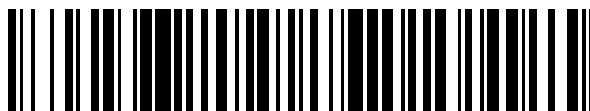


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 079**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2014 PCT/EP2014/050632**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014 WO14177286**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2014 E 14700423 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2991645**

54 Título: **Biotina para uso en el tratamiento de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X**

30 Prioridad:
29.04.2013 WO PCT/EP2013/058936

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.07.2017

73 Titular/es:
**ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS
(100.0%)
3 Avenue Victoria
75001 Paris, FR**

72 Inventor/es:
SEDEL, FRÉDÉRIC

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 626 079 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

Biotina para uso en el tratamiento de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X

5 La invención se refiere al tratamiento de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X y, en particular, a la adrenomieloneuropatía.

10 La adrenoleucodistrofia (ALD) ligada al cromosoma X es un trastorno neurodegenerativo peroxisómico hereditario poco habitual debido a una pérdida de función de un transportador de ácidos grasos, la proteína ALD, codificada por el gen ABCD1. La incidencia de X-ALD es de 1/17.000 nacimientos, incluyendo mujeres hemicigóticas y heterocigóticas que a menudo se presentan con síntomas en la edad adulta. La prevalencia se estima en 1/20.000.

15 El espectro clínico de la X-ALD, que varía desde la forma cerebral en la infancia (CCALD), que se caracteriza por la rápida desmielinación cerebral con aparición en la primera década (aprox. el 40 % de los casos) que causa la muerte al cabo de algunos años, hasta la más leve adrenomieloneuropatía (AMN), que se manifiesta en la edad adulta, afecta a los axones en la médula espinal y puede ser compatible con la supervivencia hasta la octava década (aprox. el 60 % de los casos). Los hombres con X-ALD pueden presentar enfermedad de Addison aislada años o décadas antes de la aparición de CCALD o AMN.

20 La AMN, el fenotipo de X-ALD más frecuente, se caracteriza por la aparición de paraparesia espástica entre los 20 y 45 años de edad, que da como resultado rigidez y debilidad progresivas de las piernas, ataxia sensorial con alteración de la marcha y sensibilidad vibratoria alterada en las extremidades inferiores, alteraciones del esfínter e impotencia. La evolución de la AMN en hombres adultos y en mujeres heterocigóticas es bastante variable; sin embargo, nunca se ha observado una evolución recidivante y remitente. En el plazo de 10-15 años, la incapacidad motora se vuelve grave en la mayoría de los pacientes afectados y requiere el uso de un bastón o de una silla de ruedas.

30 La neuropatología de AMN se caracteriza por la pérdida de axones en las vías largas de la médula espinal, principalmente los fascículos dorsales y las vías piramidales, y pérdida secundaria y leve de mielina. Bioquímicamente, mutaciones del gen ABCD1, que codifica la proteína ALD, causan importación alterada de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) en peroxisomas. Por lo tanto, los AGCML no pueden degradarse a través de β-oxidación peroxisómica y se acumulan en los tejidos y fluidos corporales. La acumulación de AGCML genera estrés oxidativo (Powers et al., 2005) y anomalías mitocondriales (Fourcade et al., 2008) lo que contribuye a la patogenia de AMN. Es probable que en AMN, el estrés oxidativo y las anomalías mitocondriales en oligodendrocitos de la médula espinal puedan alterar su capacidad para sostener la integridad axonal dando como resultado daño axonal.

40 Actualmente no existen tratamientos satisfactorios para la X-ALD y AMN. Los tratamientos incluyen terapia génica, o el uso de aceite de Lorenzo para prevenir la aparición de la enfermedad, aunque la actividad terapéutica de dicho aceite aún se discute.

45 La biotina (o vitamina H) es una vitamina ubicua soluble en agua que se encuentra de forma natural en muchos alimentos, tales como vísceras, huevos y ciertas verduras. En mamíferos, la biotina actúa como cofactor para cuatro carboxilasas del metabolismo implicadas en varias etapas clave del metabolismo de energía, incluyendo piruvato carboxilasa (neoglucogénesis), 3-metilcrotonil CoA y propionil CoA carboxilasas (catabolismo de ciertos aminoácidos que suministran al ciclo de Krebs metabolitos intermedios), y acetil CoA carboxilasa (síntesis de ácidos grasos). En consecuencia, el mecanismo de acción de la biotina puede verse como un potenciador de la producción de energía para el cerebro (ATP).

