

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 354**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2016 PCT/EP2016/056696**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2016 WO16151132**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2016 E 16713833 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 3273957**

54 Título: **Biotina para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica**

30 Prioridad:

26.03.2015 EP 15305437

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

16.03.2020

73 Titular/es:

MEDDAY PHARMACEUTICALS (100.0%)

24/26 rue de la Pépinière

75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

SEDEL, FRÉDÉRIC

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 748 354 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 el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica

La invención se refiere al tratamiento de neuropatías desmielinizantes. Las neuropatías desmielinizantes que son objeto de la presente invención son aquellas definidas en las reivindicaciones.

5 Las enfermedades de las neuronas motoras (EMN) constituyen un grupo de trastornos neurológicos incurables, causados por la degeneración selectiva de las neuronas motoras. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o la enfermedad de Lou Gehrigs es la EMN más representativa entre los adultos, con una tasa de incidencia de 2-3 por 100.000/año (Schmitt *et al.*, 2014). Se caracteriza por debilidad muscular progresiva y atrofia, pérdida de neuronas motoras superiores e inferiores y la muerte, que se produce 3-5 años después del diagnóstico.

10 La mayoría de los pacientes con ELA son de origen esporádico, con etiopatología poco clara. Hay varias mutaciones asociadas con la ELA, en particular en los genes que codifican la superóxido dismutasa 1 (SOD-1), la proteína de unión al ADN TAR de 43 kDa (TDP-43), fusionada en el sarcoma (FUS) y el marco de lectura abierto 72 del cromosoma 9 (C9ORF72). Por lo tanto, se han desarrollado varios modelos de ratones transgénicos que sobreexpresan varios genes mutantes, y el modelo SOD1, que sobreexpresa una forma mutada del gen SOD1, es el
15 más estudiado en la ELA.

Actualmente no existen tratamientos realmente satisfactorios para la ELA. La práctica clínica actual para los pacientes afectados por ELA incluye una combinación de terapias proactivas, complementarias y sintomáticas. Hasta ahora, no se ha encontrado una terapéutica efectiva para alterar fundamentalmente el curso de la enfermedad de la ELA más allá del riluzol, un supuesto bloqueador de la liberación de glutamato relacionado con una supervivencia moderadamente prolongada, con un promedio de 2-3 meses (Mitsumoto *et al.*, 2014, Lancet Neurol. Noviembre; 13 (11): 1127-38).
20

Como se indica en Wikipedia, el riluzol puede tener un mayor beneficio de supervivencia para aquellos con un inicio bulbar. También extiende el tiempo antes de que una persona necesite soporte con respirador. Las personas que lo toman deben ser mantenidas bajo control, para detectar cualquier daño hepático (que ocurre aproximadamente en el 10 % de las personas que toman el medicamento). Está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos y recomendado por el Instituto Nacional de Excelencia Clínica. El riluzol no revierte el daño ya causado en las neuronas motoras.
25

Véase (http://en.wikipedia.org/wiki/Amyotrophic_lateral_sclerosis#Management)

30 Se pueden usar otros medicamentos para ayudar a reducir la fatiga, aliviar los calambres musculares, controlar la espasticidad y reducir el exceso de saliva y flema. También hay medicamentos para ayudar a los pacientes con el dolor, la depresión, los trastornos del sueño, la disfagia y el estreñimiento. A menudo se recetan baclofeno y diazepam para controlar la espasticidad causada por la ELA, y se puede recetar trihexifenidilo o amitriptilina cuando las personas con ELA comienzan a tener problemas para tragar saliva.

35 Sin embargo, como se indicó anteriormente, aunque estos medicamentos son útiles para tratar algunos síntomas de la ELA, no ayudan a detener o revertir el curso de la enfermedad.

La biotina (o vitamina H) es una vitamina ubicua, soluble en agua que se encuentra naturalmente en muchos alimentos, como en las menudencias, los huevos y ciertas verduras. En los mamíferos, la biotina actúa como cofactor de cuatro carboxilasas del metabolismo que participan en varios pasos clave del metabolismo energético, que incluyen 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).
40

En consecuencia, el mecanismo de acción de la biotina puede verse como un potenciador de la producción de energía cerebral (ATP).

45 La publicación internacional WO 2011/124571 describe el uso de biotina en una dosis alta (del orden de 100 a 600 mg/día) para el tratamiento de deficiencias visuales, en particular relacionadas con la atrofia óptica. Cabe señalar que las deficiencias visuales realmente descritas en esta solicitud son síntomas relacionados con una leucoencefalopatía particular, es decir, un compromiso de la sustancia blanca del cerebro. Este documento no describe ni sugiere que la biotina podría usarse para el tratamiento de la ELA.

50 La publicación internacional WO 2014/016003 describe el uso de biotina en una dosis alta (del orden de 100 a 600 mg/día) para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM), el accidente cerebrovascular y la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD), en particular adrenomielloneuropatía (AMN).

La publicación internacional WO 2014/177286 proporciona evidencia de que la biotina es útil para el tratamiento de la AMN.

En el contexto de la presente descripción, se propone usar biotina, en particular a una dosis alta, para mejorar la condición de pacientes que padecen ELA.

5 El hecho de que la biotina pueda ser útil para el tratamiento de la ELA y que, en última instancia, podría limitar la evolución de la enfermedad e incluso revertir algunos de sus síntomas es particularmente novedoso y sorprendente, incluso en vista de los resultados obtenidos cuando los pacientes con EM son tratados con biotina. De hecho, aunque la ELA y la EM son enfermedades neurológicas que comparten muchos rasgos, sus causas, síntomas y pronósticos son muy diferentes.

Como se indica en <http://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/ms-vs-als>, algunas de las diferencias entre las dos enfermedades son las siguientes:

10 - La EM puede clasificarse como una enfermedad autoinmune. Las enfermedades autoinmunes se producen cuando el sistema inmunitario ataca por error partes normales y sanas del cuerpo, como si fueran extrañas y peligrosas. En el caso de la EM, el cuerpo confunde la mielina —una vaina protectora que recubre el exterior de los nervios— con un invasor y trata de destruirla. La ELA no es una enfermedad autoinmune, y su causa es desconocida.

15 - La EM se dirige a la mielina y la ataca, en un proceso llamado desmielinización, lo que impide que los nervios funcionen tan bien como antes. La ELA, por otro lado, ataca los nervios primero. En la ELA, el proceso de desmielinización comienza más tarde, después de que los nervios han comenzado a morir. Una resonancia magnética (RMN) puede detectar la desmielinización. Los médicos pueden usar los MRI resultados de la resonancia magnética para distinguir entre las dos afecciones.

