



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2729143 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 31/4188 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.05.18
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.12.31
(86)	Europeisk søknadsnr	13719836.2
(86)	Europeisk innleveringsdag	2013.04.29
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2014.05.14
(30)	Prioritet	2012.07.26, FR, 1257254 2012.10.04, US, 201213644615
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME
(73)	Innehaver	Assistance Publique Hôpitaux De Paris, 3 Avenue Victoria, 75004 Paris 4, FR-Frankrike
(72)	Oppfinner	SEDEL, Frédéric, 17 rue des rigoles, F-75020 Paris, FR-Frankrike
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Bruk av biotin til behandlingen av multipel sklerose
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2011/124571 BG-B1- 66 011 DARIN ET AL: "3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Deficiency and Severe Multiple Sclerosis", PEDIATRIC NEUROLOGY, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 36, no. 2, 31 January 2007 (2007-01-31), pages 132-134, XP005867283, ISSN: 0887-8994, DOI: 10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2006.09.007 YANG YANLING ET AL: "Spinal cord demyelination associated with biotinidase deficiency in 3 Chinese patients", JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY, DECKER PERIODICALS, HAMILTON, CA, vol. 22, no. 2, 1 February 2007 (2007-02-01), pages 156-160, XP008126453, ISSN: 0883-0738, DOI: 10.1177/0883073807300307 MOHAMMAD SHIRAZI M ET AL: "Dietary supplementation in Iranian multiple sclerosis patients", JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES 20070401 PK, vol. 7, no. 3, 1 April 2007 (2007-04-01), pages 413-417, XP002689602, ISSN: 1682-4474 "Cerebrospinal fluid levels of biotin in various neurological disorders", , 1 January 1999 (1999-01-01), pages 387-392, XP055064661, Retrieved from the Internet: URL: http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1600-0404.1999.tb07369.x/asset/j.1600-0404.1999.tb07369.x.pdf?v=1&t=hhanui1w&s=8a3a28c642a4e14c7244312a0d97dbcf20126954 [retrieved on 2013-05-29] cited in the application Cathy Breedon: "Nutrition Issues in Multiple Sclerosis", Aunt Cathy's Guide to Nutrition, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 1-29, XP055048445, Retrieved from the Internet: URL: http://talwd.org/pdf/fwtexastour/Aunt C MS Handout pt version W REFS 09this.pdf [retrieved on 2012-12-20]

Beskrivelse

[0001] Oppfinnelsen omhandler behandlingen av multippel sklerose, og spesielt av de progressive formene og av den nevrologiske sekvelen etter episoder av sykdommen.

[0002] Multippel sklerose (MS) er en hyppig og invalidiserende nevrologisk sykdom karakterisert av multifokal ødeleggelse av myelin i sentralnervesystemet.

[0003] Prevalensen av MS i Europa er omtrent 1/2000 innbyggere (Noseworthy et al., 2000). Sykdommen begynner vanligvis i en alder på mellom 20 og 30 år og affiserer dobbelt så mange kvinner som menn. I 80 % av tilfellene utvikles opprinnelig sykdommen gjennom episoder som fullstendig resulterer eller med sekvele i noen få uker eller måneder (ren remitterende fase eller emitterende fase med sekvele). Likevel, i 40 % til 70 % av tilfellene utvikles sykdommen, for pasienter som opplever en opprinnelig remitterende utvikling, senere mot en progressiv form (sekundær progressiv form). Hos 20 % av pasientene er utviklingen umiddelbar progressiv uten episoder (primær progressiv form).

[0004] For pasienter som opplever en utvikling via regressive episoder er remisjonene mindre fullstendige over tid, som resulterer i en funksjonell sekvele, hvor evnen til å gå mistes i gjennomsnitt 20 år etter begynnelsen av sykdommen.

[0005] Dermed kan den konvensjonelle formen av multippel sklerose ha tre evolusjonære tilstander:

- Relapserende-remisjonsform: forverringar alternert med remisjoner hvor delvis eller fullstendig helbredelse observeres. Remisjonene kan vare i måneder eller år. Forverringene kan skje spontant eller trigges av visse eksterne faktorer, slik som en infeksjon, post partum eller visse vaksiner.
- Primær progressiv form: Sykdommen utvikler seg progressivt uten remisjoner, med et mulig evolusjonært platå hvor sykdommen ikke utvikler seg. I motsetning til den sykliske tendensen er det ingen klare forverringar.
- Sekundær progressiv form: Denne formen følger etter en remitterende form som begynner med episoder alternerende med remisjoner, etterfulgt av en gradvis progresjon av sykdommen uten identifiserbare angrep.

[0006] Pyramidal syndrom markerer begynnelsen av (avdekker) sykdommen i 20 % av tilfellene og manifesterer seg selv gjennom problemer med å gå med høy tretthet, spastisitet, overdrevne reflekser i de nedre ekstremitetene. Mot slutten av en episode forblir ofte Babinskis refleks som en sekvele.

[0007] Retrobulbar optisk neuritt er også en indikasjon på sykdommen i nesten en tredjedel av tilfellene: det er det mest utløsende symptomet. Det manifesterer seg selv

for pasienten gjennom en rask og uttalt reduksjon i synsskarphet, okular og orbital smerte, som øker med øyebevegelser, sentral eller parasentral skotom og fargeblindhet (dyschromatopsa av den rød-grønne aksen). Ved den akutte fasen er baksiden av øyet normalt, og det er kun etter rundt 15 dager at atrofi av pupillen inntreffer, som bevitner skaden på den optiske nerven og noen ganger vedvarer som en sekvele. De visuelt fremkalte potensialene er svekket, med avdemping av P100-bølgen.

[0008] Sensoriske problemer er vanlig. De er essensielt subjektive: parestesier, prikking og stikking, Lhermittes refleks (sensasjon av et elektrisk sjokk som går nedover ryggraden ved å bøye nakken). En bakre kordonal syndrom med dyp sensorisk sykdom finnes noen ganger, og sjeldnere, involveringen av den spinale og thalamiske kanalen med termalsk anestesi. Ansiktssmerter (eller, motsatt, anestesi) er mulig i tilfellet hvor trigeminal nerven er påvirket i den bulbare delen.

