esclerosis múltiple y, en particular, de las formas progresivas y de las secuelas neurológicas después de los ataques de la enfermedad.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica frecuente e incapacitante, caracterizada por una destrucción multifocal de la mielina del sistema nervioso central.

10 La prevalencia de la EM en Europa es de aproximadamente 1/2.000 habitantes (Noseworthy y col., 2000). Típicamente, la enfermedad comienza a la edad de entre 20 y 30 años y afecta al doble de mujeres que de hombres. En el 80 % de los casos, la enfermedad evoluciona inicialmente a través de ataques que se resuelven completamente o con secuelas en unas pocas semanas o meses (fase remitente pura o fase remitente con secuelas). Sin embargo, en el 40 % al 70 % de los casos, los pacientes que experimentan una evolución inicialmente remitente, evolucionan posteriormente hacia una forma progresiva (forma progresiva secundaria). En el 20 % de los
15 pacientes, la evolución es inmediatamente progresiva sin ataques (forma progresiva primaria).

20 Para los pacientes que experimentan una evolución a través de ataques remitentes, las remisiones son menos completas con el tiempo, lo que resulta en secuelas funcionales y la pérdida de la capacidad de caminar en una media de 20 años después del comienzo de la enfermedad.

Por lo tanto, la forma convencional de la esclerosis múltiple puede presentar tres modos de evolución:

25 - Forma recurrente-remitente: agravamientos alternando con remisiones, durante las cuales se observa una recuperación parcial o total. Las remisiones pueden durar meses o años. Los agravamientos pueden tener lugar espontáneamente o ser desencadenados por ciertos factores externos, como una infección, un postparto o ciertas vacunas.

30 - Forma progresiva primaria: la enfermedad evoluciona progresivamente sin remisiones, con la posibilidad de una estabilización de la evolución, durante la cual la enfermedad no progresa. Al contrario que la tendencia cíclica, no se producen agravamientos claros.

35 - Forma progresiva secundaria: esta forma sucede a una forma de remisión que comienza con ataques que alternan con remisiones, a lo que sigue una progresión gradual de la enfermedad sin ataques identificables.

El síndrome piramidal marca el inicio de (pone de manifiesto) la enfermedad en el 20 % de los casos y se manifiesta por problemas al caminar con gran fatigabilidad, espasticidad y reflejos exagerados en las extremidades inferiores. Al final del ataque, a menudo permanece el signo de Babinski como secuela.

40 La neuritis óptica retrobulbar es también una indicación de la enfermedad en aproximadamente un tercio de los casos: es el síntoma más evocador. Se manifiesta en el paciente por una disminución rápida e intensa de la agudeza visual, dolor ocular y orbital que aumenta con los movimientos del ojo, escotoma central o cecocentral y daltonismo (discromatopsia del eje rojo-verde). En el estado agudo, el fondo del ojo es normal y solo
45 aproximadamente 15 días después se produce la atrofia de la papila, lo que testifica el daño del nervio óptico y a veces persiste como secuela. Los potenciales provocados visuales están alterados, con un retraso de la onda P100.

Son comunes los problemas sensoriales. Estos son esencialmente subjetivos: parestesia, hormigueo, el signo de Lhermitte (sensación de descarga eléctrica que desciende por la columna vertebral al doblar el cuello). A veces se
50 presenta un síndrome cordonal posterior con intensos trastornos sensoriales y, más raramente, afectación del tracto espinalámico con anestesia termoalgésica. En caso de que el nervio trigémino esté afectado en su porción bulbar, es posible el dolor facial (o, por el contrario, anestesia).

La enfermedad puede manifestarse también a través de:

55 - un síndrome vestibular que combina vértigo rotatorio, nistagmo y ataxia;

60 - un síndrome cerebeloso: son frecuentes placas desmielinizadas en el cerebelo y en la fosa posterior que pueden producir un síndrome cerebeloso con una postura erguida inestable, caminando como en estado de embriaguez, movimientos descoordinados, etc.;

65 - una diplopía que consiste en una sensación de visión doble debida a la parálisis de uno o más músculos oculomotores; una oftalmoplejía internuclear es posible en caso de afectación de los fascículos longitudinales posteriores, que se manifiesta en la lateralidad de la mirada a través de una aducción incompleta de un ojo asociada con el nistagmo del ojo en la abducción;

- los trastornos genitoesfinterianos son frecuentes y están ligados a la afectación de la médula espinal; se manifiestan a través de urgencia urinaria (o retención urinaria), estreñimiento e impotencia; estos trastornos son fuente de una retención de orina aguda y de infecciones urinarias;

5 - parálisis facial;

- la astenia (fatiga), un síntoma frecuente de la esclerosis múltiple, es a veces lo más debilitante.

10 Generalmente, la esclerosis múltiple se considera una enfermedad autoinmunitaria que se presenta en un fondo genético concreto (Weiner, 2004; Chaudhuri y col., 2004). Desde el punto de vista neuropatológico, la enfermedad se caracteriza por placas desmielinizadas, regiones hipocelulares bien definidas en las que se observa una escasez de mielina, una gliosis astrocitaria y a veces un infiltrado inflamatorio que, cuando está presente, atestigua la naturaleza activa de la enfermedad. Con el tiempo (pero a veces al principio), también hay lesiones axonales irreversibles, cuyo mecanismo no se conoce bien.

15 Por lo tanto, es posible distinguir dos componentes en la fisiopatología de la esclerosis múltiple: (1) un componente inflamatorio, responsable de los ataques evolutivos y que comienza con la llegada de linfocitos T CD4+ al sistema nervioso central (Weiner, 2004), y (2) un componente degenerativo, cuyo mecanismo por el momento no se conoce bien (Chaudhuri y col., 2004) y se caracteriza por una progresión con poca inflamación. Recientemente, se ha hipotetizado que esta neurodegeneración progresiva podría estar asociada con un fallo energético secundario. De hecho, se cree que, en las condiciones normales, el aislamiento de la mielina reduce la demanda de energía durante la propagación del impulso, ya que se solo necesita ATP para reformar el potencial de membrana restante en los nódulos de Ranvier. Las fibras desmielinizadas están en desventaja energética por el aumento de las pérdidas iónicas a través de la membrana desnuda del axón, lo que resulta en un aumento de la demanda de energía para el bombeo de iones. Además, la producción de energía puede quedar comprometida debido a la disrupción mitocondrial, y el transporte de iones mediado por la ATPasa de Na+ y K+ puede reducirse en muchos axones desmielinizados en el cerebro de un paciente con EM, lo que puede desviar tales axones hacia un estado de "hipoxia virtual". La discrepancia resultante entre el suministro y la demanda de energía podría culminar en la degeneración (Stys y col., 2002).