50 El inventor ha ensayado, por lo tanto, este compuesto, considerándolo un buen candidato para potenciar la recuperación funcional en X-ALD y AMN.

55 La solicitud de patente WO 2011/124571 describe el uso de biotina a una dosis alta (del orden de 100 a 600 mg/día) para el tratamiento de alteraciones visuales, en particular relacionadas con atrofia óptica. Debe indicarse que las alteraciones visuales descritas realmente en esta solicitud son síntomas relacionados con una leucoencefalopatía particular, es decir una implicación de la materia blanca del cerebro. Este documento no describe ni sugiere que la biotina podría usarse para el tratamiento de adrenomieloneuropatía.

60 En el contexto de la presente invención, se ha mostrado, de hecho, que la biotina, en particular a una dosis alta, puede hacer posible mejorar el estado de pacientes que padecen X-ALD, más específicamente AMN.

Tal como se verá en el ejemplo, se ha observado una mejoría en un paciente con adrenomieloneuropatía, con una capacidad física mejorada y una mejoría funcional de un efecto secundario de la enfermedad (problemas urinarios).

65 Por lo tanto, la invención se refiere a biotina para uso de la misma en el tratamiento de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, y especialmente de adrenomieloneuropatía.

- 5 También son objeto de la invención composiciones que contienen biotina para uso de la misma en el tratamiento de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, y también el uso de biotina para la producción de un fármaco concebido para el tratamiento de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. Por lo tanto, las enseñanzas de la invención hacen posible implementar métodos de tratamiento que comprenden la administración de biotina a pacientes que padecen adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, en particular adrenomieloneuropatía. Por lo tanto, la invención también se refiere a un método para tratar a un paciente que padece adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, que comprende la etapa de administrar biotina a dicho paciente.
- 10 La biotina puede usarse en solitario o en combinación con otro compuesto usado para tratar adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, tal como el aceite de Lorenzo (4 partes de trioleato de glicerilo y 1 parte de trierucato de glicerilo) o Fampridina (4-Aminopiridina). La invención abarca, por lo tanto, una composición que contiene biotina y también otro medicamento contra la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, para uso simultáneo, independiente o secuencial (separado en el tiempo) en el tratamiento de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X.
- 15 La invención también se refiere a biotina para uso de la misma en el tratamiento de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD). En particular, la invención se refiere a biotina para uso de la misma en el tratamiento de adrenomieloneuropatía (AMN).
- 20 La biotina se administra preferentemente a una dosis alta, es decir, a una dosis mayor de 50 mg por día. Incluso si no está prevista realmente una dosis máxima, esta última no debe superar generalmente 500 mg, 600 mg o 700 mg por día. De esa manera, 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, se administra al paciente. Entre 50 y 700 mg de biotina por día se administran, de este modo, a los pacientes, generalmente entre 50 y 500 mg por día, o entre 50 y 600 mg por día, más preferentemente entre 100 y 300 mg por día, generalmente aproximadamente 300 mg por día. Por lo tanto, se pueden administrar al menos 50 mg por día, más preferentemente al menos 100 mg por día, o al menos 150 mg por día, o incluso 200 o 250 mg por día.
- 25 Entre 50 y 700 mg de biotina por día se administran, de este modo, a los pacientes, generalmente entre 50 y 500 mg por día, o entre 50 y 600 mg por día, más preferentemente entre 100 y 300 mg por día, generalmente aproximadamente 300 mg por día. Por lo tanto, se pueden administrar al menos 50 mg por día, más preferentemente al menos 100 mg por día, o al menos 150 mg por día, o incluso 200 o 250 mg por día.
- 30 En una realización particular que es preferida (en particular para problemas de facilidad de uso por el paciente), la biotina está en una forma adecuada para administración oral. Esto implica, por lo tanto, una composición para administración 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. Esta composición es preferentemente para uso farmacéutico, y es, por lo tanto, 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.
- 35 En una realización particular, esta composición para administración oral contiene biotina como único principio activo, y también excipientes, sin ningún otro principio activo.
- 40 Debe entenderse que un excipiente significa cualquier compuesto que forma parte de la formulación que está destinado a actuar como un simple soporte, es decir que está destinado a tener actividad biológica.
- 45 Esta composición puede estar en cualquier forma conocida en la técnica. En particular, está en forma de cápsulas de gel, comprimidos (opcionalmente revestidos de película), pastillas o grajeas. 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.
- 50 Los excipientes que pueden ser usados por los expertos en la materia se conocen bien en la técnica. De este modo, pueden seleccionarse 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.
- 55 Cuando esta composición se prepara en forma de 25 cápsulas de gel, un excipiente preferido es celulosa microcristalina.
- 60 Cuando la composición está en forma de un comprimido revestido de película, dicho revestimiento 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).
- 65 El principio activo también puede estar coloreado (mediante cualquier colorante aceptable, tal como cochinilla), haciendo posible de este modo verificar que la biotina está bien dispersada en el excipiente.
- Una forma de liberación lenta (o sostenida lenta) también puede estar prevista, dado el hecho de que la semivida en plasma de la biotina es corta (aproximadamente 2 horas). Dichas composiciones de liberación lenta se conocen 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 biotina en solitario o con uno o más principios activos.