[0009] Sykdommen kan også manifestere seg selv gjennom

- Et vestibulært syndrom som kombinerer roterende vertigo, nystagmus og ataksi;
- Et cerebellært syndrom. Demyelinerte plater er hyppige i cerebellum og i posterior fossa, som kan gi et cerebellar syndrom med en ustabil oppreist stilling, gange som en beruset, bevegelser som er ukoordinerte, osv.;
- Diplopi som består av en følelse av dobbeltsyn på grunn av paralyse av en eller flere oculomotor muskler. Internukleær oftalmoplegi er mulig i tilfeller hvor posterior longitudinelle bunter er involvert, som manifesterer seg i det laterale blikket gjennom en ufullstendig adduksjon av ett øye assosiert med nystagmus av øyet i abduksjon;
- Genito-sphincteriske sykdommer er vanlig og er koblet til involveringen av ryggraden. De manifesterer seg selv gjennom intens trang til vannlatning (eller retensjon), forstoppelse og impotens. Disse sykdommene er en kilde til akutt urin retensjon, og urinveisinfeksjoner;
- Ansiktsparalyse;
- Asteni (utmattelse), et hyppig symptom av multippel sklerose, er noen ganger det mest ødeleggende.

[0010] Multippel sklerose er vanligvis ansett som en autoimmun sykdom som inntreffer ved en spesiell genetisk bakgrunn (Weiner, 2004; Chaudhuri et al., 2004). Fra det nevropatologiske synspunktet er sykdommen karakterisert ved demyelinerte plater, veldefinerte hypocellulære områder, hvor det observeres en mangel på myelin, en astrocytisk gliose og noen gnager et inflammatorisk infiltrat som, når det er tilstedeværende, vitner om den aktive naturen til sykdommen. Med tid (men noen

ganger tidlig), er det også irreversible aksonale lesjoner, hvor mekanismen er dårlig forstått.

[0011] Det er dermed mulig å atskille to komponenter i fysiopatologien til multippel sklerose: (1) en inflammatorisk komponent, ansvarlig for de utviklende episodene, og som begynner med ankomsten av CD4⁺ T lymfocytter i sentralnervesystemet (Weiner, 2004), og (2) en degenerativ komponent, hvor mekanismen for øyeblikket er dårlig forstått (Chaudhuri et al. 2004) og karakterisert ved progresjon med lite inflammasjon. Nylig har det blitt laget en hypotese at denne progressive nevrodegenerasjonen kan være assosiert med sekundær energisammenbrudd. Faktisk tror man, i den normale tilstanden, at myelin isolering reduserer energikravet under impulspropagasjon fordi ATP trengs for å gjenskape det hvilende membranpotensialet kun ved Ranviers noder. Demyelinerte fibre er energetisk ufavorable på grunn av en økning av ionlekkasjer over den blottlagte aksonmembranen, som resulterer i et økt energikrav for ionpumping. I tillegg kan energiproduksjon være nedsatt på grunn av forstyrrelse av mitokondrier og Na⁺-K⁺-ATPase-mediert iontransport kan være redusert i mange demyelinerte aksoner i MS-hjernen, som kan påvirke et slik akson mot en tilstand av «virtuell hypoksi». Den resulterende feiltilpassingen mellom energitilførsel og krav kan kulminere i degenerasjon (Stys et al. 2012).

[0012] Selv om immunosuppressive og immunomodulative medikamenter som utpeker den inflammatoriske komponenten til sykdommen har blitt vist å minke antall tilbakefall og hjernelesjoner, er det fremdeles en debatt om hvorvidt disse medikamentene virkelig er effektive i å forhindre progresjonen til det langsiktige handicapet. I disse dager er det ingen effektive medikamenter som virker på den progressive fasen (uansett om den er primær eller sekundær) til sykdommen.

[0013] Interferon beta og glatirameracetat har vist seg å være effektive i multippel sklerose (færre og mindre alvorlige episoder, forbedring av lesjoner som synlig ved MR, noen ganger har handicapet en mindre evolusjonær natur).

[0014] Indikasjoner for interferonbehandling er remitterende MS med minst to episoder over de siste to til tre årene, eller sekundær progressiv MS med vedvarende episoder (kontinuerlig og progressiv forverring, uten remisjon mellom de akutte fasene). Den nåværende tendensen er å begynne behandlingen tidlig, så fort den første episoden inntreffer under visse forhold siden det vil kunne redusere den funksjonelle sekvelen. Likevel forblir langtidsvirkningen diskutert (Filippini G, Munari L, Incorvaia B et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review [archive], Lancet, 2003; 361: 545-552).

[0015] Glatirameracetat, for dens del, er et kopolymer som består av flere aminosyrer. Det ser ut som den sprer episodene hos oppegående pasienter (som fremdeles kan gå på egen hånd) som lider av multippel sklerose som utvikles gjennom episoder, av

relapserende/remitterende type, karakterisert ved at minst to episoder over de siste to årene, like effektivt som interferon. Det ser ut som den virker ved å forårsake immuntoleranse av lymfocytene i forhold til myelin bestanddeler.

[0016] Natalizumab (Tysabri®) er et monoklonalt antistoff rettet mot leukocyttenes integrin alfa-kjede. I remitterende MS kan det foreslås som enten førstehåndsbehandling i alvorlige tilfeller (to episoder over ett år med sekvele) eller etter å ha mislykket med interferoner (ett episoder over ett år til tross for behandlingen).

[0017] Gilenya® (fingolimod) tilhører sphingosin-1-fosfat (S1P) reseptor modulator klassen. Indikasjonene er de samme som for natalizumab, nemlig remitterende former med episoder etter mislykket interferon-behandling. Et internasjonalt forsøksprosjekt pågår for tiden for å evaluere virkningen på primære progressive former av MS (resultater ikke tilgjengelig).

[0018] Fampyra® er et preparat av fampridin (4-aminopyridin, 4-AP eller dalfampridin) i form av en depottablett. Dette medikamentet indikeres for behandlingen av sekvelen, spesielt for problemene med å gå som inntreffer under de remitterende formene med sekvele eller de progressive formene av sykdommen. Studier har vist at Fampyra® forbedrer gange hos en liten andel pasienter. Fampyra® anses som et symptomatisk medikament hos en andel pasienter og ikke som et sykdomsmodifiserende medikament.

[0019] I de alvorlige formene kan bruken av immunosuppressive midler, som blant annet mitoksantron som er mer effektivt enn kortikoider, men som omfatter mange flere bivirkninger, vurderes.

[0020] Sosial og psykologisk omsorg er nødvendig gjennom integrasjon i pasientgrupper, beholde en jobb og, som nødvendig, tilpassing av arbeidsstasjonen, psykoterapi, behandling for depresjon eller for en angsttilstand.