20 - Según el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares, eventualmente todas las personas con ELA serán incapaces de caminar, pararse o moverse sin ayuda. También pueden desarrollar gran dificultad para tragar y masticar. En definitiva, la ELA es fatal. Las perspectivas no son tan claras con la EM. Los síntomas de la EM pueden aparecer y desaparecer, según el tipo de EM. El paciente puede sufrir un ataque y luego los síntomas desaparecen durante días, semanas e incluso años. El avance de la EM difiere de persona a persona. Sin embargo, su avance se produce durante un período mucho más largo que la ELA, y rara vez es fatal.

25 En resumen, el avance, los tratamientos y los pronósticos para la ELA y la EM son muy diferentes.

La presente descripción se refiere así a la biotina para su uso en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica.

30 También constituyen temas de la descripción las composiciones que contienen biotina para su uso en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica, y también el uso de biotina para la producción o fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. Las enseñanzas de la descripción permiten por lo tanto implementar métodos de tratamiento que comprenden la administración de biotina a pacientes que padecen esclerosis lateral amiotrófica. La descripción, por lo tanto, también se refiere a un método para tratar a un paciente que padece esclerosis lateral amiotrófica, que comprende el paso de administrar biotina a dicho paciente. A continuación se describen ejemplos de dosificación de la biotina y el régimen de tratamiento.

35 La biotina se puede usar sola o en combinación con otro compuesto, utilizado para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (o sus síntomas, como se ha indicado anteriormente, ya que actualmente no existe un tratamiento que conduzca a una mejoría de la condición del paciente); tal compuesto, como el riluzol, baclofeno, diazepam trihexifenidilo o amitriptilina, se administran para aliviar a un paciente con esclerosis lateral amiotrófica.

40 Por lo tanto, la descripción cubre una composición que contiene biotina y también otro medicamento contra la esclerosis lateral amiotrófica, para uso simultáneo, separado o secuencial (extendido a lo largo del tiempo) en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica.

La descripción también alude y se refiere a un método para tratar a un paciente que padece esclerosis lateral amiotrófica, que comprende los pasos de proporcionarle biotina a dicho paciente, y opcionalmente (pero con preferencia) otro fármaco útil para proporcionar alivio a dichos pacientes, con respecto a los síntomas de la esclerosis lateral amiotrófica.

45 La biotina se puede usar, en particular, para estabilizar la debilidad de las extremidades y/o la deglución y para proporcionar cierta corrección a la atrofia muscular en las extremidades inferiores, en particular, evaluada por una mejor tolerancia al ejercicio durante la fisioterapia.

El tratamiento con biotina también puede conducir al aumento de peso del paciente y/o puede usarse para mejorar su capacidad respiratoria.

50 La biotina también se puede usar, en dosis altas, para el tratamiento de otras enfermedades, en particular de neuropatías desmielinizantes, en particular, neuropatías periféricas. La invención se refiere así a la biotina para su uso en el tratamiento de una neuropatía desmielinizante, en particular, una neuropatía periférica.

También constituyen temas de la invención las composiciones que contienen biotina para su uso en el tratamiento de una neuropatía desmielinizante, en particular una neuropatía periférica, y también el uso de biotina para la

producción (fabricación) de un fármaco destinado al tratamiento de una neuropatía desmielinizante, en particular una neuropatía periférica. Las enseñanzas de la invención permiten así implementar composiciones para la administración de biotina a pacientes que padecen una neuropatía desmielinizante, en particular una neuropatía periférica. Por lo tanto, la invención también se refiere a una composición para tratar a un paciente que padece una neuropatía desmielinizante, en particular, una neuropatía periférica, que comprende el paso de administrar biotina a dicho paciente. Los ejemplos de la dosificación de biotina y el régimen de tratamiento se describen a continuación.

5

La biotina se puede usar sola o en combinación con otro compuesto utilizado para tratar una neuropatía desmielinizante (o sus síntomas); dicho compuesto o tratamiento se administra para aliviar a un paciente con una neuropatía desmielinizante.

10

Por lo tanto, la invención cubre una composición que contiene biotina y también otro medicamento contra una neuropatía desmielinizante, para uso simultáneo, separado o secuencial (extendido con el tiempo) en el tratamiento de una neuropatía desmielinizante.

La invención también describe y se refiere a una composición para tratar a un paciente que padece una neuropatía desmielinizante, que comprende los pasos de proporcionar biotina a dicho paciente y, opcionalmente, (con preferencia) otro medicamento útil para proporcionar alivio a dicho paciente con respecto a los síntomas de una neuropatía desmielinizante.

15

Tales otros compuestos, medicamentos o fármacos se describen con mayor precisión a continuación.

Dicha neuropatía desmielinizante puede ser una polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

20

En particular, dicha neuropatía desmielinizante puede ser una polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica típica.

Alternativamente, dicha neuropatía desmielinizante puede ser una polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica atípica.

Dicha neuropatía desmielinizante puede ser neuropatía desmielinizante asociada con la gammapatía monoclonal de inmunoglobulina M y los anticuerpos contra la glucoproteína asociada a mielina (MAG, por sus siglas en inglés).

25

Dicha neuropatía desmielinizante puede ser la enfermedad de Charcot Marie Tooth la (CMT la).

Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) es una enfermedad parálitica adquirida, que afecta los nervios periféricos y es causada por un proceso desmielinizante.

30

La PDIC es una enfermedad rara. Los diversos estudios epidemiológicos muestran que la prevalencia puede variar de 1,24/100.000 a 8,9/100.000. Debido a las ambigüedades del diagnóstico de PDIC, la verdadera prevalencia de la enfermedad puede subestimarse o sobreestimarse.

Se desconoce la etiología de la PDIC, incluso si se pueden asociar casos raros con diferentes afecciones, como diabetes mellitus, sarcoidosis, lupus eritematoso diseminado, gammapatía monoclonal idiopática.

35

La polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) es una inmunoneuropatía. Los criterios de diagnóstico actuales se basan principalmente en parámetros clínicos y neurofisiológicos, que pueden ayudar a distinguir la PDIC de otras neuropatías, como la polineuropatía axonal idiopática crónica, las polineuropatías diabéticas y la esclerosis lateral amiotrófica. La recomendación más reciente de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas permite la distinción entre diagnósticos de PDIC definitivos, probables y posibles, basados en los criterios de diagnóstico clínico de la PDIC típico y la PDIC atípica (J Peripher Nerv Syst. 2010 Mar; 15 (1): 1-9). La PDIC típica se caracteriza por una debilidad proximal y distal, simétrica, crónicamente progresiva, gradual o recurrente y por la disfunción sensorial de todas las extremidades, que se desarrolla durante al menos 2 meses; los nervios craneales pueden verse afectados; y por ausencia o reducción de los reflejos tendinosos en todas las extremidades.

