



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.02.04

(21) Номер заявки
201792124

(22) Дата подачи заявки
2016.03.25

(51) Int. Cl. *A61K 31/4188* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) БИОТИН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АМИОТРОФИЧЕСКОГО ЛАТЕРАЛЬНОГО СКЛЕРОЗА

(31) 15305437.4

(32) 2015.03.26

(33) EP

(43) 2018.04.30

(86) PCT/EP2016/056696

(87) WO 2016/151132 2016.09.29

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕДДЭЙ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ (FR)

(72) Изобретатель:
Седель Фредерик (FR)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A-5885976
FR-A1-2905868

DRACHMAN DANIEL B. ET AL.: "Strategy for treating motor neuron diseases using a fusion protein of botulinum toxin binding domain and streptavidin for viral vector access: work in progress", TOXINS, 2, 2872-2889 CODEN: TOXIB7; ISSN:2072-6651, URL:HTTP://WWW.MDPI.COM/2072-6651/2/12/2872/PDF, 2010, XP008177332, DOI: 10.3390/TOXINS2122872, page 2873, paragraph 1, 2

US-A1-2005249823
YANG YANLING ET AL.: "Spinal cord demyelination associated with biotinidase deficiency in 3 Chinese patients", JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY, vol. 22, no. 2, 1 February 2007 (2007-02-01), pages 156-160, XP008126453, ISSN: 0883-0738, DOI:10.1177/0883073807300307, page 157, column 1, paragraph 3 - page 158, column 2, paragraph 3

AYMAN TOURBAH: "Biotin and demyelinating diseases - a new connection?", MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL (MSJ), vol. 88, no. 1, 1 January 2000 (2000-01-01), pages 9-19, XP55275784, BASINGSTOKE, GB, ISSN: 1352-4585, DOI:10.1177/1352458515599077Multiple, page 1, column 1, paragraph 1, page 1, column 2, paragraph 2, 3, page 2, column 1, paragraph 2, 3

LAURE PEYRO SAINT PAUL ET AL.: "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MD1003

(high-dose biotin) in the treatment of progressive multiple sclerosis", EXPERT OPINION ON DRUG METABOLISM & TOXICOLOGY, vol. 12, no. 3, 17 February 2016 (2016-02-17), pages 327-344, XP55275654, GB ISSN: 1742-5255, DOI:10.1517/17425255.2016.1136288, page 339, column 2

GRUNEWALD S. ET AL.: "Biotinidase deficiency: a treatable leukoencephalopathy", NEUROPEDIATRICS, HIPPOKRATES VERLAG, STUTTGART, DE, vol. 35, no. 4, 1 August 2004 (2004-08-01), pages 211-216, XP008176768, ISSN: 0174-304X, page 215, column 1, paragraph 3

SARBANI RAHA ET AL.: "Biotinidase Deficiency Presenting as Recurrent Myelopathy in a 7-Year-Old Boy and a Review of the Literature", PEDIATRIC NEUROLOGY, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 45, no. 4, 9 June 2011 (2011-06-09), pages 261-264, XP028286593, ISSN: 0887-8994, DOI:10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2011.06.010 [retrieved on 2011-07-06], page 263, column 2, paragraph 6, page 264, column 1, paragraph 1

KIRIT PINDOLIA ET AL.: "Neurological deficits in mice with profound biotinidase deficiency are associated with demyelination and axonal degeneration", NEUROBIOLOGY OF DISEASE, BLACKWELL SCIENTIFIC PUBLICATIONS, OXFORD, GB, vol. 47, no. 3, 29 April 2012 (2012-04-29), pages 428-435, XP028399238, ISSN: 0969-9961, DOI:10.1016/J.NBD.2012.04.016 [retrieved on 2012-05-08], page 432, column 2, paragraph 3, 4, page 434, column 2, paragraph 7, 8

AL JUMAH E. S. ET AL.: "Spinal cord demyelination in biotinidase deficiency: A case report", KUWAIT MEDICAL JOURNAL 2012 KUWAIT MEDICAL ASSOCIATION KWT, vol. 44, no. 2, June 2012 (2012-06), pages 135-138, XP8180400, ISSN: 0023-5776, page 137, column 2