[0021] Det er viktig å understreke at, mens immunosuppressive midler eller immunomodulerende behandling som er rettet mot inhibering av den inflammatoriske reaksjonen er effektive ved begynnelsen av sykdommen til å minske antall eller varighet av aktive lesjoner, har de kun veldig liten effekt på langtidshandikappet og har kun liten eller ingen effekt på de progressive (primær eller sekundær) formene av sykdommen. Når det gjelder sekvelen ser det ut som kun Fampyra® er et medikament som er i stand til å forbedre gange hos noen pasienter.

[0022] Biotin (eller vitamin H) er et allstedsnærverende vannløselig vitamin som finnes naturlig i mange kostkilder, slik som innvoller, egg og noen grønnsaker. Hos pattedyr fungerer biotin som en kofaktor for fire metabolske karboksylaser involvert i flere nøkkelsteg i energimetabolismen, inkludert pyruvat karboksylase (glukoneogenesen), 3-metyl-krotonyl CoA og propionyl CoA karboksylaser

(katabolisme av noen aminosyrer som tilfører intermediære metabolitter til Krebszyklusen), og acetyl CoA karboksylase (fettsyre syntese).

Over de siste årene har det blitt vist at biotin kan regulere uttrykkningen av en rekke gener via en mekanisme med biotinylering/debiotinylering av histoner, som er proteinstrukturer som regulerer DNA-konformasjon og, ved å gjøre dette, tilgangen til visse regioner av genomet for transkripsjonsfaktorer. Det ser ut som et stort antall gener hvor uttrykkningen er regulert med biotin koder for proteiner involvert i energimetabolismen (Zempleni et al., 2009). Følgelig kan virkningsmekanismen av biotin ses på som en enhancer av hjerneenergi (ATP) produksjon.

I lys av resultatene rapportert her som viser at biotin har positive effekter i progressiv multippel sklerose med forbedring i nevrologisk inkompetanse, selv etter en lang periode med motor eller visuell svikt, er denne forbindelsen dermed en god kandidat til å forbedre funksjonell helbredelse hos AMN og etter ischemisk slag. I tilfellet med ischemisk slag er det forventet at denne effekten kan finne sted ikke bare i akutte/subakutte faser av de ischemiske episodene, men også i nevrologisk sekvele som observeres senere.

[0023] Patentsøknad WO 2011/124571 beskriver bruken av biotin ved en høy dose (i størrelsesorden på 100 til 600 mg/dag) i behandlingen av visuelle forstyrrelser, spesielt relatert til optisk atrofi. Det burde nevnes at de visuelle forstyrrelsene som faktisk er beskrevet i denne søknaden er symptomer relatert til en spesiell leukoencefalopati, dvs. en involvering av hvit substans i hjernen. Dette dokumentet verken beskriver eller foreslår at biotin kan brukes i behandlingen av multippel sklerose. Riktignok, selv om enkelte symptomer kan ligne (visuelle problemer), er etiologien annerledes.

[0024] Selv om biotin indikeres i barn med en feil i biotinidase, metylkrotonyl CoA karboksylase eller i holokarboksylase syntase, patologiske forhold som noen ganger er assosiert med leukoencefalopati eller med optisk nevropati, er de nødvendige dosene i størrelsesorden på 10 mg/dag ved disse sykdommene (review i Wolf, 2010).

[0025] Darin et al. har rapportert om et barn med multippel sklerose og en 3-metylkrotonyl-CoA karboksylase feil.

Denne pasienten hadde en alvorlig inflammatorisk form av multippel sklerose, men ikke den såkalte «primære eller sekundære» multippel sklerose som er en mindre inflammatorisk og mer progressiv degenerativ sykdom. Barnet hadde blitt behandlet med forskjellige forbindelser inkludert biotin. Likevel, i denne kasuistikken, ble biotin administrert for å behandle den assosierte tilstanden, dvs. 3-metylkrotonyl-CoA karboksylase feil, som er velkjent for å svare til biotin ved noen tilfeller (Baumgartner M), men det var ingen hensikt i å behandle multippel sklerose med biotin. I denne kasuistikken var produktene som ble administrert til pasienten for å behandle

multippel sklerose klassiske immunosuppressive medikamenter inkludert mitoksantron og steroider.

[0026] I rammen av den foreliggende oppfinnelsen, har det faktisk blitt vist at biotin, spesielt ved høy dose, kan gjøre det mulig å forbedre tilstanden til pasienter som lider av multippel sklerose, spesielt progressive former av multippel sklerose eller av nevrologisk sekvele etter episoder av sykdommen. Derimot er det mulig at biotin ikke har noen effekt på inflammatoriske tilbakefall siden minst to pasienter opplevde tilbakefall mens de var i behandling (pasient nr. 2 og 3).

Det er også forutsett å bruke biotin i adrenomyeloneuropati (AMN), gitt de lignende symptomene og patofysiologiske mekanismene til sykdommen med progressiv multippel sklerose. Det er også forutsett å bruke biotin i behandlingen av slagsekveler gitt de fakta at biotin skal hjelpe funksjonell helbredelse gjennom dens virkningsmekanisme på energiproduksjon og suksessen rapportert her med funksjonell helbredelse i progressiv multippel sklerose selv etter en lengre periode med sykdomsprogresjon eller sekveler.

[0027] Som det vil fremkomme av eksemplene, selv om denne forbedringen er observert hos fire pasienter med kronisk optisk nevropati relatert til MS, kan biotin brukes hos pasienter som fremviser andre syndromer, hvor etiologien til sykdommen forblir den samme (demyelinering). Dette bekreftes av resultatene som oppnås hos en pasient med homonym lateral hemianopsi forårsaket av skade mot de cerebrale optiske radiasjonene og hos en pasient med progressiv tetraplegi forårsaket av en lesjon av den øvre cervikale ryggraden.

[0028] Oppfinnelsen omhandler dermed biotin for bruk i behandlingen av multippel sklerose spesielt av de primære og sekundære progressive formene av sykdommen og i behandlingen eller nevrologisk sekvele etter episoder av sykdommen.

[0029] Også gjenstand for oppfinnelsen er preparater som inneholder biotin for bruk i behandlingen av multippel sklerose, og også bruken av biotin for fremstillingen av et medikament ment for behandlingen av multippel sklerose. Læren fra oppfinnelsen gjør det dermed mulig å implementere behandlingsmetoder som omfatter administrasjonen av biotin til pasienter som lider av multippel sklerose.

[0030] Spesielt kan biotin brukes i behandlingen av de progressive formene av multippel sklerose (primære eller sekundære progressive former).