En una realización específica, la composición de liberación lenta comprende una matriz que permite la liberación inmediata, en la que dicha matriz comprende biotina en solitario o con uno o más principios activos diferentes y la liberación lenta se consigue mediante una matriz o revestimiento que modifica la liberación.

Por lo tanto, la composición de liberación lenta puede proporcionar liberación inmediata y liberación diferida (lenta) de biotina.

En una realización específica puede conseguirse liberación lenta a través de un sistema de liberación impulsada de forma osmótica.

En otra realización, la composición de liberación lenta comprende un núcleo que comprende biotina, opcionalmente uno o más principios activos, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos y una o más capas externas, en la que las capas externas comprenden uno o más agentes de liberación lenta.

En otro aspecto, la biotina puede estar en una forma que permita la administración por inyección: esto implica, 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.

La 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 mejoren la solubilidad de biotina.

En la técnica se conocen bien excipientes que pueden utilizarse para la producción de composiciones inyectables. Pueden mencionarse, en particular, dihidrogenofosfato sódico, bicarbonato sódico (E550i), para-hidroxibenzoato de metilo (E218) y para-hidroxibenzoato de propilo (E216), que pueden usarse juntos en proporciones que los expertos en la materia son capaces de determinar. El agua utilizada es agua para inyección. La inyección se lleva a cabo preferentemente por vía intramuscular. También puede llevarse a cabo por vía intravenosa.

Ejemplos

Un paciente que padecía AMN se trató durante 5 meses con dosis altas de biotina (100 a 300 mg/día) y mostró una marcada mejoría clínica después de un plazo de 3 meses (véase a continuación). El tratamiento se interrumpió a continuación durante 1 mes y ½, dando como resultado un empeoramiento con retorno a la situación inicial. Después de la reintroducción, el paciente mejoró de nuevo. Esta notificación del caso se detalla a continuación. El hecho de que este paciente respondió a la biotina sugiere que dosis altas de biotina son eficaces en la modificación de la evolución de AMN y/o el alivio de los síntomas de la enfermedad. Estos resultados se confirmarán más adelante en un ensayo clínico aleatorizado con placebo.

Caso clínico

A este paciente de 44 años de edad, nacido en 1969, se le diagnosticó adrenomieloneuropatía en 2012. El diagnóstico se confirmó genéticamente con una mutación patógena (c.584A>G) en el gen ABCD1. El paciente presentaba 15 años de antecedentes de paraparesia espástica progresiva con problemas urinarios (necesidades imperiosas de orinar). El tratamiento con biotina comenzó a principios de febrero de 2013 a 100 mg/día. En ese momento, el paciente era capaz de caminar de forma independiente sin ninguna limitación de su distancia de marcha. Sin embargo, exhibía una marcada espasticidad en las extremidades inferiores junto con problemas urinarios: tenía que levantarse varias veces durante la noche debido a necesidades imperiosas de orinar. Usaba un catéter uretral antes de acostarse y una vez por la noche para vaciar la vejiga. El mejor tiempo para caminar 15 metros (longitud del pasillo) fue de 17 segundos. El tratamiento con biotina se inició durante tres meses. Después de este periodo, no se observó ningún cambio significativo: el mejor tiempo para caminar 15 metros fue de 15 segundos con una mejora del 11,7 % en comparación con la situación inicial que se consideró no significativa. No se observó ningún cambio en los problemas urinarios. Durante este periodo, al paciente le realizó el seguimiento un fisioterapeuta dos veces por semana sin ninguna mejora perceptible en diferentes pruebas (tabla 1).