20 Aunque se ha demostrado que algunos fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores dirigidos al componente inflamatorio de la enfermedad disminuyen el número de recaídas y de lesiones cerebrales, todavía se discute si estos fármacos son realmente eficaces para prevenir la progresión de la incapacidad a largo plazo. En la actualidad no hay fármaco eficaz que actúe sobre la fase progresiva (ya sea primaria o secundaria) de la enfermedad.

25 El interferón β y el acetato de glatirámico han demostrado ser eficaces en la esclerosis múltiple (ataques menos numerosos y menos graves, mejora de las lesiones visibles por IRM, a veces una naturaleza menos evolutiva de la incapacidad).

30 Las indicaciones para el tratamiento con interferón son una EM remitente con al menos dos ataques en los dos o tres años anteriores o una EM progresiva secundaria con persistencia de ataques (empeoramiento continuo y progresivo sin remisión entre las fases agudas). La tendencia actual es comenzar el tratamiento en una etapa temprana, tan pronto como se produce el primer ataque en ciertas condiciones, dado que entonces podrían reducirse las secuelas funcionales. Sin embargo, la eficacia a largo plazo sigue cuestionándose (Filippini G., Munari L., Incurvaia B. y col. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review [archivo], Lancet, 2003; 361: 545-552).

35 El acetato de glatirámico, por su parte, es un copolímero que consta de varios aminoácidos. Parece espaciar los ataques en los pacientes ambulatorios (que todavía pueden caminar por sí mismos) que padecen una esclerosis múltiple que evoluciona a través de ataques, del tipo recurrente/remitente, caracterizada por al menos dos ataques en el transcurso de los dos años anteriores, de manera tan eficaz como el interferón. Parece actuar causando la tolerancia inmunitaria de los linfocitos con respecto a los constituyentes de la mielina.

40 El natalizumab (Tysabri®) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la cadena α de la integrina de los leucocitos. Puede proponerse para la EM remitente, tanto como tratamiento principal en casos graves (dos ataques en un año con secuelas) o después del fracaso de los interferones (un ataque en un año a pesar del tratamiento).

45 Gilenya® (fingolimod) pertenece a la clase de los moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P). Las indicaciones son las mismas que para natalizumab, es decir, las formas remitentes con ataques después del fracaso de los interferones. En la actualidad se está llevando a cabo un ensayo internacional con el fin de evaluar la eficacia en las formas progresivas primarias de la EM (resultados no disponibles).

50 Fampyra® es una preparación de fampridina (4-aminopiridina, 4-AP o dalfampridina) en forma de un comprimido de liberación mantenida. Este medicamento está indicado para el tratamiento de las secuelas, en particular de los problemas al caminar que se producen durante las formas remitentes con secuelas de las formas progresivas de la enfermedad. Algunos estudios han demostrado que Fampyra® mejora el caminar en una pequeña proporción de

pacientes. Fampyra® se considera como fármaco asintomático en un subconjunto de pacientes y no como tratamiento modificador de la enfermedad.

5 En las formas graves, puede proponerse el uso de inmunosupresores, junto con mitoxantrona, que es más eficaz que los corticoides, pero que conlleva muchos más efectos secundarios.

10 Es necesaria la atención social y psicológica a través de la integración en grupos de pacientes, la conservación del trabajo y, si se requiere, la adaptación del puesto de trabajo, psicoterapia y un tratamiento contra la depresión o el estado de ansiedad.

15 Es importante subrayar que, aunque los tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores, que tienen el objetivo de inhibir la reacción inflamatoria, son eficaces al principio de la enfermedad para disminuir el número o la duración de las lesiones activas, tienen solo muy poca eficacia sobre la incapacidad a largo plazo y solo poca o ninguna eficacia contra las formas progresivas (primarias o secundarias) de la enfermedad. En cuanto a las secuelas, solo Fampyra® parece ser un medicamento capaz de mejorar el caminar en ciertos pacientes.

20 La biotina (o vitamina H) es una vitamina ubicua soluble en agua que se encuentra de manera natural en muchos alimentos, tales como asaduras, huevos y ciertas verduras. En los mamíferos, la biotina actúa como cofactor para cuatro carboxilasas del metabolismo implicadas en varias etapas clave del metabolismo energético, incluidas la piruvato-carboxilasa (neoglucogénesis), 3-metilcrotonil-CoA-carboxilasa y propionil-CoA-carboxilasa (catabolismo de ciertos aminoácidos que suministran metabolitos intermedios al ciclo de Krebs) y acetil-CoA-carboxilasa (síntesis de ácidos grasos). En los últimos años, también se ha demostrado que la biotina puede regular la expresión de numerosos genes mediante un mecanismo de biotilación/desbiotilación de histonas, que son las estructuras proteínicas que regulan la conformación del ADN y, en ello, el acceso de ciertas regiones del genoma a los factores de transcripción. Parece ser que un gran número de genes cuya expresión es regulada por la biotina codifican proteínas implicadas en el metabolismo energético (Zempleni y col., 2009). En consecuencia, el mecanismo de acción de la biotina puede verse como una potenciación de la producción de energía cerebral (ATP). A la vista de los resultados descritos en este documento que demuestran que la biotina tiene efectos positivos en la esclerosis múltiple progresiva con mejora de la incapacidad neurológica, incluso después de un largo periodo de deficiencia motora o visual, este compuesto es un buen candidato para potenciar la recuperación funcional en la AMN y después de un ictus isquémico. En el caso de un ictus isquémico, se espera que este efecto pueda tener lugar no solo en las fases aguda y subaguda del ataque isquémico, sino también en las secuelas neurológicas observadas con posterioridad.

35 La solicitud de patente WO 2011/124571 describe el uso de biotina en una dosis alta (aproximadamente 100 a 600 mg/día) para el tratamiento de deficiencias visuales, en particular, relacionadas con la atrofia óptica. Debe señalarse que las deficiencias visuales descritas de hecho en esta solicitud son síntomas relacionados con una leucoencefalopatía concreta, es decir, una afectación de la sustancia blanca del cerebro. Este documento no describe ni sugiere que la biotina pueda usarse para el tratamiento de la esclerosis múltiple. De hecho, aunque ciertos síntomas pueden ser similares (problemas visuales), la etiología es diferente.