[0031] På samme måte brukes biotin i behandlingen av multippel sklerose for å muliggjøre behandlingen av sekvelen som observeres i den avslappende/tilbakefallene formen, etter angrepene.

[0032] Den kan brukes alene eller i kombinasjon med en annen forbindelse som brukes i behandlingen av multippel sklerose, spesielt en forbindelse som beskrevet over. Oppfinnelsen dekker derfor et preparat som inneholder biotin og også et annet

medikament mot multippel sklerose, for simultan, separat eller sekvensiell (spredt ut over tid) bruk i behandlingen av multippel sklerose.

[0033] I rammen av den foreliggende oppfinnelsen, skal enhver utførelsesform beskrevet for bruken av biotin i behandlingen av multippel sklerose forstås som anvendelig for bruken av biotin i behandlingen av X-ALD (AMN form) og av slag eller nevrologisk sekvele etter slag. Spesielt er administreringsmåtene, dosologien og lignende, som beskrives for behandlingen av multippel sklerose, anvendelig for behandlingen av de andre beskrevne sykdommene og tilstandene.

Dermed er et formål med oppfinnelsen preparater som inneholder biotin for bruk i behandlingen av AMN, slag eller nevrologisk sekvele etter en slag-episode, og også bruken av biotin for fremstillingen av et medikament ment for behandlingen av AMN, slag eller nevrologisk sekvele etter en slag-episode. Læren fra oppfinnelsen gjør det dermed mulig å implementere behandlingsmetoder som omfatter administrering av biotin til pasienter som lider av AMN eller fra et slag eller til pasienter som har lidd av et slag eller har nevrologisk sekvele.

[0034] Biotin er fortrinnsvis administrert ved en høy dose, dvs. ved en dose høyere enn 50 mg per dag. Selv om en maksimumsdose ikke er forutsett, burde sistnevnte vanligvis ikke gå over 500 mg, 600 mg eller 700 mg per dag. På den måten administreres en dose som minst er lik 1 mg/kg/dag, fortrinnsvis 3 mg/kg/dag, fortrinnsvis 5 mg/kg/dag, eller som minst er lik 7,5 mg/kg/dag, eller til og med rundt 10 mg/kg/dag, til pasienten. Mellom 50 og 700 mg av biotin per dag er dermed administrert til pasienter, vanligvis mellom 50 og 500 mg per dag, eller mellom 50 og 600 mg per dag, helst mellom 100 og 300 mg per dag, vanligvis rundt 300 mg per dag. En kan dermed administrere minst 50 mg per dag, helst minst 100 mg per dag, eller minst 150 mg per dag, eller til og med 200 eller 250 mg per dag.

[0035] I en spesiell utførelsesform som er foretrukket (spesielt ved problemer med brukervennlighet for pasienten), er biotin i en form som er egnet for oral administrasjon. Dette omfatter derfor et preparat for oral administrasjon, som vil inneholde minst 20 mg, fortrinnsvis minst 40 mg av biotin, eller til og med 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg eller 250 mg av biotin. Dette preparatet er fortrinnsvis for farmasøytisk bruk og er derfor en medisin. Det er forstått at hver enhetsdose av dette preparatet inneholder minst 20 mg, fortrinnsvis minst 40 mg, eller til og med 50 mg, 100 mg, 150 mg eller 250 mg av biotin, som aktiv ingrediens.

[0036] I en spesiell utførelsesform inneholder dette preparatet for oral administrasjon biotin som den eneste aktive ingrediensen, og også bæremiddler, uten andre aktive ingredienser.

[0037] Et bæremiddel skal forstås å bety enhver forbindelse som danner en del av formuleringen som er ment å fungere som enkel støtte, dvs. som ikke er ment å ha en biologisk aktivitet.

[0038] Dette preparatet kan være i enhver form kjent i fagfeltet. Spesielt er den i form av gele kapsler, tabletter (eventuelt med film-trekk), piller eller sugetabletter. I en annen utførelsesform er den i form av en sirup. Nevnte sirup inneholder en mengde slik at den inneholder minst 20 mg, fortrinnsvis minst 40 mg, eller til og med 50 mg, 75 mg eller 100 mg av biotin per enhetsdose. Konsentrasjonen av biotin i denne sirupen avhenger av enhetsdosen som er ønsket å gi til pasienten.

[0039] Bæremidler som kan brukes av fagpersoner er velkjente i fagfeltet. Talk (E553b), mikrokrystallin cellulose, laktose, mannose, stivelse (spesielt maisstivelse), magnesium stearat (E572) og stearinsyre (E570) kan dermed velges. Denne listen er ikke fullstendig.

[0040] Når preparatet fremstilles i form av 25 gele kapsler er et foretrukket bæremiddel mikrokrystallin cellulose.

[0041] Når preparatet er i form av en film-trukket tablett, kan nevne film-trekk dannes av enhver substans kjent i fagfeltet, slik som hypromellose (E464), etylcellulose, makrogol, talk (E553b), titaniumdioksid (E171) eller jernoksid (E172).

[0042] Den aktive ingrediensen kan også være farget (av enhver akseptabel farging, slik som kochenille), som dermed gjør det mulig å verifisere at biotin er godt spredt i bæremiddelet.

[0043] En langsom frigjøring (eller langsom vedvarende) form kan også forutses gitt at plasma halveringstiden til biotin er kort (rundt 2 timer).

Nevnte langsom frigjøringspreparater er kjent i fagfeltet og beskrevet spesielt i WO 2011/077239. Spesielt kan nevnte langsom frigjøringspreparater inneholde en langsom frigjøringsmatrise som inneholder biotin alene eller med en eller flere aktive ingrediens(er).

I en spesifikk utførelsesform inneholder det langsomme frigjøringspreparatet en matrise som tillater umiddelbar frigjøring, hvor nevnte matrise inneholder biotin alene eller med en eller flere andre aktive ingrediens(er) og den langsomme frigjøringen oppnås med en frigjøringsmodifiserende matrise eller trekk.

Dermed kan det langsomme frigjøringspreparatet tilveiebringe umiddelbar frigjøring og annerledes (langsom) frigjøring av biotin.

I en spesifikk utførelsesform kan langsom frigjøring oppnås gjennom et osmotisk drevet frigjøringssystem.

I en annen utførelsesform inneholder det langsomme frigjøringspreparatet en kjerne som inneholder biotin, eventuelt en eller flere aktive ingrediens(er), og eventuelt

farmasøytiske bæremiddler og en eller flere ytre lag, hvor de ytre lagene inneholder en eller flere langsomme frigjøringsmidler.