40

La PDIC atípica puede tener reflejos tendinosos normales en los miembros no afectados: predominantemente distal (distal, adquirida, desmielinizante, simétrica, DADS) o asimétrica [neuropatía sensorial y motora desmielinizante multifocal adquirida (MADSAM, por sus siglas en inglés), síndrome de Lewis-Sumner] o focal (por ejemplo, afectación del plexo braquial o lumbosacro o de uno o más nervios periféricos en una extremidad superior o inferior); o motora pura; o déficits neurológicos sensoriales puros (incluida la inmunopolirradiculopatía sensorial crónica inmune, que afecta el proceso central de la neurona sensorial primaria).

45

El curso temporal puede caracterizarse por un inicio subagudo o inicio agudo, un curso recurrente-remitente o un curso progresivo. El pronóstico a largo plazo de los pacientes con PDIC no es tan bueno después de cinco años, con un 39 % de pacientes que aún requieren tratamientos inmunes y un 13 % con discapacidades graves (Kuwabara 2006, J Neurol Neurosurg Psychiatry. Enero; 77 (1): 66-70). El pronóstico de la PDIC está relacionado con la pérdida axonal, secundaria a la desmielinización inflamatoria (Hughes *et al.*, 2006, J Peripher Nerv Syst. Mar;11(1):30-46).

50

Varios mecanismos pueden ser instrumentales en la PDIC, incluida la presencia de autoanticuerpos, mediadores inflamatorios (factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1, metaloproteinasas de la matriz 2 y 9, fracciones del complemento, quimiocinas), proliferación de linfocitos, modulación de la relación Fcγ RII/Fcγ RIII en los macrófagos. Cualesquiera que sean los mecanismos involucrados, las consecuencias incluyen la alteración de la excitabilidad nerviosa debido a la desmielinización, la disminución de la función de la bomba de Na⁺/K⁺ATPasa, la acumulación de Na⁺ intraaxonal, asociada con una falla energética, proceso que lleva a la degeneración axonal en los procesos de desmielinización inflamatoria (Stys y Waxman, 1994, *Muscle Nerve*. Septiembre; 17 (9): 969-74; Bechtold y Smith, 2005, *J Neurol Sci*. 15 de junio; 233 (1-2): 27-35).

Los corticosteroides, la plasmaféresis y la inmunoglobulina intravenosa (IV) (IgIV) han demostrado eficacia en ensayos controlados. Por lo tanto, estos compuestos pueden usarse en combinación con biotina. La elección de la terapia depende de varios factores, incluida la gravedad de la enfermedad, las enfermedades concomitantes, el perfil de efectos adversos, las posibles interacciones farmacológicas, el acceso venoso, los riesgos relacionados con la edad y el costo del tratamiento. Los corticosteroides se consideran una opción de tratamiento de primera o segunda línea y se han utilizado para tratar la PDIC durante mucho tiempo. Por lo general, se inicia con una dosis de 1 mg/kg, con una disminución gradual después de varios meses, según la respuesta clínica. La IgIV se usa ampliamente en el tratamiento de la PDIC. El tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IVIg) puede proporcionar beneficios clínicos significativos en más del 60 % de los pacientes con PDIC (Vermeulen *et al.*, 1993, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jan; 56 (1): 36-9; Hahn *et al.*, 1996, *Brain*. Agosto; 119 (Pt 4): 1067-77; Mendell *et al.*, 2001, *Neurology*. Febrero 27; 56(4):445-9). La mejoría clínica a menudo ocurre unos pocos días después de las infusiones de IgIV. Sin embargo, dicha mejora generalmente dura unas pocas semanas y se requieren infusiones periódicas de IgIV para mantener el beneficio terapéutico. Finalmente, el efecto a largo plazo de la IgIV no se ha investigado durante más de 6 meses (el ensayo ICE (Merkies *et al*, *Neurology*. Abril 14; 72 (15): 1337-44)). Además, no hay datos sobre la prevención de la degeneración axonal con estas opciones de tratamiento.

Neuropatía desmielinizante asociada a la gammapatía monoclonal de inmunoglobulina M (IgM) y anticuerpos contra la glucoproteína asociada a mielina (MAG)

La polineuropatía asociada a la gammapatía monoclonal de IgM y los anticuerpos contra la glucoproteína asociada a mielina (MAG) pertenece al grupo de las polineuropatías desmielinizantes crónicas. Es un trastorno progresivo crónico que conduce a un grado variable de deterioro funcional y discapacidad.

La mayoría de los pacientes tienen una polineuropatía sensoriomotora simétrica, ataxia sensorial, parestesia dolorosa y temblor de las extremidades superiores. La enfermedad puede avanzar lentamente durante muchos años en algunos pacientes, mientras que otros desarrollan una discapacidad significativa principalmente debido a la disestesia y la ataxia; por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar tratamientos efectivos.

El papel causal de la proteína M de la IgM en la polineuropatía se ilustra por la presencia de anticuerpos anti MAG circulantes u otros anticuerpos dirigidos a la vaina de mielina de los nervios periféricos, que conducen al agrandamiento de la vaina de mielina.

Los pacientes presentan un perfil inmunoquímico llamativo, lo que sugiere la posibilidad de un mecanismo autoinmune: la IgM monoclonal reconoce un epítipo MAG de los carbohidratos, que se comparte con otros glucoconjugados implicados en la adhesión celular, incluida la glucoproteína Po de la mielina, la proteína de mielina periférica, los esfingolípidos sulfatados y otros glucolípidos relacionados. El examen nervioso muestra ensanchamiento de las láminas de la mielina.

No hay consenso sobre la mejor estrategia de tratamiento, además de que no se ha determinado el momento del inicio del tratamiento para la neuropatía anti-MAG. La inmunoterapia y la quimioterapia pueden actuar mediante la supresión directa o la eliminación del clon de las células B, o mediante la supresión de la cascada inflamatoria (artículo endoxano y cortisona). No hay pruebas suficientes de la mayoría de los estudios piloto o ensayos aleatorizados controlados (RCT, por sus siglas en inglés) sobre la neuropatía desmielinizante anti-MAG IgM para recomendar una inmunoterapia en particular. El rituximab se ha considerado prometedor, aunque parece que en realidad no mejoró la condición de los pacientes en un ensayo controlado (Broglio y Lauria (2005). *Muscle & Nerve*, 32 (3), 378-379; Léger *et al*, *Neurology*. 2013 Junio 11; 80(24): 2217-2225). Sin embargo, podría usarse junto con la biotina en el contexto de la presente invención.