45 Aunque la biotina está indicada en niños con deficiencia de biotinidasa, metilcrotonil-CoA-carboxilasa o holocarboxilasa-sintasa, estados patológicos que a veces se asocian con leucoencefalopatía o con neuropatía óptica, las dosis necesarias son de aproximadamente 10 mg/día en estas enfermedades (revisado por Wolf, 2010).

50 Darin y col. han descrito un niño con esclerosis múltiple y una deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA-carboxilasa. Este paciente presentaba una forma inflamatoria grave de esclerosis múltiple, pero no la denominada esclerosis múltiple "primaria o secundaria", que es una enfermedad degenerativa menos inflamatoria y más progresiva. El niño había sido tratado con distintos compuestos, incluida la biotina. Sin embargo, en este caso clínico la biotina se había administrado para tratar la dolencia asociada, es decir, la deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA-carboxilasa, de la que es bien sabido que responde a biotina en algunos casos (Baumgartner M.), pero no existía la intención de tratar la esclerosis múltiple con biotina. En este caso clínico, los productos que se administraron al paciente para el tratamiento de la esclerosis múltiple son fármacos inmunosupresores clásicos tales como mitoxantrona y esteroides.

55 En el contexto de la presente invención, se ha demostrado, de hecho, que la biotina, en particular en dosis altas, puede hacer posible una mejora del estado de los pacientes que padecen esclerosis múltiple, en particular formas progresivas de la esclerosis múltiple o secuelas neurológicas después de los ataques de la enfermedad. Por el contrario, es posible que la biotina no tenga ningún efecto sobre las recaídas inflamatorias, dado que al menos dos pacientes presentaron recaídas mientras estaban en tratamiento (los pacientes n^{os} 2 y 3). También se prevé el uso de la biotina en la adrenomieloneuropatía (AMN), dada la similitud de los síntomas y mecanismos patofisiológicos de esta enfermedad con los de la esclerosis múltiple progresiva. También se prevé el uso de la biotina en el tratamiento de las secuelas de un ictus, dado que la biotina contribuirá a la recuperación funcional a través de su modo de acción sobre la producción de energía y a la vista del éxito descrito en este documento de una recuperación funcional en la esclerosis múltiple progresiva incluso después de un largo tiempo de progresión de la enfermedad o de sus secuelas.

Según se verá en los ejemplos, aunque esta mejora se ha observado en cuatro pacientes con neuropatía óptica crónica relacionada con la EM, la biotina puede usarse en pacientes que presentan otros síndromes, en los que la etiología de la enfermedad sigue siendo la misma (desmielinización). Esto se confirma por los resultados obtenidos en un paciente con hemianopsia lateral homónima causada por daño en las radiaciones ópticas cerebrales y en un paciente con tetraplejía progresiva causada por una lesión en la sección cervical superior de la médula espinal.

Por lo tanto, la invención se refiere a la biotina para el uso de la misma en el tratamiento de la esclerosis múltiple, especialmente de las formas progresivas primaria y secundaria de la enfermedad, y en el tratamiento de las secuelas neurológicas después de los ataques de la enfermedad.

Son además sujetos de la invención composiciones que contienen biotina para el uso de las mismas en el tratamiento de la esclerosis múltiple y también, el uso de la biotina para la producción de un fármaco destinado al tratamiento de la esclerosis múltiple. Por consiguiente, las enseñanzas de la invención hacen posible implementar procedimientos de tratamiento que comprenden la administración de biotina a pacientes que padecen esclerosis múltiple.

En particular, la biotina puede usarse para el tratamiento de las formas progresivas de la esclerosis múltiple (formas progresivas primaria o secundaria).

Igualmente, la biotina se usa en el tratamiento de la esclerosis múltiple con el fin de permitir el tratamiento de las secuelas observadas en la forma recurrente/remitente, después de los ataques.

Puede usarse en solitario o en combinación con otro compuesto usado para el tratamiento de la esclerosis múltiple, en particular, un compuesto según se describe anteriormente. Por consiguiente, la invención cubre una composición que contiene biotina y además otro medicamento contra la esclerosis múltiple para uso simultáneo, independiente o secuencial (extendido en el tiempo) en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

En el contexto de la presente solicitud, cualquier realización descrita para el uso de la biotina para el tratamiento de la esclerosis múltiple ha de entenderse como aplicable para el uso de la biotina para el tratamiento de la X-ALD (una forma de la AMN) y de un ictus o las secuelas neurológicas después de un ictus. En particular, los modos de administración, la posología y similares, descritos para el tratamiento de la esclerosis múltiple, son aplicables para el tratamiento de las otras enfermedades y dolencias descritas. Por lo tanto, son sujetos de la invención composiciones que contienen biotina para el uso de las mismas en el tratamiento de la AMN, un ictus o las secuelas neurológicas después de un episodio de ictus y también el uso de biotina para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de la AMN, un ictus o las secuelas neurológicas después de un episodio de ictus. Por consiguiente, las enseñanzas de la invención hacen posible implementar procedimientos de tratamiento que comprenden la administración de biotina a pacientes que padecen AMN o un ictus o a pacientes que han sufrido un ictus y presentan secuelas neurológicas.

Preferentemente, la biotina se administra en dosis altas, es decir en una dosis superior a 50 mg al día. Aunque realmente no se prevé una dosis máxima, esta no deberá superar generalmente los 500 mg, 600 mg o 700 mg al día. De este modo, se administra al paciente una dosis al menos igual a 1 mg/kg/día, preferentemente 3 mg/kg/día, preferentemente 5 mg/kg/día o al menos igual a 7,5 mg/kg/día o incluso aproximadamente 10 mg/kg/día. Por lo tanto, se administran al paciente entre 50 y 700 mg de biotina al día, generalmente entre 50 y 500 mg al día o entre 50 y 600 mg al día, con mayor preferencia entre 100 y 300 mg al día, generalmente aproximadamente 300 mg al día. Por consiguiente, pueden administrarse al menos 50 mg al día, con mayor preferencia al menos 100 mg al día o al menos 150 mg al día, o incluso 200 o 250 mg al día.

En una realización concreta preferida (en particular, por cuestiones de facilidad de uso por el paciente), la biotina está en una forma adecuada para su administración por vía oral. Por consiguiente, esto supone una composición para administración por vía oral que contendrá al menos 20 mg, preferentemente, al menos 40 mg de biotina, o incluso 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg o 250 mg de biotina. Preferentemente, esta composición es para uso farmacéutico y, por lo tanto, es un medicamento. Se entiende que cada dosis unitaria de esta composición contiene al menos 20 mg, preferentemente al menos 40 mg, o incluso 50 mg, 100 mg, 150 mg o 250 mg de biotina como principio activo.