[0044] I et annet aspekt kan biotin være i formen som tillater administrasjon ved injeksjon: dette involverer dermed et injiserbart preparat som inneholder minst 20 mg, fortrinnsvis minst 40 mg, eller til og med 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg eller 250 mg av biotin per enhetsdose.

[0045] Dette preparatet som kan injiseres kan være i form av en ampulle som inneholder biotin, og også akseptable bæremiddler. Konsentrasjonen av biotin er justert i henhold til det ønskede ampulle-volumet. Noen bæremiddler som forbedrer oppløseligheten til biotin kan brukes.

[0046] Bæremiddlene som kan brukes for fremstillingen av preparater som kan injiseres er velkjente i fagfeltet. Spesielt kan det nevnes natriumdihydrogenfosfat, natriumbikarbonat (E550i), metyl para-hydroksybenzoat (E218) og propyl para-hydroksybenzoat (E216), som kan brukes sammen i forhold som fagpersoner er i stand til å fastsette. Vannet som brukes er vann for injisering. Injeksjonen utføres fortrinnsvis intramuskulært. Den kan også utføres intravenøst.

Beskrivelse av figuren

[0047] Figur 1: Forandring av synsfeltet (automatisk Humphrey kampimetri) til pasient 5 før og etter behandling med biotin (100 mg/dag) som begynte 12. april 2012. A til D: høyre øyet; E til H: venstre øyet. A, E: November 2010; B, F: Januar 2012; C, G: 30. juni 2012; D, H: April 2013. Fraværet av spontan modifikasjon av synsfeltet mellom november 2010 (A, E) og Januar 2012 (B, F), dvs. før innføringen av behandling, burde bemerkes. Forbedringen av synsfeltet i den øvre, venstre kvadranten i juni 2012, to måneder etter introduksjonen av biotin-behandling, burde bemerkes (C og G). Forbedringen er markert ved lysning av datamaskin plottet (piler). Forbedringen er mye tydeligere etter 1 år med behandling (D og H) med en nesten fullstendig helbredelse av de høyre og venstre øvre synsfeltkvadrantene (piler).

Eksempler

[0048] Seks pasienter med primær eller sekundær progressiv form av multippel sklerose mottok biotin. Alle ble bedre over en behandlingsperiode på 3 til 12 måneder.

Beskrivelse av kliniske tilfeller

[0049] Denne 72-år gamle pasienten hadde progressiv multippel sklerose med optisk involvering: høyre dominerende nedgang i synsskarphet omtrent tre år før behandling.

[0050] Tre måneder etter begynnelsen på disse problemene mottok pasienten 3 kortikoid-infusjoner som førte til en signifikant, men forbigående forbedring av hennes synsskarphet. Ytterligere to serier med infusjoner ble utført 5 og 7 måneder etter begynnelsen av synsproblemene, uten noen merkbar effekt.

[0051] Ni måneder etter begynnelsen på problemene fortsatte synsskarpheten å minke, helt til 1/10 på høyre side og 5/10 på venstre side. Elleve måneder etter begynnelsen på problemene kunne hun bare telle fingre på høyre side og synsskarpheten gikk til 2/10 på venstre side.

[0052] Pasienten hadde også paroksysmale problemer med å gå, som beskrives som balanseproblemer assosiert med svakhet i de nedre ekstremitetene som hver gang varte mindre enn 24 timer.

[0053] To år etter begynnelsen på problemene begynte behandling med biotin med en dose på 100 mg, tre ganger om dagen.

[0054] Tre måneder senere merket pasienten forbedringer i synsskarphet: hun kunne lese telefonnumre, hun kunne gjøre ut ansikter og lese avisoverskrifter.

Synsskarpheten ble merket som 2/10 på venstre side og 5/10 på høyre side. Balansen var tryggere, spesielt når hun snur seg rundt. Hun kunne lage mat alene, som ikke var tilfellet tidligere. MR-resultatene var uforandret, det samme var hjerne MR-spektroskopien. På en annen side viste de visuelt fremkalte potensialene at P100 bølgen dukket opp igjen på venstre side (ingen respons ble bemerket på høyre side) med forlenget latens (126,5 ms).

[0055] Behandlingen fortsatte med den samme dosen. Etter seks måneder med behandling viste de fremkalte potensialene begynnelsene på en P100-bølge på høyre side og også forbedring av latensen av venstre P100-bølge (som gikk fra 126,5 to 111,8 ms). Hjerne MR-spektroskopi viste en tydelig nedgang av kolin-toppen og av kolin/kreatin forholdet. Behandlingen med biotin ble økt til 600 mg/dag. Etter ni måneder med behandling ble en bilateral P100 bølge bemerket.

[0056] Behandling fortsatte ved en dose på 300 mg/dag i 15 måneder, deretter 100 mg/dag i 9 måneder.

[0057] Mellom begynnelsen av behandlingen og datoen på siste besøk forble synsskarpheten stabil (2/10 på venstre side og 5/10 på høyre side) uten ytterligere episoder med optisk nevropati. Balansen forble også stabil.

Pasient 2

[0058] En mann født i 1987, uten noen spesiell personlig historie. Hans familiehistorie viste at morens hans hadde multippel sklerose. Pasienten hadde en første nevrologisk episode i mai 2006, karakterisert ved nystagmus, smerte i ekstremitetene og et problem med balanse, som hadde gått tilbake over 8 dager. En andre episode inntraff i februar 2008, karakterisert med tretthet, en episodisk sensasjon av dobbeltsyn og problemer med balanse, relatert til et statisk cerebellar syndrom. Undersøkelsen etter en autoimmun sykdom var negativ. Medulla-MR viste et område med hypersignal på cervikalt nivå. Hjerne-MR viste flere områder med hypersignal i periventrikulær hvit substans, uten kontrast, denne tilstedeværelsen er forenelig med diagnosen multippel sklerose. Behandling med interferon Ib (betaferon) begynte i februar 2008. Pasienten opplevde videre en diplopi-aktig episode i juli 2008 som var regressivt etter Solumedrol® (metylprednisolon) infusjoner.