BOTTIN L. ET AL.: "Biotinidase deficiency mimicking neuromyelitis optica: Initially exhibiting symptoms in adulthood", MULTIPLE SCLEROSIS 20151001 SAGE PUBLICATIONS LTD GBR, vol. 21, no. 12, 1 October 2015 (2015-10-01), pages 1604-1607, XP8180397, ISSN: 1352-4585, page 1606, column 1, paragraph 1 - paragraph 3, page 1606, column 2, paragraph 3

(57) Изобретение относится к использованию биотина в лечении амиотрофического латерального склероза, а также демиелинизирующих периферических нейропатий и оптиконевромиелита (ОНМ).

Изобретение относится к лечению амиотрофического латерального склероза (АЛС), а также демиелинизирующих нейропатий и оптиконевромиелита (ОНМ).

Болезни мотонейронов (БМН) представляют собой группу неизлечимых неврологических расстройств, вызванных селективной дегенерацией мотонейронов. Амиотрофический латеральный склероз (АЛС), или болезнь Лу-Герига является наиболее репрезентативной БМН среди взрослых с частотой встречаемости 2-3 на 100000/год (Schmitt et al., 2014). Он характеризуется прогрессирующей мышечной слабостью и атрофией, потерей верхних и нижних мотонейронов и смертью в течение 3-5 лет после постановки диагноза.

У большинства пациентов АЛС имеет спорадическое происхождение с неясной этиопатологией. С АЛС ассоциированы несколько мутаций, в частности, в генах, кодирующих супероксиддисмутазу 1 (СОД-1), 43-кДа TAR-ДНК-связывающий белок (TDP-43), белок fused in sarcoma (FUS) и белок chromosome 9 open reading frame 72 (C9ORF72). Поэтому были разработаны несколько моделей на трансгенных мышцах с повышенной экспрессией различных мутантных генов, из них модель СОД1 с повышенной экспрессией мутированной формы гена СОД1 является наиболее изученной в отношении АЛС.

В настоящее время отсутствуют по-настоящему удовлетворительные способы лечения АЛС. Нынешняя клиническая практика для пациентов, страдающих АЛС, включает в себя сочетание проактивной, адьюнктивной и симптоматической терапии. До настоящего времени не было найдено эффективных терапевтических препаратов, которые радикально изменяли бы течение болезни при АЛС, помимо рилузона, предполагаемого блокатора высвобождения глутамата, коррелирующего с небольшой пролонгацией периода выживания, в среднем на 2-3 месяца (Mitsumoto et al., 2014, Lancet Neurol. Nov;13(11) :1127-38).

Как указано в Википедии, рилузол может оказывать больший положительный эффект на выживание у пациентов с бульбарным дебютом. Он также продлевает время до наступления момента необходимости искусственной вентиляции легких. Пациенты, принимающие этот препарат, должны проходить освидетельствование на предмет повреждения печени (наблюдающееся у примерно 10% пациентов, принимающих препарат). Препарат утвержден Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов и рекомендован Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования. Рилузол не способен обратить повреждения, уже нанесенные моторным нейроном. См.http://EN.wikipedia.org/wiki/Amyotrophic_lateral_sclerosis#Management).

Другие лекарства могут использоваться для снижения усталости, облегчения мышечных судорог, обеспечения контроля спастичности и сокращения избыточного выделения слюны и мокроты. Кроме того, лекарства могут помочь пациентам справиться с болью, депрессией, расстройствами сна, затруднением глотания и запорами. Баклофен и диазепам часто выписывают для контроля за спастичностью, вызванной АЛС, а тригексифенидил или амитриптилин могут быть предписаны, когда пациенты с АЛС начинают с трудом глотать собственную слюну.

Однако, как указывалось выше, несмотря на то, что эти лекарства полезны для лечения некоторых симптомов АЛС, они не позволяют остановить или обратить течение болезни.