En una realización concreta, esta composición para administración por vía oral contiene biotina como único principio activo y también excipientes, sin ningún otro principio activo.

Deberá entenderse que un excipiente significa cualquier compuesto que forma parte de la formulación y está destinado a actuar simplemente como soporte, es decir, que no está destinado a tener una actividad biológica.

Esta composición puede estar en cualquier forma conocida en la técnica. En particular, está en forma de cápsulas de gel, comprimidos (opcionalmente recubiertos con película), píldoras o pastillas para chupar. En otra realización, está en forma de un jarabe. Dicho jarabe contiene una cantidad tal que contiene al menos 20 mg, preferentemente, al menos 40 mg, o incluso 50 mg, 75 mg o 100 mg de biotina por dosis unitaria. La concentración de biotina en este

jarabe depende de la dosis unitaria que se desea administrar al paciente.

5 Los excipientes que pueden ser usados por los expertos en la técnica son bien conocidos en la técnica. Por lo tanto, pueden elegirse talco (E553b), celulosa microcristalina, lactosa, manosa, almidón (en particular, almidón de maíz), estearato de magnesio (E572) y ácido esteárico (E570). Esta lista no es exhaustiva.

Cuando esta composición se prepara en forma de 25 cápsulas de gel, un excipiente preferido es celulosa microcristalina.

10 Cuando la composición está en forma de un comprimido recubierto con película, dicho recubrimiento de película puede estar formado por cualquier sustancia conocida en la técnica, tal como hipromelosa (E464), etilcelulosa, macrogol, talco (E553b), dióxido de titanio (E171) u óxido de hierro (E172).

15 El principio activo puede estar también coloreado (mediante cualquier colorante aceptable, tal como de cochinillas), lo que hace posible verificar que la biotina está bien dispersa en el excipiente.

20 También puede preverse una forma de liberación lenta (o lenta mantenida), dado que la semivida de la biotina en plasma es corta (aproximadamente dos horas). Dichas composiciones de liberación lenta son conocidas en la técnica y se describen en particular en el documento WO 2011/077239. En particular, dichas composiciones de liberación lenta pueden comprender una matriz de liberación lenta que comprende la biotina sola o con uno o más principios activos. En una realización específica, la composición de liberación lenta comprende una matriz que permite una liberación inmediata, en que dicha matriz comprende la biotina sola o con uno o más principios activos y la liberación lenta se consigue mediante una matriz o un recubrimiento modificador de la liberación. Por lo tanto, la composición de liberación lenta puede proporcionar una liberación inmediata y una liberación diferida (lenta) de la biotina. En una realización específica, la liberación lenta puede conseguirse a través de un sistema de liberación accionado osmóticamente. En otra realización, la composición de liberación lenta comprende un núcleo que comprende la biotina, opcionalmente uno o más principios activos y opcionalmente un excipiente o excipientes farmacéuticos y una o más capas exteriores, en que las capas exteriores comprenden uno o más agentes de liberación lenta.

30 En otro aspecto, la biotina puede estar en una forma que permita su administración mediante inyección: esto supone entonces una composición inyectable que contiene al menos 20 mg, preferentemente al menos 40 mg, o incluso 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg o 250 mg de biotina por dosis unitaria.

35 Esta composición inyectable puede estar en forma de un vial que contiene la biotina y también excipientes aceptables. La concentración de biotina se ajusta de acuerdo con el volumen previsto del vial. Pueden usarse ciertos excipientes que mejoran la solubilidad de la biotina.

40 Los excipientes que pueden usarse para la producción de las composiciones inyectables son bien conocidos en la técnica. En particular, pueden mencionarse dihidrogenofosfato de sodio, bicarbonato de sodio (E550i), parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216), que pueden usarse conjuntamente en proporciones que los expertos en la técnica son capaces de determinar. El agua usada es agua para inyección. La inyección se lleva a cabo preferentemente por vía intramuscular. También puede llevarse a cabo por vía intravenosa.

45 **Descripción de la figura**

Figura 1: cambio en los campos visuales (campimetría automática de Humphrey) del paciente 5 antes y después del tratamiento con biotina (100 mg/día) comenzado el 12 de abril de 2012. A a D: ojo derecho; E a H: ojo izquierdo. A, E: noviembre de 2010; B, F: enero de 2012; C, G: 30 de junio de 2012; D, H: abril de 2013. Debe señalarse la ausencia de modificación espontánea del campo visual entre noviembre de 2010 (A, E) y enero de 2012 (B, F), es decir, antes de la iniciación del tratamiento. Debe señalarse la mejora del campo visual en el cuadrante superior izquierdo en junio de 2012, dos meses después de la introducción del tratamiento con biotina (C y G). La mejora queda marcada por el aclaramiento de la gráfica computarizada (flechas). La mejora es mucho más pronunciada después de un año de tratamiento (D y H) con una recuperación prácticamente completa en los cuadrantes derecho e izquierdo superior del campo visual (flechas).

Ejemplos

60 Seis pacientes con formas progresivas primaria o secundaria de la esclerosis múltiple recibieron biotina. Todos ellos mejoraron en un periodo de tratamiento de tres a doce meses.

DESCRIPCIÓN DE CASOS CLÍNICOS

65 Paciente 1

Esta paciente de 72 años tenía esclerosis múltiple progresiva con afectación óptica: disminución rápida de la agudeza visual, predominantemente en el lado derecho, aproximadamente tres años antes del tratamiento.

5 Tres meses después del comienzo de estos problemas, la paciente recibió tres infusiones de corticoides que condujeron a una mejora significativa pero transitoria de su agudeza visual. Se llevaron a cabo dos series adicionales de infusiones, cinco y siete meses después del comienzo de los problemas visuales, pero sin ningún efecto notable.

10 Nueve meses después del comienzo de los problemas, la agudeza visual continuó disminuyendo, hasta alcanzar 1/10 en el ojo derecho y 5/10 en el izquierdo. Once meses después del comienzo de los problemas, la paciente sólo era capaz de contar dedos con el ojo derecho y la agudeza visual llegó a 2/10 en el izquierdo.

15 La paciente presentaba también problemas paroxísticos al andar, descritos como problemas de equilibrio asociados con debilidad de las extremidades inferiores, que en cada caso duraban menos de 24 horas.