Tabla 1: Seguimiento con fisioterapia dos veces por semana. Columna 1: semanas de exámenes, columna 2: número máximo de «elevaciones de rodilla» en una cama elástica en menos de 1 minuto, columna 3: número máximo de movimientos de tijera de piernas en una cama elástica, columna 4: igual que la columna 3 pero con una goma alrededor de sus piernas, columna 5: igual que la columna 3 pero en el suelo. Entre principios de febrero (inicio del tratamiento), y finales de abril (3 meses de tratamiento), los números fueron comparables. ND: no disponible.

Semana	Ejercicio 1	Ejercicio 2	Ejercicio 3	Ejercicio 4
	Elevaciones de rodilla en cama elástica (1 min)	Tijeras de piernas en cama elástica	Tijeras de piernas en cama elástica con resistencia elástica	Tijeras de piernas en el suelo
1	78	43	24 en 30"	20
	78	51 en 58"	28 en 30"	28 en 27"
2	83	50 en 53"	30 en 31"	16 en 15"

Semana	Ejercicio 1	Ejercicio 2	Ejercicio 3	Ejercicio 4
	Elevaciones de rodilla en cama elástica (1 min)	Tijeras de piernas en cama elástica	Tijeras de piernas en cama elástica con resistencia elástica	Tijeras de piernas en el suelo
	93	62 en 1'05"	40 en 45"	20 en 19"
3	98	66 en 1'07"	60 en 1'05"	22 en 21"
	92	60 en 1'03"	52 en 56"	26 en 26"
4	99	70 en 1'17"	41 en 43"	22 en 22"
	95	80 en 1'27"	60 en 1'05"	30 en 29"
5	ND	ND	ND	ND
	99	62 en 1'08"	49 en 57"	20 en 19"
6	100	76 en 1'22"	68 en 1'13"	24 en 23"
	ND	ND	ND	ND
7	101	82 en 1'28"	90 en 1'40"	35 en 33"
	101	97 en 1'40"	93 en 1'42"	33 en 33"
8	ND	ND	ND	ND
	ND	ND	ND	ND
9	ND	ND	ND	ND
	ND	ND	ND	ND
10	90	62 en 1'09"	70 en 1'16"	22 en 22"
	100	69 en 1'18"	54 en 1'01"	34 en 33"
11	97	67 en 1'13"	88 en 1'38"	19 en 18"
	97	71 en 1'20"	55 en 1'01"	31 en 32"
12	97	72 en 1'23"	48 en 56"	38 en 37"
	103	63 en 1'12"	88 en 1'38"	39 en 39"
Media +/- SD	94,5+/-7,6	66,8+/-12,6	57,7+/-21,7	26,6+/-7

Después de 3 meses (mayo de 2013), la dosis se incrementó a 300 mg/día. Un mes más tarde (junio de 2013) el paciente notó una mejoría de la espasticidad y los problemas urinarios. El mejor tiempo para caminar 15 metros fue de 14,3 segundos (-15,9 % en comparación con el valor previo al tratamiento que puede considerarse clínicamente significativo). Mientras tanto, el paciente notó una marcada mejoría de los problemas urinarios. Las necesidades imperiosas de orinar habían disminuido marcadamente durante la noche y el paciente no se veía obligado a usar un catéter uretral durante la noche. La dosis (300 mg/día) continuó durante un mes más. El mes 5 (julio de 2013), el mejor tiempo para caminar 15 metros fue de 13,7 segundos (-19,4 % en comparación con el valor previo al tratamiento). Las necesidades imperiosas de orinar mantenían su mejoría al mismo nivel que a los 4 meses. El seguimiento fisioterapéutico entre el uno de mayo y finales de junio de 2013 (M4 a M5) mostró una marcada mejora de todos los parámetros incluyendo el número máximo de elevaciones de rodilla en una cama elástica en menos de 1 minuto (+31,9 %), el número máximo de movimientos de tijera de piernas en una cama elástica (+67,7 %), el número máximo de movimientos de tijera de piernas en una cama elástica con resistencia elástica (+103 %), el número máximo de movimientos de tijera de piernas en el suelo (+43,2 %, tablas 2 y 3).