[0059] Mellom 2009 og 2012, uten at pasienten hadde ytterligere episoder av sykdommen, indikerte han en veldig lumsk og progressiv nedgang i synsskarphet. Selv om synsskarpheten ble ansett som normal i 2008, bemerkes synsskarpheten i juli 2010 på det høyre øyet som 2/10 og på venstre øyet som 6/10. De fremkalte potensialene (juli 2010) viser en bilateral reduksjon av P100-bølgene til 140 millisekunder, som bevitner en bilateral involvering av de optiske nervene. Tre Solumedrol® infusjoner ble utført i september 2010 og deretter 4 infusjoner mellom 8 og 11 august 2011, uten noen effekt. Synsskarpheten i desember 2011 gikk til 1/10 på høyre side og 3/10 på venstre side. Pupillen er bilateralt blek. OCT (Optical Coherence Tomography) viser et betydelig fall i tykkelsen på de peripapillære nervefibrene til 65 mikroner på høyre side og 61 mikroner på venstre side, som bekrefter den bilaterale involveringen av de optiske nervene. Goldmann synsfeltet viser to sentrale og parasentrale skotoma og også en forstørrelse av den blinde flekken på høyre side med en liten degradering sammenlignet med tidligere synsfelt. På venstre side bemerkes tilstedeværelse av et sentralt skotom, som også er litt forstørret sammenlignet med tidligere synsfelt.

[0060] De etterfølgende MR-ene mellom 2008 og 2011 viser ingen økning av skadebelastningen, som indikerer at pasienten har en progressiv form av multippel sklerose karakterisert ved involvering av de optiske nervene.

[0061] Behandling med biotin ble deretter introdusert den 6. mars 2012 ved en dose på 100 mg/dag til 30/03 og deretter 200 mg/dag fra 6/04 til 6/05/2012 deretter 300 mg/dag fra 6/05/2012 til 7/06/2012. Tre fullstendige oftalmologiske undersøkelser ble utført under denne perioden: en første den 30/03/2012, som ikke viste noen forbedring av synsskarpheten sammenlignet med undersøkelsen den 6/03 (før behandling), en andre den 7/06/2012 (etter 3 måneder med behandling), som viste en veldig signifikant

forbedring av synsskarpheten i det venstre øyet, som gikk fra 3/10 til 7,5/10. Ved en tredje undersøkelse i desember 2012 (etter 9 måneder med behandling), hadde VA steget til 3/10 høyre og 6/10 venstre.

[0062] I november 2012, mens han var på behandling med biotin, opplevde pasienten et tilbakefall av multippel sklerose med diplopi. Han kom seg etter tre infusjoner med steroider (metylprednisolon 1 g/dag).

Pasient 3

[0063] Mann født i 1980; siden 2003 har han opplevd progressiv cerebellar og pyramidal syndrom, kombinert med en generell følelse av tretthet og kognitiv svekkelse med oppmerksomhetsvansker. Han hadde problemer med å se fargene på den rød-grønne aksen. Progressiv utvikling med påtvunget tilbakefall skjedde mellom 2003 og 2012. Hjerne-MR viste en periventrikulær leukoencefalopati med involveringen av corpus callosum og juxta-kortikal hvit substans. På T2-sekvenser var det flere små nodulære høye signaler, hvor noen var perpendikulære til den anteroposterior aksen som antyder multippel sklerose. Lumbarpunktering viste betent væske med 6 elementer/mm³ men uten intratekal syntese av immunoglobuliner. En diagnose på primær progressiv multippel sklerose ble satt.

[0064] Pasienten ble behandlet med månedlige pulser av IV metylprednisolon (1 g/måned) mellom april 2008 og april 2009 uten en tydelig virkning. Han mottok interferon β 1b (betaferon) mellom juni 2010 og nov 2010 på grunn av påtvungne tilbakefall. Likevel minket hans maksimale gå-avstand progressivt fra 2 km i 2008 til 100-200 meter. Progressivt tap av synsskarphet ble også bemerket med bilateral AV estimert til mindre enn 1/10 i juli 2012.

[0065] Behandling med biotin startet den 12/07/2012 med 100 mg/dag i en måned, deretter 100 mg to ganger om dagen for en måned og deretter 100 mg tre ganger om dagen fra 12/09/2012. Ved starten av oktober 2012 hadde pasienten bemerket at han var i stand til å adskille farger igjen, hans oppmerksomhet og konsentrasjonsevner var bedre (bekreftet av hans familie) samt gå-hastighet. Den 07/02/2013, etter 7 måneder med behandling bekreftet oftalmologisk undersøkelse en økt VA fra 0,7/10 (før behandling) til 1,2/10 på høyre side og fra 0,6/10 (før behandling) til 1/10 på venstre side. Synsfelt analyse ved å bruke Goldman-metoden viste en tydelig forbedring på høyre side som allerede bemerket ved 4 måneders behandling (nov 2012) og bekreftet ved 7 måneder (feb 2012). Ingen uheldige hendelser av behandlingen ble bemerket. I september 2012, mens han var på biotin-behandling, opplevde han et tilbakefall av multippel sklerose med tretthet og forverring av ataksi. Han kom seg raskt etter tre infusjoner med steroider (metylprednisolon 1 g/dag).

Pasient 4

[0066] Denne 44 år gamle mannen hadde en 4-årig historie med progressiv multippel sklerose som involverte optiske nerver.

[0067] Behandling med biotin startet i okt 2010. På den tiden ble synsskarpheten målt til 3/10 på høyre side og 0,25 på venstre side. Synsfeltene viste bilateral parasentral skotom. Etter 3 måneder med eskalerende doser med biotin (fra 100 til 300 mg), økte synsskarpheten fra 3/10 til 4/10 på høyre side og fra 0,25/10 til 3/10 på venstre side. Pasienten merket subjektive forbedringer. Han kunne enkelt lese med begge øynene åpne (han måtte lukke hans venstre øyet når han leste før behandlingen). Videre opplevde han Uhthoffs fenomen før behandling som ble bedre etter. Ingen uheldige hendelser ble bemerket. Synsfeltanalyser ved å bruke Goldman-metoden viste en tydelig forbedring av det venstre skotomet, og, i mindre grad, av det høyre.