20 Dos años después del comienzo de los problemas se inició el tratamiento con biotina, en una dosis de 100 mg, tres veces al día.

25 Tres meses después, la paciente notó una mejora de su agudeza visual: podía leer los números del teléfono, distinguir caras y leer los titulares de los periódicos. La agudeza visual se evaluó como 2/10 en el ojo izquierdo y 5/10 en el derecho. El equilibrio era más seguro, en particular, al girarse. Podía cocinar sola, lo que no era el caso anteriormente. La IRM no mostró cambios, ni tampoco el espectro de IRM del cerebro. Por otro lado, los potenciales provocados visuales mostraron la reaparición de una onda P100 en el lado izquierdo (no se observó ninguna respuesta en el derecho) de latencia prolongada (126,5 ms).

30 El tratamiento se continuó con la misma dosis. Después de seis meses de tratamiento, los potenciales provocados mostraron los comienzos de una onda P100 en el lado derecho y también una mejora de la latencia de la onda P100 izquierda (que pasó de 126,5 a 111,8 ms). El espectro de IRM del cerebro mostró una clara disminución del pico de colina y del cociente colina/creatina. El tratamiento con biotina se aumentó a 600 mg/día. Después de nueve meses de tratamiento, se observó una onda P100 bilateral.

El tratamiento se continuó entonces con la dosis de 300 mg/día durante 15 meses y después con 100 mg/día durante nueve meses.

35 Entre el comienzo del tratamiento y la fecha de la última visita, la agudeza visual se mantuvo estable (2/10 en el ojo izquierdo y 5/10 en el derecho) sin ningún episodio posterior de neuropatía óptica. El equilibrio también se mantuvo estable.

40 Paciente 2

Un hombre nacido en 1987, sin ningún historial personal especial. El historial de su familia mostró que su madre tenía esclerosis múltiple. El paciente tuvo un primer episodio neurológico en mayo de 2006, que se caracterizó por nistagmo, dolor en las extremidades y un problema de equilibrio, y remitió en ocho días. Un segundo episodio se produjo en febrero de 2008, y se caracterizó por fatiga, una sensación episódica de visión doble y problemas de equilibrio, relacionados con un síndrome cerebeloso estático. La búsqueda de una enfermedad autoinmunitaria resultó negativa. La IRM medular mostró un área de hiperseñal en el nivel cervical. La IRM del cerebro mostró numerosas áreas de hiperseñales en la sustancia blanca periventricular, sin adquirir contraste, cuya aparición es compatible con el diagnóstico de esclerosis múltiple. El tratamiento con interferón 1b (betaferón) comenzó en febrero de 2008. El paciente experimentó otro ataque del tipo de diplopía en julio de 2008 que remitió después de recibir infusiones de Solumedrol® (metilprednisolona).

55 Entre 2009 y 2012, sin haber sufrido ningún otro ataque de su enfermedad, el paciente indicó una disminución muy lenta y progresiva de su agudeza visual. Aunque la agudeza visual se consideró normal en 2008, en julio de 2010, la agudeza visual del ojo derecho se evaluó como 2/10 y la del ojo izquierdo como 6/10. Los potenciales provocados (julio de 2010) muestran un retraso bilateral de las ondas P100 a 140 ms, lo que atestigua una afectación bilateral de los nervios ópticos. En septiembre de 2010 se llevaron a cabo tres infusiones de Solumedrol® y después cuatro infusiones, entre el 8 y el 11 de agosto de 2011, sin ningún efecto. La agudeza visual en diciembre de 2011 disminuyó a 1/10 en el ojo derecho y a 3/10 en el izquierdo. Las papilas se muestran pálidas bilateralmente. Una OCT (tomografía de coherencia óptica) muestra un descenso considerable del espesor de las fibras nerviosas peripapilares, hasta 65 µm en el ojo derecho y 61 µm en el izquierdo, lo que confirma la afectación bilateral de los nervios ópticos. El campo visual de Goldmann muestra dos escotomas, central y cecocentral, y también una ampliación de la mancha ciega en el lado derecho con una ligera degradación en comparación con el campo visual anterior. En el lado izquierdo se señala la existencia de un escotoma central que también está ligeramente ampliado en comparación con el campo visual anterior.

65 Las IRM sucesivas entre 2008 y 2011 no muestran ningún aumento de la carga de daño, lo que indica que el

paciente presenta una forma progresiva de esclerosis múltiple caracterizada por la afectación de los nervios ópticos.

El tratamiento con biotina se introdujo el 6 de marzo de 2012 con una dosis de 100 mg/día hasta el 30/03 y después de 200 mg/día del 6/04 al 6/05/2012 y a continuación de 300 mg/día del 6/05/2012 al 7/06/2012. Durante este periodo de tiempo, se llevaron a cabo tres exámenes oftalmológicos completos: un primero el 30/03/2012, que no mostró ninguna mejora de la agudeza visual en comparación con el examen del 6/03 (antes del tratamiento), un segundo el 7/06/2012 (después de tres meses de tratamiento), que mostró una mejora muy significativa de la agudeza visual del ojo izquierdo, que pasó de 3/10 a 7,5/10. En el tercer examen en diciembre de 2012 (después de nueve meses de tratamiento, la agudeza visual había aumentado hasta 3/10 en el ojo derecho y 6/10 en el izquierdo.

En noviembre de 2012, mientras estaba en tratamiento con la biotina, el paciente mostró una recaída de esclerosis múltiple con diplopía. Se recuperó después de tres infusiones de esteroides (metilprednisolona, 1 g/día).

Paciente 3

Un hombre nacido en 1980; desde 2003 experimentaba un síndrome cerebeloso y piramidal progresivo, combinado con una sensación general de fatiga y deficiencias cognitivas con dificultades de atención. Presentaba dificultades para ver los colores del eje rojo-verde. Entre 2003 y 2012 tuvo lugar una evolución progresiva con recaídas superpuestas. La IRM del cerebro mostró una leucoencefalopatía periventricular con afectación del cuerpo calloso y la sustancia blanca juxtacortical. En las secuencias T2 se observaron múltiples señales altas nodulares pequeñas, algunas de las cuales, perpendiculares al eje anteroposterior, sugieren una esclerosis múltiple. Una punción lumbar mostró un líquido inflamatorio con 6 elementos/mm³, pero sin síntesis intratecal de inmunoglobulinas. Se diagnosticó una esclerosis múltiple progresiva primaria.