Tabla 2: Seguimiento fisioterapéutico dos veces por semana durante el periodo de M4 a M5. Columna 1: fechas de exámenes, columna 2: número máximo de elevaciones de rodilla en una cama elástica en menos de 1 minuto, columna 3: número máximo de tijeras de piernas en una cama elástica, columna 4: igual que la columna 3 pero con una goma alrededor de sus piernas, columna 5: igual que la columna 3 pero en el suelo. En comparación con la tabla 1 todos los números aumentaron (véase la tabla 3). ND: no disponible.

Semana	Ejercicio 1	Ejercicio 2	Ejercicio 3	Ejercicio 4
	Elevaciones de rodilla en cama elástica (1 min)	Tijeras de piernas en cama elástica	Tijeras de piernas en cama elástica con resistencia elástica	Tijeras de piernas en el suelo
13	108	80 en 1'30"	109 en 2'03"	30 en 31"
14	106	104 en 1'53"	125 en 2'16"	35 en 35"
	133	120 en 2'12"	100 en 1'54"	40 en 41"
15	ND	ND	ND	ND
	ND	ND	ND	ND
16	ND	ND	ND	ND
	126	73 en 1'22"	57 en 1'05"	35 en 36"
17	120	130 en 2'19"	129 en 1'14"	46 en 46"
	133	148 en 2'40"	152 en 2'42"	48 en 48"

Semana	Ejercicio 1	Ejercicio 2	Ejercicio 3	Ejercicio 4
	Elevaciones de rodilla en cama elástica (1 min)	Tijeras de piernas en cama elástica	Tijeras de piernas en cama elástica con resistencia elástica	Tijeras de piernas en el suelo
18	127	84 en 1'30"	88 en 1'38"	41 en 41"
	ND	ND	ND	ND
19	131	140 en 2'34"	134 en 2'37"	39 en 38"
	ND	ND	ND	ND
20	130 1.	110 en 2'00"	133 en 2'26"	31 en 31"
21	133	132 en 2'24"	147 en 2'36"	36 en 25"
Media +/- SD	124,7+/-10,2	112+/-26,4	117,4+/-29,2	38,1+/-5,9

Tabla 3: comparaciones de diferentes ejercicios de fisioterapia entre el periodo de M0-M3 (semana 0 a semana 12) y el periodo M4-M5 (semana 13 a semana 21). * prueba de la t de Student bilateral para datos no emparejados que compara los valores de M0-M3 con los valores de M4-M5.

5

Tipo de ejercicio	Media+/-SD Semana 0 a Semana 12	Media+/-SD Semana 13 a Semana 21	% de mejora	Valor P*
Elevaciones de rodilla en cama elástica (1 min)	94,5+/-7,6	124,7+/-10,2	+31,9	<0,0001
Tijeras de piernas en cama elástica	66,8+/-12,6	112+/-26,4	+67,7	0,0003
Tijeras de piernas en cama elástica con resistencia elástica	57,7+/-21,7	117,4+/-29,2	+103	<0,0001
Tijeras de piernas en el suelo	26,6+/-7	38,1+/-5,9	+43,2	0,00012

El mes 5, se realizó una resonancia magnética del cerebro con espectroscopía por RMN del cerebro (ERMN) en la materia blanca del cerebro. Ésta mostró cierta mejora de la relación de N-acetil aspartato (NAA)/creatina (Cr) en comparación con la situación inicial (tabla 4).

10

Tabla 4: Cambios en los parámetros de espectroscopía por RMN entre el 26/01/2013 (antes del tratamiento) y el 25/06/2013 (después del tratamiento). Nótese un incremento en la relación NAA/Cr de 1,67 a 1,81.

	M0: 26/01/2013	M5: 25/06/2013
NAA	20,00	29,00
Cr	12,00	16,00
Ch	18,00	25,00
NAA/Cr	1,67	1,81
Ch/Cr	1,50	1,56
Ch/NAA	0,90	0,86

15 El tratamiento con biotina se interrumpió a continuación en julio de 2013 (a M5). Después de 10 días de interrupción del tratamiento, el paciente notó cierto empeoramiento de la marcha y de los problemas urinarios. Cuando fue examinado a finales de agosto de 2013 (después de 1 mes y ½ de interrupción del tratamiento), el mejor tiempo para caminar 15 metros había vuelto a 17,2 segundos (+1,2 % en comparación con el valor inicial). El paciente estaba usando de nuevo un catéter uretral durante la noche.