Neuropatía de Charcot Marie Tooth la (CMT la)

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, tipo 1A (CMT1A), pertenece al grupo de neuropatías periféricas sensoriales y motoras hereditarias, progresivas, denominadas enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) o "neuropatía motora y sensorial hereditaria" (HMSN, por sus siglas en inglés). La CMT1A representa el 50 % de los pacientes con CMT, con una prevalencia estimada de 1 en 5000. La CMT1A es un trastorno autosómico dominante, causado en la gran mayoría de los casos por una duplicación de 1,4 megabases de longitud del cromosoma 17p11.2, que abarca el gen PMP22.

Las características clínicas típicas de la CMT1A incluyen debilidad del pie y deformidades de la parte inferior de la pierna y del pie (con mayor frecuencia, pie cavo), que parecen deberse a la debilidad de los músculos intrínsecos

pequeños de los pies. En un estadio posterior de la enfermedad, puede ocurrir debilidad y atrofia muscular en las manos, lo que resulta en dificultad con las habilidades de la motricidad fina. La gravedad de los síntomas es bastante variable de un paciente a otro e incluso entre los miembros afectados de la misma familia.

5 El PMP22 codifica una proteína de mielina periférica transmembrana. La duplicación del gen PMP22 produce su sobreexpresión y una diferenciación anormal de las células de Schwann. Las consecuencias son una ralentización homogénea y difusa de la conducción nerviosa y desmielinización, lo que finalmente conduce a la pérdida axonal y al desgaste muscular.

10 Actualmente no existe un tratamiento aprobado para la CMT1A. Las terapias de sostén abordan principalmente los síntomas de la enfermedad, como el dolor neuropático, la debilidad y las deformidades de las extremidades. Incluyen el tratamiento del dolor (antiinflamatorios/analgésicos, antidepresivos o anticonvulsivantes para el dolor neuropático), fisioterapia (entrenamiento de la fuerza muscular), terapia ocupacional, dispositivos ortopédicos (incluidos aparatos ortopédicos y zapatos de caña alta) y cirugía ortopédica. Sin embargo, estos tratamientos no son suficientes para limitar el deterioro de la función motora y el empeoramiento de la discapacidad. El ácido ascórbico (AA) ha demostrado promover la mielinización *in vitro* y posiblemente disminuir la expresión de PMP22. Después de esto, se publicaron seis ensayos clínicos que evalúan la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento con AA durante 1 o 15 2 años, pero no se observó ningún beneficio clínico en ninguno de estos ensayos. Además, se publicaron los resultados de un estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de PXT3003 (una combinación de dosis baja de tres compuestos ya aprobados: (RS)-baclofeno, clorhidrato de naltrexona y D-sorbitol) (Attarian *et al.*, Orphanet J Rare Dis. 2014 Diciembre 18; 9: 199). Este ensayo confirmó la buena seguridad potencial y la tolerabilidad de PXT3003. La dosis más alta mostró una evidencia de eficacia preliminar pero consistente, con un modesto beneficio clínico en estos pacientes adultos.

En particular, la biotina puede usarse para mejorar la capacidad de caminar de los pacientes.

25 Otra neuropatía desmielinizante que puede ser tratada con la biotina es la “neuropatía inflamatoria desmielinizante aguda”, mejor conocida como síndrome de Guillain-Barré, que puede dañar las fibras nerviosas motoras, sensoriales y autónomas.

30 Los tratamientos para esta enfermedad incluyen plasmaféresis, filtrar anticuerpos del torrente sanguíneo o administración de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) para neutralizar anticuerpos dañinos y enfermedades que causan inflamación, así como el uso potencial de analgésicos, ya que el dolor es común en personas con síndrome de Guillain-Barré. La biotina es de particular interés después de la fase aguda, cuando la rehabilitación se realiza en el paciente, con el fin de mejorar las actividades de la vida diaria (AVD). La biotina, en particular, puede ayudar a recuperar algunas habilidades funcionales o acelerar dicha recuperación funcional. La biotina puede ayudar a revertir las discapacidades observadas después de la fase aguda.

El presente descripción también se refiere a la biotina para su uso en el tratamiento de la neuromielitis óptica.

35 La neuromielitis óptica (NMO), también conocida como enfermedad de Devic o síndrome de Devic, es una afección heterogénea, que consiste en inflamación recurrente y simultánea y desmielinización del nervio óptico (neuritis óptica) y la médula espinal (mielitis). (Fuente http://en.wikipedia.org/wiki/Neuromyelitis_optica).

40 Actualmente se proponen al menos dos causas diferentes basadas en la presencia de autoanticuerpos contra AQP4. La AQP4 + NMO se considera actualmente una enfermedad autoinmune (astrocitopatía autoinmune o canalopatía astrocítica autoinmune), en la que el sistema inmunitario de una persona ataca los astrocitos de los nervios ópticos y la médula espinal. Se desconoce la causa de las variantes de la AQP4.

Aunque la inflamación también puede afectar el cerebro, las lesiones son diferentes de las observadas en una afección relacionada, la esclerosis múltiple. Las lesiones de la médula espinal provocan diversos grados de debilidad o parálisis en las piernas o los brazos, pérdida de la sensibilidad (incluida la ceguera) y/o disfunción de la vejiga y el intestino.

45 La enfermedad de Devic es un trastorno poco común, que se asemeja a la esclerosis múltiple (EM) de varias maneras, pero no es una variante de esclerosis múltiple (Barnett y Sutton, 2012, Curr Opin Neurol. Junio; 25 (3): 215-20), y requiere un curso de tratamiento diferente para obtener resultados óptimos.