Биотин (или витамин Н) представляет собой широко распространенный водорастворимый витамин, который, естественным образом встречается во многих пищевых продуктах, таких как субпродукты, яйца и некоторые овощи. У млекопитающих биотин выступает в качестве кофактора четырех метаболических карбоксилаз на нескольких ключевых шагах энергетического метаболизма, включая пируваткарбоксилазу (глюконеогенез), 3-метилкротонил-КоА и пропионил-КоА-карбоксилазы (катаболизм некоторых аминокислот, снабжающих цикл Кребса промежуточными метаболитами), и ацетил-СоА-карбоксилазу (синтез жирных кислот).

Таким образом, механизмом действия биотина может являться повышение эффективности производства энергии (АТФ) в мозге.

WO 2011/124571 описывает использование высоких доз биотина (порядка 100-600 мг/день) в лечении нарушений зрения, в частности, связанных с атрофией зрительного нерва. Следует отметить, что нарушения зрения, фактически описанные в данном приложении, являются симптомами, связанными с конкретным типом лейкоэнцефалопатии, т.е. повреждения белого вещества мозга. В настоящем документе не содержится ни описания, ни предложения того, что биотин может использоваться в лечении АЛС.

WO 2014/016003 описывает использование высоких доз биотина (порядка 100-600 мг/день) в лечении рассеянного склероза (РС), инсульта и X-ассоциированной аденолейкодистрофии (X-АЛД), в частности аденомиелонейропатии (АМН).

WO 2014/177286 предоставляет доказательства того, что биотин полезен в лечении АМН.

В контексте настоящего изобретения предлагается использовать биотин, в частности в высоких дозах, для улучшения состояния пациентов, страдающих АЛС.

Тот факт, что биотин может быть полезен при лечении АЛС и может в конечном итоге лимитировать развитие этого заболевания и даже обратить некоторые симптомы, является особенно инновационным и неожиданным, даже с учетом результатов, полученных при лечении биотином пациентов с РС. Действительно, хотя АЛС и РС являются неврологическими заболеваниями, обладающими многими

сходными чертами, их причины, симптомы и прогнозы очень отличаются.

На сайте <http://www.healthline.com/Health/Multiple-Sclerosis/MS-VS-ALS> указаны следующие некоторые различия между двумя болезнями:

РС может быть классифицирован как аутоиммунное заболевание. Аутоиммунные заболевания обнаруживаются в тех случаях, когда иммунная система атакует нормальные и здоровые части тела, как если бы они были чужеродными и опасными. В случае РС организм принимает миелин, представляющий собой защитную оболочку, покрывающую нервы, за чужеродный агент, и пытается уничтожить его. АЛС не является аутоиммунным заболеванием, и его причина неизвестна.

РС селективно повреждает миелин в рамках процесса демиелинизации, что не позволяет нервам функционировать как раньше. АЛС, с другой стороны, сначала атакует нервы. В случае АЛС процесс демиелинизации начинается позже, после того как нервы начали отмирать. Демиелинизация может быть обнаружена с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Врачи могут использовать результаты МРТ, чтобы отличать эти два состояния.

По данным Национального института неврологических расстройств и инсульта, в конечном счете все лица с АЛС будут не в состоянии ходить, стоять или перемещаться без помощи. Они также могут испытывать большие трудности с глотанием и жеванием. В конечном счете АЛС является смертельным заболеванием. Прогноз в случае с РС не столь ясен. Симптомы РС могут появляться и исчезать в зависимости от типа РС. Пациент может испытывать обострение, после чего симптомы исчезают на несколько дней, недель и даже лет. Течение РС различается от пациента к пациенту. Однако развитие этой болезни занимает гораздо более длительное время, чем в случае АЛС, и она редко приводит к смерти.

В целом, развитие, лечение и прогноз для АЛС и РС сильно различаются.

Таким образом, изобретение относится к биотину для его применения в лечении амиотрофического латерального склероза.