20

El tratamiento se reintrodujo a continuación a 300 mg/día. Después de una semana, el paciente notó cierta mejoría de las necesidades imperiosas de orinar. Cuando fue examinado un mes después de la reintroducción del tratamiento, el mejor tiempo para caminar 15 metros fue de 14,6 segundos (-14,1 % en comparación con el valor inicial).

25

Tabla 5: Evolución del mejor tiempo para caminar 15 metros en diferentes puntos temporales (véase el texto)

Paciente	Mejor tiempo (de una vez)	% de cambio desde el valor inicial
M0 (antes del tratamiento)	17 s	
M3 (después de 3 meses)	15 s	-11,7 %
M4	14,3 s	-15,9 %
M5	13,7 s	-19,4 %
1,5 meses después de la interrupción	17,2 s	+1,2 %
1 mes después de la reintroducción	14,6 s	-14,1 %

Análisis

5 En general, esta observación indica un beneficio de tratamiento con dosis altas de biotina en pacientes con AMN. La demostración de eficacia del tratamiento depende de varias observaciones en el mismo paciente.

- 10 1) Pruebas clínicas que incluyen el mejor tiempo para caminar 15 metros así como medidas fisioterapéuticas mostraron claramente una mejora mientras duró el tratamiento.
- 15 2) La mejoría de los síntomas clínicos tales como necesidades imperiosas de orinar y la capacidad de evitar el catéter uretral de noche son reminiscentes de la eficacia del fármaco.
- 3) La mejora de la relación NAA/Cr se considera habitualmente un fuerte marcador de salud neuronal. Un incremento de esta relación después del tratamiento sugiere cierta recuperación neuronal después de 5 meses de tratamiento.
- 4) El empeoramiento del estado clínico después de la retirada del fármaco y la mejora de nuevo después de la reintroducción del mismo sugieren contundentemente que la mejora ha sido causada por el fármaco y que no está vinculada a una evolución espontánea o al entrenamiento fisioterapéutico.
- 20 5) El hecho de que el paciente mejoró después de incrementar la dosis de 100 a 300 mg sugiere contundentemente un efecto de la dosis.
- 6) El hecho de que el paciente mejoró después de al menos 3 meses de tratamiento y de que esta mejora se mantuvo durante los meses 4 y 5, está contra un efecto placebo que normalmente aparece poco después de la introducción del fármaco.

25 Estos resultados apoyan, por lo tanto, la eficacia del tratamiento de dosis altas de biotina en AMN, y se confirmarán en un ensayo clínico aleatorizado, con doble ocultación y controlado con placebo.

Referencias

- 30 Fourcade S et al, Early oxidative damage underlying neurodegeneration in X-adrenoleukodystrophy. Hum Mol Genet. 15 de junio de 2008; 17(12): 1762-73. Publicación online 14 de marzo de 2008
- Powers JM et al, Adreno-leukodystrophy: oxidative stress of mice and men. J Neuropathol Exp Neurol. Diciembre de 2005; 64(12): 1067-79.

REIVINDICACIONES

1. Biotina para uso de la misma en el tratamiento de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X.
- 5 2. Biotina para uso de la misma en el tratamiento de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X es adrenomieloneuropatía.
3. Biotina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que la cantidad diaria de biotina administrada al paciente está comprendida entre 50 y 700 mg.
- 10 4. Biotina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la cantidad de biotina administrada al paciente está comprendida entre 100 y 300 mg.
- 15 5. Biotina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que está en forma adecuada para la administración oral.
6. Biotina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que está en forma de cápsulas de gel, comprimidos (opcionalmente revestidos de película), grajeas o pastillas.
- 20 7. Biotina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que está en forma de una composición que contiene biotina y excipientes, sin ningún otro principio activo.
8. Biotina para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada por que los excipientes se seleccionan del grupo que consiste en talco, celulosa microcristalina, lactosa y manosa.
- 25 9. Biotina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que está en forma adecuada para administración inyectable.
10. Biotina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que está en forma de una composición de liberación lenta.
- 30 11. Composición que contiene biotina y otro fármaco contra la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X para uso simultáneo, independiente o secuencial (separado en el tiempo) en el tratamiento de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X.
- 35 12. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada por que dicha adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X es adrenomieloneuropatía.
- 40 13. Composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, en la que dicho otro fármaco es aceite de Lorenzo.