50 Los principales síntomas de la enfermedad de Devic son la pérdida de visión y de la función de la médula espinal. La neuritis óptica puede manifestarse como una discapacidad visual con disminución de la agudeza visual, aunque los defectos del campo visual o la pérdida de visión en colores pueden ocurrir de forma aislada o antes de la pérdida formal de la agudeza. La disfunción de la médula espinal puede provocar debilidad muscular, disminución de la sensibilidad o pérdida del control de la vejiga y el intestino. El paciente típico tiene una debilidad espástica aguda y severa de las piernas (paraparesia) o de las cuatro extremidades (cuadriparesia) con signos sensoriales, a menudo acompañada por la pérdida del control de la vejiga. La Clínica Mayo propuso un conjunto actualizado de criterios para el diagnóstico de la enfermedad de Devic en 2006. Las nuevas directrices requieren dos criterios absolutos, 55 más dos de los tres criterios de respaldo como mínimo.

Criterios absolutos: neuritis óptica y mielitis aguda.

Criterios de respaldo: RMN del cerebro que no cumpla con los criterios de la EM al inicio de la enfermedad; RMN de la médula espinal, con anomalía de señal contigua ponderada en T2 que se extiende sobre tres o más segmentos vertebrales, indicativa de una lesión relativamente grande en la médula espinal, estado seropositivo NMO-IgG (la prueba NMO-IgG comprueba la existencia de anticuerpos contra el antígeno de la acuaporina 4).

Actualmente, no existe una cura para la enfermedad de Devic, pero los síntomas pueden tratarse. Algunos pacientes se recuperan, pero muchos quedan con problemas de visión y en las extremidades, que pueden ser graves. Los ataques se tratan con ciclos cortos de corticosteroides intravenosos, en dosis altas, como la metilprednisolona IV. La plasmaféresis puede ser un tratamiento efectivo cuando los ataques avanzan o no responden al tratamiento con corticosteroides.

Ningún ensayo controlado ha establecido la efectividad de los tratamientos para la prevención de ataques. Muchos médicos están de acuerdo en que se requiere inmunosupresión a largo plazo para reducir la frecuencia y la gravedad de los ataques, mientras que otros argumentan exactamente lo contrario. Los tratamientos inmunosupresores utilizados comúnmente incluyen azatioprina (Imuran) más prednisona, micofenolato de mofetilo más prednisona, rituximab, mitoxantrona, inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y ciclofosfamida. El anticuerpo monoclonal rituximab está en estudio. En 2007, se informó que la enfermedad de Devic respondía al acetato de glatiramer y a los corticosteroides en dosis bajas. Estos tratamientos se pueden usar en combinación con biotina. La biotina se puede usar, en particular, para mejorar la agudeza visual y/o la fuerza en las extremidades de los pacientes. La biotina se puede usar para mejorar la capacidad de caminar de los pacientes.

También constituyen temas de la descripción las composiciones que contienen biotina para su uso en el tratamiento de la neuromielitis óptica, y también el uso de biotina para la producción de un fármaco destinado al tratamiento de la neuromielitis óptica. Las enseñanzas de la descripción, por lo tanto, hacen posible implementar métodos de tratamiento que comprenden la administración de biotina a pacientes que padecen neuromielitis óptica. La descripción, por lo tanto, también se refiere a un método para tratar a un paciente que padece neuromielitis óptica, que comprende la etapa de administrar biotina a dicho paciente. A continuación se describen los ejemplos de dosificación de biotina y régimen de tratamiento.

La biotina se puede usar sola o en combinación con otro compuesto usado para tratar la neuromielitis óptica (o sus síntomas); dicho compuesto o tratamiento se administra para aliviar a un paciente con neuromielitis óptica.

Por lo tanto, la descripción cubre una composición que contiene biotina y también otro medicamento contra la neuromielitis óptica, para uso simultáneo, separado o secuencial (extendido a lo largo del tiempo), en el tratamiento de la neuromielitis óptica.

La descripción también detalla y se refiere a un método para tratar a un paciente que padece neuromielitis óptica, el cual comprende los pasos de proporcionar biotina a dicho paciente, y opcionalmente otro fármaco útil para proporcionar alivio a dichos pacientes con respecto a los síntomas de dicha neuromielitis óptica.

Tales otros compuestos, medicamentos o drogas se describen con mayor precisión arriba o abajo.

Para el tratamiento de las enfermedades anteriores, la biotina se puede usar como sigue.

Con preferencia, la biotina se administra a una cantidad terapéuticamente eficaz, que suele ser una dosis alta, a una dosis de al menos 50 mg por día, en forma exacta o aproximada. Aun si no se prevé en realidad una dosis máxima, esta por lo general, no debe exceder los 500 mg, 600 mg o 700 mg por día. Esto permite observar una mejora en la afección del paciente y/o detener o disminuir el empeoramiento de la afección del paciente.

De esa manera, el médico puede determinar la dosis de acuerdo con el peso del paciente. En particular, se le administra al paciente una dosis al menos igual a 1 mg/kg/día, con preferencia, de 3 mg/kg/día, con preferencia, de 5 mg/kg/día, o al menos igual a 7,5 mg/kg/día, o incluso de alrededor de 10 mg/día kg/día.

Por lo tanto, se administran a los pacientes entre 50 y 700 mg de biotina por día, en general, entre 50 y 500 mg por día, o entre 50 y 600 mg por día, con mayor preferencia, entre 100 y 300 mg por día, en general, alrededor de 300 mg por día. De este modo, se pueden administrar, como mínimo o en forma exacta o aproximada, 50 mg por día, con mayor preferencia, como mínimo o en forma exacta o aproximada, 100 mg por día, o como mínimo o en forma exacta o aproximada, 150 mg por día o incluso, como mínimo o en forma exacta o aproximada, 200 o como mínimo o en forma exacta o aproximada, 250 mg por día, o como mínimo o en forma exacta o aproximada, 300 mg por día.

En una realización particular que se prefiere (en particular para problemas de facilidad de uso por parte del paciente), la biotina está en una forma adecuada para administración oral. Por lo tanto, esto implica una composición para la administración oral, que contendrá como mínimo o en forma exacta o aproximada, 20 mg, con preferencia, como mínimo o en forma exacta o aproximada, 40 mg de biotina, o incluso como mínimo o en forma exacta o aproximada, 50 mg, al menos 7 o aproxima o exactamente 5 mg, como mínimo o en forma exacta o aproximada,