El paciente fue tratado con pulsos mensuales de metilprednisolona IV (1 g/mes) entre abril de 2008 y abril de 2009 sin un claro beneficio. Entre junio de 2010 y noviembre de 2010 recibió interferón β1b (betaferón) a causa de las recaídas superpuestas. Sin embargo, la distancia máxima que podía caminar disminuyó progresivamente desde 2 km en 2008 hasta 100-200 m. También se notó una pérdida progresiva de la agudeza visual con una agudeza visual bilateral estimada inferior a 1/10 en julio de 2012.

El tratamiento con biotina se inició el 12/07/2012, con 100 mg/día durante un mes y después 100 mg dos veces al día durante un mes y a continuación 100 mg tres veces al día desde el 12/09/2012. Al principio de octubre de 2012, el paciente observó que era capaz de distinguir de nuevo los colores, sus capacidades de atención y concentración habían mejorado (confirmado por la familia), así como la velocidad al caminar. El 07/02/2013, después de siete meses de tratamiento, un examen oftalmológico confirmó un aumento de la agudeza visual de 0,7/10 (antes del tratamiento) a 1,2/10 en el ojo derecho y de 0,6/10 (antes del tratamiento) a 1/10 en el izquierdo. El análisis del campo visual mediante el método de Goldman mostró una clara mejora en el ojo derecho, ya observada a los cuatro meses de tratamiento (noviembre de 2012) y confirmada a los siete meses (febrero de 2012). No se observaron efectos adversos del tratamiento. En septiembre de 2012, mientras estaba en tratamiento con la biotina, mostró una recaída de esclerosis múltiple con fatiga y empeoramiento de la ataxia. Se recuperó en poco tiempo después de tres infusiones de esteroides (metilprednisolona, 1 g/día).

Paciente 4

Este hombre de 44 años de edad tenía un historial de esclerosis múltiple progresiva con afectación de los nervios ópticos.

El tratamiento con biotina se inició en octubre de 2010. En este momento, la agudeza visual medida fue de 3/10 en el ojo derecho y 0,25 en el izquierdo. Los campos visuales mostraron un escotoma cecocentral bilateral. Después de tres meses de dosis crecientes de biotina (desde 100 hasta 300 mg), la agudeza visual aumentó de 3/10 a 4/10 en el ojo derecho y de 0,25/10 a 3/10 en el izquierdo. El paciente notó una mejora subjetiva. Podía leer fácilmente con los dos ojos abiertos (antes del tratamiento tenía que cerrar el ojo izquierdo para leer). Además, antes del tratamiento experimentaba el fenómeno de Uhthoff, lo que mejoró a continuación. No se observaron efectos adversos. El análisis del campo visual mediante el método de Goldman mostró una clara mejora del escotoma izquierdo y, en menor medida, del derecho.

Paciente n° 5

Una mujer de 29 años de edad sin ningún historial personal ni familiar. A mitad de octubre de 2004 presentó una hemianopsia lateral homónima izquierda en relación con una lesión inflamatoria de la sustancia blanca situada en la vía de las radiaciones ópticas derechas. Los exámenes habían puesto de manifiesto entonces la síntesis intratecal de inmunoglobulinas en el LCR y la evolución había sido inicialmente favorable después de tres infusiones de Solumedrol®. La sintomatología reapareció posteriormente. Después de tres infusiones de Solumedrol® y de un tratamiento ortóptico, la evolución se caracterizó por una mejora funcional. En febrero de 2005 se observó la aparición de más problemas visuales y de otra lesión parietooccipital derecha que adquiría contraste. La evolución fue gradualmente favorable. Sin embargo, persistía una cuadrantanopsia inferior izquierda. La agudeza visual era

de 2/10 en el ojo derecho y de 7/10 en el izquierdo. Entre 2005 y el final de 2011 se observaron fluctuaciones de la agudeza visual, con periodos de empeoramiento que remitían con corticoides en noviembre de 2005, marzo de 2006 y octubre de 2006 y persistencia de una hemianopsia lateral homónima izquierda entre los ataques. Desde el final de 2008, la agudeza visual se había estabilizado en 6/10 bilateralmente. Esta estabilidad de la hemianopsia lateral homónima se demuestra por varios exámenes del campo visual llevados a cabo entre el final de 2010 y el comienzo de 2012. En vista de la falta de recuperación de la agudeza visual, se decidió comenzar un tratamiento con biotina en una dosis de 100 mg/día. Los potenciales provocados visuales determinados en este momento fueron normales, lo que demuestra que la deficiencia visual no estaba relacionada con una afectación de los nervios ópticos en sí, sino, de hecho, con una hemianopsia lateral homónima en relación con las lesiones de la sustancia blanca del cerebro que afectaban a las radiaciones ópticas. El tratamiento con biotina se prescribió el 12/04/2012 en la dosis de 100 mg/día. El nuevo examen del campo visual el 30/06/2012 (después de mes y medio de tratamiento) mostró una clara mejora de la hemianopsia lateral homónima (figura 1), que fue aún más pronunciada después de cinco meses, nueve meses y doce meses de tratamiento.

15 Paciente 6

Esta paciente de 73 años de edad en la actualidad tenía un historial de EM progresiva secundaria. Su enfermedad comenzó con una fase recurrente entre los 30 y los 40 años de edad. Después, a partir de los 61 años, adquirió una debilidad progresiva de las extremidades que comenzó en las extremidades inferiores y alcanzó las extremidades superiores a la edad de 65 años. A la edad de 62 años empezó a usar un bastón, a los 62, usaba dos bastones y a los 63 tuvo que usar una silla de ruedas, a la que quedó confinada a los 64 años. A los 66 años, un examen clínico puso de manifiesto una tetraparesis. A los 68 años, experimentaba serias dificultades para comer por sí misma. Varios intentos de detener la progresión de la enfermedad mediante pulsos mensuales de metilprednisolona o ciclofosfamida IV no produjeron ningún beneficio. Todos los tratamientos se interrumpieron en 2008, a la edad de 68 años.

La IRM del cerebro y la médula espinal puso de manifiesto un área de señales altas correspondiente a la médula espinal superior y al bulbo raquídeo inferior.