Pasient nr. 5

[0068] En 29-år gammel kvinne uten noen personlig eller familiehistorie. I midten av oktober 2004 fremviste hun en venstre homonym lateral hemianopsi relatert til en inflammatorisk lesjon av den hvite substansen lokalisert på banen til de høyre optiske radiasjonene. Undersøkelsene avslørte intratekal syntese av immunoglobuliner i CSF og utviklingen var i starten favorabel etter 3 infusjoner med Solumedrol®. Symptomologien kom senere tilbake. Etter 3 infusjoner med Solumedrol® og ortoptisk terapi, merkes utviklingen med en funksjonell forbedring. I februar 2005 bemerkes framtoningen av ytterligere visuelle problemer og av en ytterligere høyre parieto-occipital lesjon som tar form. Utviklingen ble gradvis favorabel. Likevel, en venstre nedre kvadrantanopsi vedvarte. Synsskarpheten var ved 6/10 på høyre side og 7/10 på venstre side. Mellom 2005 og slutten av 2011, bemerkes svingninger i synsskarpheten, med regressive perioder med forverring på kortikoider i november 2005. Mars 2006 og oktober 2006, med vedholdenhet av en venstre homonym lateral hemianopsi mellom episoder. Fra slutten av 2008 har synsskarpheten vært stabil ved 6/10 bilateralt. Denne stabiliteten av den homonyme laterale hemianopsien demonstreres ved flere undersøkelser av synsfeltet som utføres mellom slutten av 2010 og begynnelsen av 2012. I møte med mangel på forbedring av synsskarpheten ble det bestemt å begynne en behandling med biotin ved en dose på 100 mg/dag. De visuelt fremkalte potensialene utført på dette tidspunktet var normale, som demonstrerer at den visuelle svekkelsen ikke var relatert til en involvering av de optiske nervene i seg selv, men virkelig til en homonym lateral hemianopsi i relasjon til lesjoner av den hvite substansen i hjernen som affiserer optiske radiasjoner. Behandlingen med biotin

ble foreskrevet den 12/04/2012 ved en dose på 100 mg/dag. Den nye undersøkelsen av synsfeltet den 30/06/2012 (etter 1 og en halv måned med behandling) viser en tydelig forbedring av den homonyme laterale hemianopsien (Figur 1) som til og med var tydeligere etter 5 måneder, 9 måneder og 12 måneder med behandling.

Pasient 6

[0069] Denne nå 73 år gamle kvinnen hadde en historie med sekundær progressiv MS. Hennes sykdom startet med en tilbakefallsfase i alderen mellom 30 og 40 år. Deretter, fra 61 års alderen, utviklet hun progressiv ekstremitet-svakheter som startet i de nedre ekstremitetene og deretter utviklet seg til de øvre ekstremitetene fra en alder på 65. Ved en alder på 62 startet hun å bruke en stokk, ved 62 års alder, brukte hun to stokker, ved 63 års alder måtte hun bruke rullestol og ble rullestolsittende ved 64 års alder. Ved 66 års alder, avslørte klinisk undersøkelse tetraparasis. Ved 68 års alder opplevde hun alvorlige vanskeligheter med å spise av seg selv. Flere forsøk på å stoppe sykdomsprogresjonen ved å bruke månedlige pulser av IV metylprednisolon eller syklofosamid mislykkes i å gi noen virkning. Alle behandlingene ble stoppet i 2008, i en alder på 68.

[0070] Hjerne og ryggrads-MR avslørte et høyt signalområde som involverte den øvre ryggraden og nedre medulla oblongata.

[0071] Behandling med biotin (100 mg/dag) ble startet i sept 2012. På dette tidspunktet fremviste pasienten alvorlig tetraparesis notert til 1/5 høyre arm, 3/5 venstre arm, 0/5 høyre fot, 1/5 venstre fot. Hun hadde også alvorlige svelgeproblemer, dysartri og nakkesvakhet. Hun brukte et sugerør for å drikke et glass vann og var ikke i stand til å flytte en kaffekopp fra bordet til leppene sine. Etter 2 måneder med behandling bemerket pasienten noe forbedring i venstre armen som fortsatte å utvikle seg over de neste 2 månedene. Når hun ble sett i januar 2013 (etter 4 måneder), hadde svakheten markert blitt forbedret, som førte til en styrke på 2/5 i den høyre øvre ekstremiteten, 4/5 i den venstre øvre ekstremiteten, 2/5 i den venstre nedre ekstremiteten. Pasienten hadde ingen dysartri eller svelgeproblemene hadde nesten forsvunnet. Nakkesvakhet var ikke lenger tilstedeværende. Pasienten var nå i stand til å flytte en kaffekopp med hennes venstre hånd til leppene. Etter 6 måneder med behandling (100 mg/dag), forbedret pasienten seg fremdeles litt: hun kunne bevege begge bein og styrken i venstre øvre ekstremitet ble fremdeles bedre. Bevegelse av den høyre hånden ble bekreftet. Biotin-doseringen ble økt til 100 mg tre ganger om dagen. Etter tre uker ved 300 mg/dag, forbedres fremdeles styrken i den høyre armen med en bicepskontraksjon merket til 3/5.

Diskusjon

[0072] Det ble derfor observert at den kliniske tilstanden til pasient 1 med sekundær progressiv form av multippel sklerose forbedres og stabiliseres under behandling med biotin.

[0073] Denne observasjonen ble bekreftet hos fem andre pasienter som lider av multippel sklerose, inkludert tre pasienter med progressiv optisk nevropati (pasient nr. 2, 3 og 4), en pasient med sekvele bestående av involvering av de optiske radiasjonene i den hvite substansen til hjernen (pasient nr. 5) og en pasient med progressiv tetraplegi/svelgeproblemer forårsaket av en lesjon av den øvre cervikale ryggraden (pasient nr. 6). Til bemerkning, to pasienter (nr. 2 og 3) opplevde et tilbakefall mens de var på behandling med biotin. Dette kan indikere at biotin ikke er effektivt til å forhindre inflammatoriske tilbakefall.

[0074] Til dags dato har disse seks behandlede pasientene vist en verifisert forbedring på flere parametere: magnetisk resonans spektroskopi, visuelt fremkalt potensialer, synsskarphet, synsfelt (kampimetri), og nevrologisk undersøkelse.

[0075] I de seks tilfellene skjedde forbedringen innen tre måneder etter introduksjonen til behandlingen med ytterligere forbedringer over de neste 9 månedene, mens analysen av de retrospektive dataene viste stabilitet og/eller progressiv forverring av den visuelle svekkelsen over de 2 årene før introduksjonen til behandlingen. I tillegg til forbedringen av eksisterende symptomer fremviste ikke pasientene noen nye symptomer.

[0076] Dette representerer et viktig fremskritt siden ingen behandling for tiden er anerkjent i de progressive (primære eller sekundære) formene av multippel sklerose og også til symptomene relatert til sekvele av sykdommen.

Referanser

[0077]

- 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 June; 99(6): 387-92.
- Baumgartner M. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. Orphanet encyclopedia, February 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
- 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.
- 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
- Dávalos A, Secades J. Citicoline preclinical and clinical update 2009-2010. *Stroke*. 2011 Jan;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 Jan;42(1 Suppl):S24-S27
- Floel A, Cohen LG. Recovery of function in humans:cortical stimulation and pharmacological treatments after stroke. *Neurobiol Dis*. 2010 Feb;37(2):243-51.
- 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 Jan; 67(1): 126-30.
- 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-resonpsive basal ganglia disease: a novel entity. *Brain*. 1998 Jul; 121 (Pt7): 1267-79.

- Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci*. 2003 May;4(5):399-415.
- 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 Dec; 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.
- Ramos-Cabrer P, Campos F, Sobrino T, Castillo J. Targeting the ischemic penumbra. *Stroke*. 2011 Jan;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
- Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, Geurts JJ. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:507-14.
- 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 Tcell-mediated autoimmune disease. *Arch Neurol*. 2004 Oct; 61(10): 1613-5.
- 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.
- Zeng WQ, AI-Yamani E, Acierno JS Jr et al. Biotinresponsive basal ganglia disease maps to 2q36.3 and is due to mutations in SCL19A3. *Am J Hum Genet*. 2005; 77(1): 16-26.

Patentkrav

1. Biotin for bruk i behandlingen av multippel sklerose.
2. Biotin for bruk i behandlingen av multippel sklerose i henhold til krav 1, hvor multippel sklerose er en primær eller sekundær progressiv form av multippel sklerose.
3. Biotin for bruk i behandlingen av nevrologisk sekvele etter multippel sklerose episoder.
4. Biotin i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor den daglige mengden biotin administrert til pasienten er mellom 50 og 700 mg.
5. Biotin i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor mengden biotin administrert til pasienten er mellom 100 og 300 mg.
6. Biotin i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 5, **karakterisert ved at** den er i en egnet form for oral administrasjon.
7. Biotin i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 6, **karakterisert ved at** den er i form av gele kapsler, tabletter (eventuelt med film-trekk), sugetabletter eller piller.
8. Biotin i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 7, **karakterisert ved at** den er i form av et preparat som inneholder biotin og bæremiddler, uten andre aktive ingredienser.
9. Biotin i henhold til krav 8, **karakterisert ved at** bæremidlene velges fra en gruppe bestående av talk, mikrokrySTALLIN cellulose, laktose og mannose.
10. Biotin i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 5, **karakterisert ved at** den er i en egnet form for injisert administrasjon.
11. Biotin i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 10, **karakterisert ved at** den er i form av et langsomt frigjøringspreparat.
12. Kombinasjon av biotin og et annet medikament mot multippel sklerose, for simultan, separat eller sekvensiell (spredt ut over tid) bruk i behandlingen av multippel sklerose.

- 13.** Kombinasjon i henhold til krav 12, hvor nevnte andre medikament mot multippel sklerose er et immunomodulerende eller et immunosuppressivt medikament.

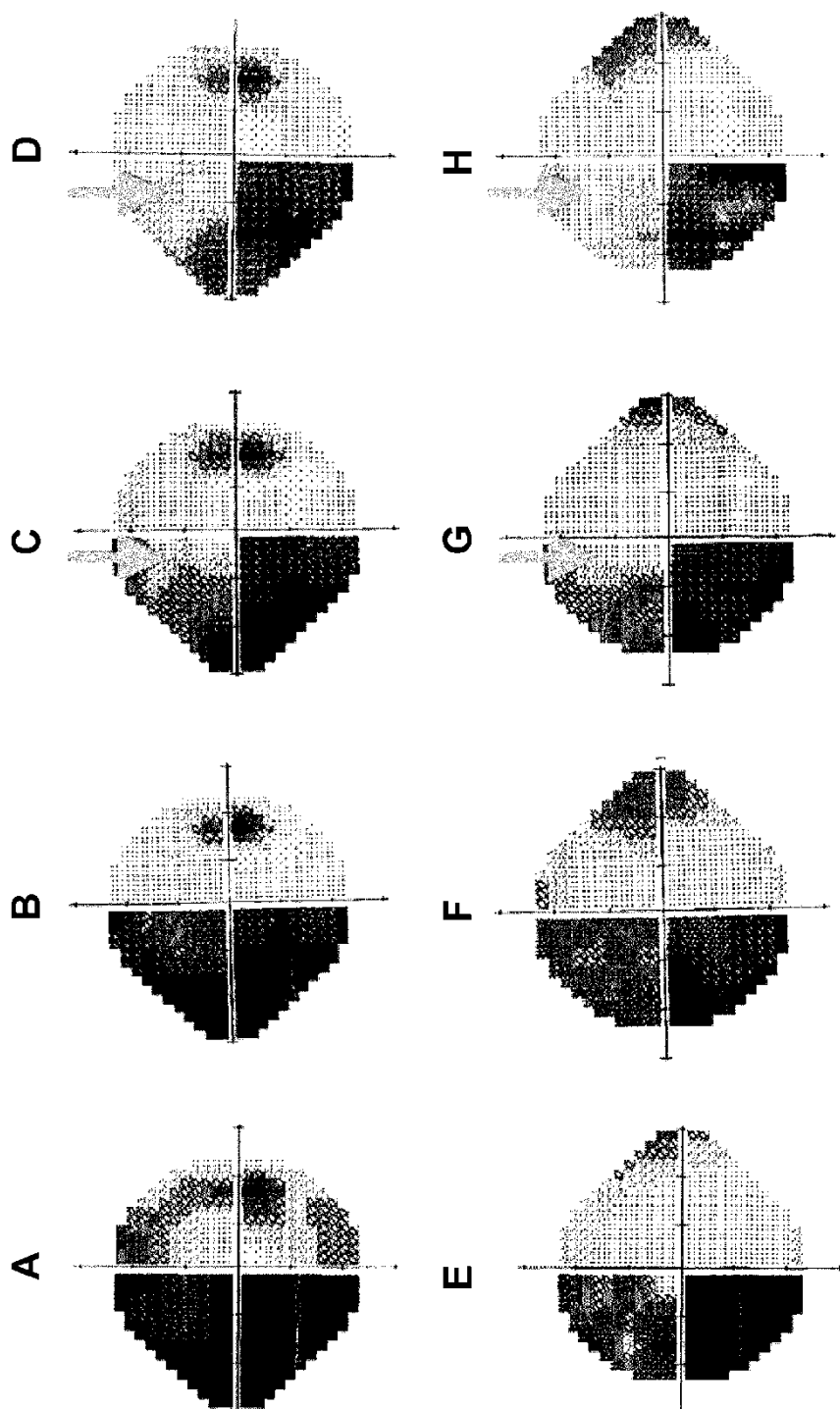


Figure 1