- 100 mg, como mínimo o en forma exacta o aproximada, 150 mg, o como mínimo o en forma exacta o aproximada, 250 mg de biotina. Esta composición es con preferencia para uso farmacéutico y, por lo tanto, es un medicamento. Se entiende que cada dosis unitaria de esta composición contiene como mínimo o en forma exacta o aproximada, 20 mg, con preferencia, como mínimo o en forma exacta o aproximada, 40 mg, o incluso como mínimo o en forma exacta o aproximada, 50 mg, como mínimo o en forma exacta o aproximada, 100 mg, como mínimo o en forma exacta o aproximada, 150 mg, o como mínimo o en forma exacta o aproximada, 250 mg de biotina, como principio activo.
- La dosis total de biotina se puede administrar una vez al día, en varias tomas. En particular, la biotina se puede administrar en dos o tres tomas al día. Se prefiere tomar la biotina cerca de las comidas, y que la cantidad de biotina sea sustancialmente la misma en cada toma.
- Cabe señalar que las enfermedades aquí descritas son enfermedades crónicas, que van empeorando con el tiempo. Por lo tanto, es preferible implementar el tratamiento con biotina a largo plazo, para que alcance su nivel óptimo de eficacia y establezca cualquier mejora que traiga. En consecuencia, se prefiere que dicho tratamiento con biotina tenga una duración de al menos 3 meses. Incluso se prefiere que dicho tratamiento con biotina tenga una duración de al menos 6 meses. Como se indicó, dicho tratamiento puede prolongarse el mayor tiempo posible, para aumentar la mejora que aporta la biotina y estabilizar los efectos terapéuticos. En particular, dicho tratamiento con biotina tiene una duración de al menos un año. No hay un término previsto para el tratamiento y se espera que el paciente tome biotina todo el tiempo que sea necesario y que esto mejore o establezca la afección del paciente.
- En una realización particular, esta composición para administración oral contiene biotina como único principio activo, y también excipientes, sin ningún otro principio activo.
- Debe entenderse que un excipiente significa cualquier compuesto que forme parte de la formulación, que esté destinado a actuar como un soporte simple, es decir, que no esté destinado a tener una actividad biológica.
- Esta composición puede presentarse de cualquier forma conocida en la técnica. En particular, se presenta como cápsulas de gel, comprimidos (opcionalmente recubiertos con una película), píldoras o pastillas. En otra realización, está en forma de jarabe. Dicho jarabe contiene una cantidad tal que contiene como mínimo o en forma exacta o aproximada, 20 mg, con preferencia, como mínimo o en forma exacta o aproximada, 40 mg, o incluso como mínimo o en forma exacta o aproximada, 50 mg, como mínimo o en forma exacta o aproximada, 75 mg o como mínimo o en forma exacta o aproximada, 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.
- Los excipientes que pueden usar los expertos en la materia son ampliamente conocidos en la técnica. De este modo, se puede elegir 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 cápsulas de gel, un excipiente preferido es la celulosa microcristalina.
- Cuando la composición se presenta como un comprimido recubierto con película, dicho recubrimiento en forma de película se puede preparar a partir de cualquier sustancia conocida en la técnica, como hipromelosa (E464), etilcelulosa, macrogol, talco (E553b), dióxido de titanio (E171) u óxido de hierro (E172).
- El principio activo también puede ser de color (mediante el uso de cualquier colorante aceptable, como la cochinilla), lo que permite verificar que la biotina esté bien dispersa en el excipiente.
- También puede contemplarse una forma de liberación lenta (o sostenida lenta), dado el hecho de que la semivida plasmática de la biotina es corta (de alrededor de 2 horas).
- Dichas composiciones de liberación lenta son conocidas en la técnica y se describen, en particular, en la publicación internacional WO 2011/077239. En particular, dichas composiciones de liberación lenta pueden comprender una matriz de liberación lenta, que comprenda biotina sola 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 donde dicha matriz comprende biotina sola o con uno o más principios activos adicionales y la liberación lenta se logra mediante una matriz o recubrimiento que modifica 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 se puede lograr a través de un sistema de liberación impulsado osmóticamente.
- En otra realización, la composición de liberación lenta comprende un núcleo, que comprende biotina, opcionalmente uno o más principios activos, y de manera optativa, uno o más excipientes farmacéuticos y una o más capas externas, en donde las capas externas comprenden uno o más agentes de liberación lenta.

En otro aspecto, la biotina puede presentarse en una forma que permita la administración por vía inyectable: esto implica una composición inyectable, que contiene como mínimo o en forma exacta o aproximada, 20 mg, con preferencia, como mínimo o en forma exacta o aproximada, 40 mg, o incluso como mínimo o en forma exacta o aproximada, 50 mg, como mínimo o en forma exacta o aproximada, 75 mg, como mínimo o en forma exacta o aproximada, 100 mg, como mínimo o en forma exacta o aproximada, 150 mg o como mínimo o en forma exacta o aproximada, 250 mg de biotina por dosis unitaria.

Esta composición inyectable puede estar en forma de un vial que contenga la biotina, y también excipientes aceptables. La concentración de biotina se ajusta de acuerdo con el volumen previsto del vial. Se pueden usar ciertos excipientes que mejoran la solubilidad de la biotina.

Los excipientes que pueden usarse para la producción de composiciones inyectables son ampliamente conocidos en la técnica. En particular, pueden mencionarse dihidrógeno fosfato de sodio, bicarbonato de sodio (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 aplica, con preferencia, por vía intramuscular. También se puede aplicar por vía intravenosa.

15 Ejemplos

Ejemplo de referencia 1. Tratamiento de la ELA

Un paciente que padece ELA ha sido tratado con altas dosis de biotina (100 mg tres veces al día) y mostró cierta estabilización de su discapacidad.

Este hombre de 47 años comenzó a mostrar síntomas de ELA en febrero de 2013, con dificultad para hablar: arrastraba las palabras y se le comprendía poco. La dificultad en el habla empeoró durante varios meses y luego el paciente comenzó a mostrar debilidad en las extremidades inferiores, en el verano de 2013, además de algo de dolor lumbar que ocasionalmente se irradiaba a las piernas. La electromiografía, EMG, reveló cambios neurogénicos difusos con potenciales de fibrilación. Se registraron fasciculaciones. Una biopsia del cuádriceps derecho (noviembre de 2013) concluyó que se trataba de "atrofia neurogénica", según el informe. La CK (creatina quinasa) se elevaba de manera intermitente, en valores de alrededor de 350-500. Otros resultados de pruebas externas dieron negativo: serología de Lyme, anticuerpos (abs) del VIH, ENA, abs AChR, abs MuSK, abs GM1, prueba genética de distrofia miotónica tipo 2: negativa. Asialogangliósido GM1: justo por encima del límite superior de lo normal. PET CT: negativo, según el informe. RMN cerebral con contraste: negativa, según el informe. Resonancia magnética de la columna L: negativo, según el informe. La prueba genética para la enfermedad de Kennedy fue negativa.