El tratamiento con biotina (100 mg/día) se inició en septiembre de 2012. En este momento, la paciente mostraba una tetraparesis grave, evaluada como 1/5 en el brazo derecho, 3/5 en el brazo izquierdo, 0/5 en la pierna derecha y 1/5 en la pierna izquierda. También tenía serios problemas deglutorios, disartria y debilidad del cuello. Usaba una pajita para beber un vaso de agua y no era capaz de llevarse una taza de café de la mesa a los labios. Después de dos meses de tratamiento, la paciente notó cierta mejora en la mano izquierda que siguió progresando durante los dos meses siguientes. Cuando se la examinó en enero de 2013 (después de cuatro meses), la debilidad había mejorado notablemente, lo que le llevó a alcanzar una fuerza de 2/5 en la extremidad superior derecha, 4/5 en la extremidad superior izquierda y 2/5 en la extremidad inferior izquierda. La paciente no presentaba disartria y los problemas deglutorios prácticamente habían desaparecido. Ya no presentaba debilidad del cuello. La paciente era ahora capaz de llevarse una taza de café a los labios con la mano izquierda. Después de seis meses de tratamiento (100 mg/día), la paciente todavía mejoró ligeramente: podía mover las dos piernas y la fuerza en la extremidad superior izquierda era aún mayor. Se confirmó el movimiento de la mano derecha. La dosis de biotina se aumentó a 100 mg tres veces al día. Después de tres semanas con 300 mg/día, la fuerza en el brazo derecho siguió aumentando, con una contracción del bíceps evaluada como 3/5.

45 Discusión

Por consiguiente, se observó que el estado clínico del paciente 1, con una forma progresiva secundaria de la esclerosis múltiple, mejoró y se estabilizó con el tratamiento con biotina.

Esta observación se confirmó en otros cinco pacientes que padecían esclerosis múltiple, incluidos tres pacientes con neuropatía óptica progresiva (pacientes n^{os} 2, 3 y 4), un paciente con secuelas consistentes en la afectación de las radiaciones ópticas en la sustancia blanca del cerebro (paciente n^o 5) y un paciente con tetraplejía progresiva y problemas deglutorios causados por una lesión de la sección cervical superior de la médula espinal (paciente n^o 6). Ha de señalarse que dos pacientes (n^{os} 2 y 3) mostraron una recaída mientras estaban en tratamiento con biotina. Esto puede indicar que la biotina no es eficaz en la prevención de recaídas inflamatorias.

Hasta la fecha, estos seis pacientes tratados han mostrado una mejora refrendada por varios parámetros: espectroscopia de resonancia magnética, potenciales provocados visuales, agudeza visual, campo visual (campimetría) y examen neurológico.

En los seis casos, la mejora se produjo en los tres meses que siguieron a la introducción del tratamiento, con una mejora adicional durante los nueve meses siguientes, mientras que el análisis de los datos retrospectivos mostró una estabilidad y/o empeoramiento progresivo de la deficiencia visual durante los dos años anteriores a la introducción del tratamiento. Además de la mejora de los síntomas existentes, los pacientes no presentaron ningún síntoma nuevo.

Esto representa un avance importante, dado que en la actualidad no hay ningún tratamiento reconocido para las formas progresivas (primaria o secundaria) de la esclerosis múltiple ni tampoco para los síntomas relacionados con secuelas de la enfermedad.

5 Referencias

- Anagnostouli M, Livaniou E, Nyalala JO, Evangelatos G, Zournas C, Ithakissios DS, Papageorgiou C. Cerebrospinal fluid levels of biotin in various neurological disorders. *Acta Neurol Scand.* 1999 junio; 99(6): 387-92.
- 10 Baumgartner M. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. Orphanet encyclopedia, febrero 2005. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-MCC.pdf> Brainin M, Zorowitz RD. Advances in stroke: recovery and rehabilitation. *Stroke.* 2013 Feb;44(2):311-3.
- 15 Carmichael ST. Translating the frontiers of brain repair to treatments: starting not to break the rules. *Neurobiol Dis.* 2010 Feb;37(2):237-42.
- Chaudhuri A, Behan PO. Multiple sclerosis is not an autoimmune disease. *Arch Neurol.* 2004 Oct; 61(10): 1610-2.
- 20 Dabbagh O, Brismar J, Gascon GG, Ozand PT. The clinical spectrum of biotin-treatable encephalopathies in Saudi Arabia. *Brain Dev.* 1994; 16 Suppl:72-80.
- Darin et al *Pediatr Neurol.* 2007 Feb;36(2):132-4.
- 25 Dávalos A, Secades J. Citicolina preclinical and clinical update 2009-2010. *Stroke.* 2011 Enero;42(1 Suppl):S36-9
- Debs R, Depienne C, Rastetter A, Bellanger A, Degos B, Galanaud D, Keren B, Fisher M. New approaches to neuroprotective drug development. *Stroke.* 2011 Enero;42(1 Suppl):S24-S27.
- 30 Floel A, Cohen LG. Recovery of function in humans: cortical stimulation and pharmacological treatments after stroke. *Neurobiol Dis.* 2010 Feb;37(2):243-51.
- 35 Gutiérrez-Fernández M, Fuentes B, Rodríguez-Frutos B, Ramos-Cejudo J, Vallejo-Cremades MT, Díez-Tejedor E. Trophic factors and cell therapy to stimulate brain repair after ischaemic stroke. *J Cell Mol Med.* 2012 Oct;16(10):2280-90.
- Lyon-Caen O, Brice A, Sedel F. Biotin-Responsive Basal Ganglia Disease (BBGD) in Europeans with novel SLC19A3 mutations. *Arch Neurol.* 2010 Enero; 67(1): 126-30.
- 40 Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000 Sep 28; 343(13): 938-52.
- Ozand PT, Gascon GG, Al Essa M, Joshi S, Al Jishi E, Bakheet S, Al Watban J, Al-Kawi MZ, Dabbagh O. Biotin-responsive basal ganglia disease: a novel entity. *Brain.* 1998 Jul; 121 (Pt7): 1267-79.
- 45 Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci.* 2003 May;4(5):399-415.
- 50 Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005 Dic; 58(6): 840-6.
- Ramaekers VT, Brab M, Rau G, Heimann G. (1993) Recovery from neurological deficits following biotin treatment in a biotinidase Km variant. *Neuropediatrics* 24: 98-102.
- 55 Ramos-Cabrer P, Campos F, Sobrino T, Castillo J. Targeting the ischemic penumbra. *Stroke.* 2011 Enero;42(1 Suppl):S7-11.
- Sotgiu S, Pugliatti M, Fois ML, Arru G, Sanna A, Sotgiu MA, Rosasti G. Genes, environment, and susceptibility to multiple sclerosis. *Neurobiol Dis.* 2004 Nov;17(2):131-43.
- 60 Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, Geurts JJ. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nat Rev Neurosci.* 2012;13:507-14.
- 65 Subramanian VS, Marchant JS, Said HM. Biotin-responsive basal ganglia disease-linked mutations inhibit thiamine transport via hTHTR2: biotin is not a substrate for hTHTR2. *Am J Physiol.* 2006; 291(5): 851-859.
- Vlasova TI, Stratton SL, Wells AM, Mock NI, Mock DM. Biotin deficiency reduces expression of SLC19A3, a potential

biotin transporter, in leukocytes from human blood. *J Nutr.* 2005; 135(1): 42-47.

Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. *Arch Neurol.* 2004 Oct; 61(10): 1613-5.

5 Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2010 May; 100(1): 6-13.

Zempleni J, Wijeratne SS, Hassan YI. Biotin. *Biofactors* 2009; 35(1): 36-46.

10 Zeng WQ, Al-Yamani E, Acierno JS Jr et al. Biotin-responsive basal ganglia disease maps to 2q36.3 and is due to mutations in SCL19A3. *Am J Hum Genet.* 2005; 77(1): 16-26.

REIVINDICACIONES

1. Biotina para uso de la misma en el tratamiento de la esclerosis múltiple.
- 5 2. Biotina para uso de la misma en el tratamiento de la esclerosis múltiple de acuerdo con la reivindicación 1, en que la esclerosis múltiple es una forma progresiva primaria o secundaria de la esclerosis múltiple.
3. Biotina para uso de la misma en el tratamiento de secuelas neurológicas después de los ataques de esclerosis múltiple.
- 10 4. Biotina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la cantidad diaria de biotina administrada al paciente está comprendida entre 50 y 700 mg.
- 15 5. Biotina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en que la cantidad de biotina administrada al paciente está comprendida entre 100 y 300 mg.
6. Biotina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque es una forma adecuada para su administración por vía oral.
- 20 7. Biotina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque está en forma de cápsulas de gel, comprimidos (opcionalmente recubiertos con película), pastillas para chupar o píldoras.
8. Biotina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque está en forma de una composición que contiene biotina y excipientes, sin ningún otro principio activo.
- 25 9. Biotina de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque los excipientes se eligen del grupo que consta de talco, celulosa microcristalina, lactosa y manosa.
10. Biotina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque es una forma adecuada para administración por inyección.
- 30 11. Biotina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque está en forma de una composición de liberación lenta.
- 35 12. Combinación de biotina y otro fármaco contra la esclerosis múltiple para uso simultáneo, independiente o secuencial (extendido en el tiempo) en el tratamiento de la esclerosis múltiple.
13. Combinación de acuerdo con la reivindicación 12, en que dicho otro fármaco contra la esclerosis múltiple es un fármaco inmunomodulador o inmunosupresor.

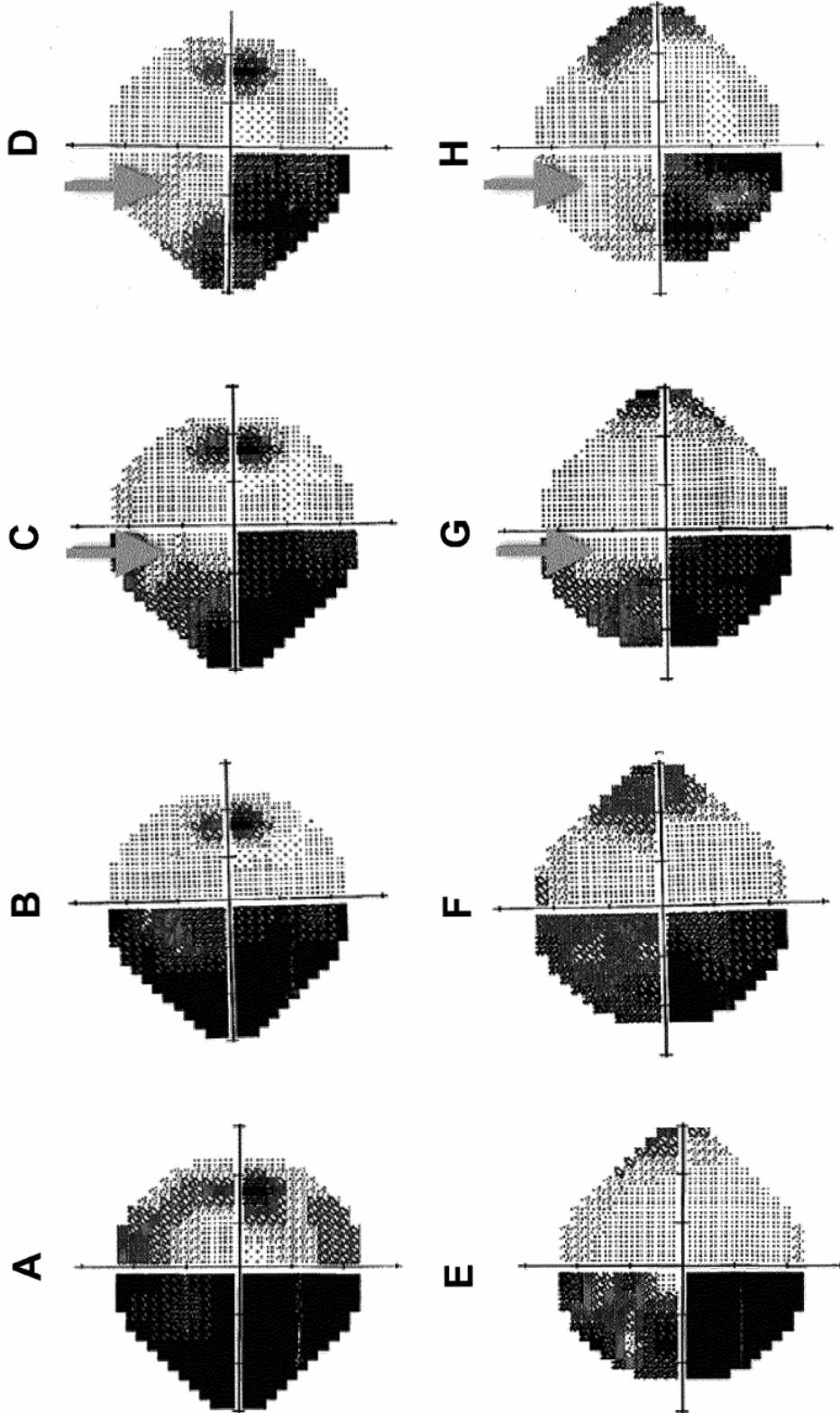


Figura 1