El paciente seguía empeorando y desarrolló dificultad respiratoria, que requirió la traqueotomía y la ventilación mecánica durante el año 2015. Además de su debilidad, tenía muchas fasciculaciones en sus 4 extremidades que desaparecieron en esta etapa. Cuando lo examinaron en septiembre de 2015, tenía 2/5 de potencia motriz en los brazos (más débil en el lado derecho) y 3+/5 en los antebrazos y manos. En las extremidades inferiores: cuádriceps 2/5, psoas ilíaco 0/5, tibial anterior y gastrocnemio 2/5 a 1/5 bilateralmente. Sus reflejos eran hiperactivos en las extremidades superiores, pero ausentes en las extremidades inferiores con signo de Babinski negativo.

El tratamiento con biotina 100 mg, tres veces al día, se inició el 11 de septiembre de 2015. En ese momento, otros medicamentos incluían glutatión, azitromicina, laroscorbina, eutirox, mucosolvan, probióticos, tryptizol (amitriptilina) 40 mg, zoloft 50 mg, doxiciclina 200 mg, zyprexa 7,5 mg, Omega 3, vitamina E 500 mg y riluzol 50 mg. Todos estos medicamentos se habían introducido al menos 6 meses antes.

El neurólogo, la familia y el paciente notaron la estabilización de la debilidad de las extremidades y la deglución después de 3 y 6 meses, con alguna mejora positiva sutil: hubo una cierta mejora de la atrofia muscular en las extremidades inferiores, con una mejor tolerancia al ejercicio durante la fisioterapia. El paciente aumentó algo de peso. La capacidad respiratoria parecía mejorar levemente: el paciente podía apagar el respirador médico durante una hora al día después de 3 meses de tratamiento y luego durante 4 horas al día después de 6 meses de tratamiento. Cabe destacar que el paciente dependía del respirador mecánico las 24 horas del día al comienzo del tratamiento, por lo que la disminución progresiva de la necesidad recurrir a la respiración mecánica puede considerarse como una mejora significativa de la fuerza de los músculos respiratorios.

Ejemplo de referencia 2: estudios en animales para ELA

Los ratones transgénicos SOD1 (G93A) son el modelo de elección para realizar estudios exploratorios, tales como los siguientes:

- Los ratones desarrollan una enfermedad similar a la ELA (pérdida de peso, parálisis progresiva).
- La enfermedad comienza antes (110 días frente a 8,5/9 meses) y se desarrolla más rápido (muerte en 5,5 meses frente a 14 meses) que en otros modelos de SOD.
- Las cohortes son muy homogéneas en términos de avance de la enfermedad.

Experimento propuesto de prueba de concepto:

El efecto de la biotina se evalúa en ratones SOD1 (G93A), con respecto a la eficacia clínica en función de la mejora de la fuerza muscular y el aumento de peso corporal.

Evaluación "clínica":

- 5 - 10 ratones transgénicos SOD (G93A).
- 2 grupos de 5 ratones: no tratados y tratados con biotina (dieta personalizada).
 - La dosis utilizada es de alrededor de 30 mg/kg/día, lo que equivale a una dosis para seres humanos de 5 a 10 mg/kg/día.
 - La biotina se mezcla en alimentos secos.
- 10 - Examen "clínico": una o dos veces por semana al principio, luego una vez al día.
- o Peso
 - o Prueba de prensión (fuerza muscular)
- Inicio del tratamiento: en la foto del peso (cuando los ratones tienen aproximadamente 110 días de edad).
- Alrededor de 150 días, los ratones no tratados generalmente presentan una pérdida de peso corporal cercana al 10 % y una pérdida de la fuerza muscular del 35 %
- 15 - El tratamiento continúa hasta la muerte de los animales (alrededor de 170 días para los ratones no tratados), con el fin de evaluar el efecto sobre la supervivencia.
- Se realizan análisis histopatológicos (tinción de Nissl, para evaluar el número de neuronas motoras, astrogliosis, microgliosis, médula espinal lumbar).
- 20 En consecuencia, este ejemplo permite evaluar el efecto del tratamiento con biotina en dosis altas en términos de mejora de la puntuación clínica y reducción de la muerte de las neuronas motoras.
- Dichos ratones transgénicos están disponibles comercialmente (en particular, a través de Jackson Laboratories <http://jaxmice.jax.org/strain/002726.html>).

Ejemplo 3. Uso de la biotina para el tratamiento de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

- 25 Se puede establecer un ensayo clínico para determinar la eficacia y seguridad de dosis altas de biotina en la conducción motora y sensorial, en pacientes que sufren polineuropatías desmielinizantes, en aquellos pacientes que presentan lo siguiente:
- polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, tanto por motivos clínicos como neurofisiológicos
 - diagnóstico genético comprobado de Charcot-Marie-Tooth 1A
- 30 - polineuropatía por glucoproteína asociada a anti-mielina.
- El parámetro de inclusión incluye parámetros electrofisiológicos que han empeorado en los últimos 3 años.
- Un criterio de valoración primario es el cambio desde el inicio hasta la semana 48 en al menos dos de los cuatro criterios de desmielinización:
- Velocidad de conducción del nervio motor.
- 35
- Latencia distal.
 - Latencia de onda F.
 - Extensión del potencial del nervio motor

Se evalúan 8 nervios para esos 4 parámetros. El cambio se considera significativo cuando el último valor mejora un 10 %, en comparación con el valor inicial para 2 de los 4 parámetros, en al menos 3 nervios de los 8 nervios investigados.

40

Los criterios de valoración secundarios son los cambios desde el inicio hasta la semana 48 en ONLS (Escala general de limitaciones por la neuropatía, por sus siglas en inglés), puntaje MRC (del Medical Research Council), escala INCAT (causa y tratamiento de la neuropatía inflamatoria, por sus siglas en inglés), Posturometría, tiempo de

caminata de 10 metros, prueba de caminata de 6 minutos, período refractario absoluto mínimo-máximo, refractariedad, supernormalidad, Constante de fuerza-tiempo de duración, Rheobase (véase la tabla 1).

Los criterios de valoración secundarios se evaluarán en los cambios desde el inicio hasta la semana 48.

Cápsulas de biotina

- 5 El medicamento en investigación consiste en cápsulas de 100 mg de biotina y excipientes (lactosa, estearato de magnesio, croscarmelosa de sodio, sílice).

Régimen de dosis

El régimen de dosis es de 1 cápsula tres veces al día (una por la mañana, una al mediodía y otra por la noche) (300 mg/día).

10 **Ejemplo 4: uso de biotina para tratar la enfermedad de Charcot Marie Tooth**

Dos pacientes con enfermedad de Charcot Marie Tooth (CMT) desmielinizante fueron tratados con biotina, a razón de 300 mg/día.

- 15 • Un paciente de 36 años con CMT1a fue tratado con altas dosis de biotina (100 mg tres veces al día). No se introdujo ningún otro tratamiento. Se realizó el seguimiento clínico del paciente, mediante una prueba de caminata de 6 minutos. Después de 9 meses de tratamiento, la distancia máxima para caminar mejoró en 100 metros.

• Un hombre de 31 años con CMT1E (una forma rara de CMT desmielinizante con pérdida auditiva) fue tratado con altas dosis de biotina (100 mg tres veces al día).

No se introdujo ningún otro fármaco. La prueba de caminata de 6 minutos fue a 396 metros al inicio del tratamiento.

- 20
- Después de 3 meses, la prueba de caminata de 6 minutos mejoró a 515 metros.
 - Después de 9 meses, la prueba de caminata de 6 minutos siguió mejorando a 490 metros.
 - Después de 12 meses, la prueba de caminata de 6 minutos siguió mejorando a 480 metros.
 - Después de 18 meses, la prueba de caminata de 6 minutos siguió mejorando a 483 metros.
 - Después de 24 meses, la prueba de caminata de 6 minutos mejoró aún más a 580 metros.

25 Los resultados de la prueba de caminata de 6 minutos en este paciente demostraron claramente alguna mejora, en comparación con el valor previo al tratamiento.

Ejemplo 5. Uso de biotina para el tratamiento de otras enfermedades

La biotina se puede usar para el tratamiento de la neuromielitis óptica, utilizando el mismo tipo de régimen que se describe en los ejemplos 1 y 4.

El criterio de valoración sería la recuperación parcial y la mejora de la visión o de la fuerza motora.

- 30 Tres pacientes fueron tratados y evaluados cada 6 meses, con mediciones tales como agudeza visual (AV) y examen clínico, que incluía pruebas de fuerza motora. Los resultados se consideraban positivos en caso de que hubiera una mejora en la VA de al menos 5 letras asociadas con cualquier mejora de la fuerza motora.

Resultados:

- 35 • Paciente 1: a este hombre de 46 años se le diagnosticó neuromielitis óptica. El primer episodio de neuritis óptica derecha ocurrió en 2006. Luego de esto se produjo un ataque de tetraplejía en 2009, con anticuerpos anti-NMO positivos. En el momento del inicio del tratamiento con biotina, el examen neurológico mostró: agudeza visual a 7/10 izquierda y "contar los dedos" a la derecha; debilidad muscular en el miembro superior derecho a 1/5; debilidad de las extremidades inferiores en 3/5 a 4/5. El paciente no podía caminar. Se inició el tratamiento con biotina (100 mg tres veces al día). Después de tres meses, el paciente notó alguna mejora en los movimientos de la mano derecha; esta mejora se confirmó después de 9 meses, y tanto el paciente como el neurólogo notaron una mejor fuerza en la extremidad inferior derecha. Después de 24 meses de tratamiento, se informó que el paciente caminaba con dos ayudas y la asistencia del fisioterapeuta. La agudeza visual de la derecha mejoró ligeramente, a 0,25/10. El tratamiento fue muy bien tolerado.
- 40

- 45 Paciente 2: a esta mujer de 41 años se le diagnosticó con neuromielitis óptica en marzo de 2013, con varios episodios de neuritis óptica desde 1994. Se introdujo el tratamiento con biotina (100 mg tres veces al día). En ese momento a la paciente se la trató con perfusiones mensuales de ciclofosfamida. La agudeza visual era de 0/10 derecha y 9/10 izquierda. Después de 4 meses de tratamiento con biotina, la agudeza visual fue de 1/10, derecha y

ES 2 748 354 T3

6/10, izquierda. Después de 18 meses de tratamiento, la agudeza visual fue 2/10 derecha y 8/10 izquierda. Se concluyó que el tratamiento con biotina mejoró la agudeza visual derecha.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Biotina para utilizar en el tratamiento de una neuropatía desmielinizante, en la que dicha neuropatía desmielinizante se selecciona del grupo que consiste en neuropatía desmielinizante asociada con gammapatía monoclonal de inmunoglobulina M (IgM) y anticuerpos contra la glucoproteína asociada a mielina (MAG), polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica típica, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica atípica, enfermedad de Charcot Marie Tooth la y síndrome de Guillain-Barré.
2. La biotina para utilizar según la reivindicación 1, en la que la cantidad diaria de biotina administrada al paciente queda comprendida entre 50 y 700 mg.
- 10 3. La biotina para utilizar según la reivindicación 1 o 2, en la que la cantidad diaria de biotina administrada al paciente es de al menos 100 mg.
4. La biotina para utilizar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la cantidad diaria de biotina administrada al paciente es de al menos 150 mg.
5. La biotina para utilizar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la cantidad diaria de biotina administrada al paciente queda comprendida entre 100 mg y 300 mg.
- 15 6. La biotina para utilizar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que se encuentra en forma de una composición adecuada para la administración oral.
7. La biotina para utilizar según la reivindicación 6, en la que una dosis unitaria de la composición contiene al menos 20 mg de biotina.
- 20 8. La biotina para utilizar según la reivindicación 6 o 7, en la que una dosis unitaria de la composición contiene al menos 50 mg de biotina.
9. La biotina para utilizar según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, en la que una dosis unitaria de la composición contiene 100 mg de biotina.
10. La biotina para utilizar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que se encuentra en forma de cápsulas de gel, comprimidos (opcionalmente recubiertos con una película), pastillas o píldoras.
- 25 11. La biotina para utilizar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por que se encuentra en forma de una composición que contiene biotina y excipientes, sin ningún otro principio activo.
12. La biotina para utilizar según la reivindicación 11, caracterizada por que los excipientes se eligen del grupo que consiste en talco, celulosa microcristalina, lactosa y manosa.
- 30 13. La biotina para utilizar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que es una forma adecuada para la administración inyectable.
14. La biotina para utilizar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada por que se encuentra en forma de una composición de liberación lenta.
15. La biotina para utilizar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que dicho tratamiento con biotina tiene una duración de al menos 3 meses.
- 35 16. La biotina para utilizar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que dicho tratamiento con biotina tiene una duración de al menos 6 meses.
17. La biotina para utilizar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la que dicho tratamiento con biotina tiene una duración de al menos un año.