Также субъектами изобретения являются композиции, содержащие биотин для его применения в лечении амиотрофического латерального склероза, а также использование биотина для производства или изготовления лекарства, предназначенного для лечения амиотрофического латерального склероза. Таким образом, идея изобретения делает возможным внедрение способов лечения, включающих введение биотина пациентам, страдающим от амиотрофического латерального склероза. Таким образом, изобретение также относится к способу лечения пациента, страдающего от амиотрофического латерального склероза, включающему в себя этап введения биотина указанному пациенту. Ниже приводятся примеры дозировки биотина и режима лечения.

Биотин может использоваться отдельно или в сочетании с другим веществом, используемым в лечении амиотрофического латерального склероза (или его симптомов, поскольку, как это было указано выше, в настоящее время отсутствует лечение, ведущее к улучшению состояния пациента), причем данное вещество, например рилузол, баклофен, диазепам, тригексифенидил или амитриптилин, вводится для облегчения состояния пациента с амиотрофическим латеральным склерозом.

Таким образом, изобретение относится также к композиции, содержащей биотин и, кроме того, дополнительное лекарственное средство против амиотрофического латерального склероза, для одновременного, раздельного или последовательного (распределенного во времени) использования при лечении амиотрофического латерального склероза.

Изобретение также описывает и относится к способу лечения пациента, страдающего амиотрофическим латеральным склерозом, включающему этапы введения указанному пациенту биотина и необязательно (но предпочтительно) другого лекарственного средства, полезного для облегчения состояния пациента в отношении симптомов амиотрофического латерального склероза.

Биотин может, в частности, использоваться для стабилизации слабости конечностей и/или проглатывания, а также некоторой коррекции мышечной атрофии в нижних конечностях, в частности, проявляющейся в форме повышения переносимости физической нагрузки при физиотерапии.

Лечение биотином может также привести к увеличению веса пациента и/или может быть использовано для улучшения дыхательных способностей пациента.

Биотин в больших дозах может также использоваться в лечении других болезней, в частности демиелинизирующих нейропатий, в частности периферических нейропатий.

Таким образом, изобретение относится также к биотину для его применения в лечении демиелинизирующей нейропатии, в частности, периферической нейропатии.

Также предметами изобретения являются композиции, содержащие биотин для его применения в лечении демиелинизирующей нейропатии, в частности периферической нейропатии, а также использование биотина для производства (изготовления) лекарственного средства, предназначенного для лечения демиелинизирующей нейропатии, в частности периферической нейропатии. Таким образом, идея изобретения делает возможным внедрение способов лечения, включающих введение биотина пациентам, страдающим от демиелинизирующей нейропатии, в частности периферической нейропатии. Таким образом, изобретение также относится к способу лечения пациента, страдающего от демиелинизирующей нейропатии, в частности, периферической нейропатии, включающему в себя этап введения биотина указанному пациенту. Примеры дозировки биотина и режима лечения приводятся ниже.

Биотин может использоваться отдельно или в сочетании с другим веществом, используемым в лечении демиелинизирующей нейропатии (или ее симптомов), причем данное вещество или лечебное воздействие вводится для облегчения состояния пациента с демиелинизирующей нейропатией.

Следовательно, изобретение относится также к композиции, содержащей биотин и, кроме того, дополнительное лекарственное средство против демиелинизирующей нейропатии для одновременного, раздельного или последовательного (распределенного во времени) использования в лечении демиелинизирующей нейропатии.

Изобретение также описывает и относится к способу лечения пациента, страдающего демиелинизирующей нейропатией, включающему этапы введения указанному пациенту биотина и необязательно (но предпочтительно) другого лекарственного средства, полезного для облегчения состояния пациента в отношении симптомов демиелинизирующей нейропатии.

Подобные другие вещества, медикаменты или лекарства более подробно описаны ниже.

Такая демиелинизирующая нейропатия может представлять собой хроническую воспалительную демиелинизирующую полирадикулонейропатию.

В частности, такая демиелинизирующая нейропатия может представлять собой типичную хроническую воспалительную демиелинизирующую полирадикулонейропатию.

Альтернативно, такая демиелинизирующая нейропатия может представлять собой атипичную хроническую воспалительную демиелинизирующую полирадикулонейропатию.

Такая демиелинизирующая нейропатия может представлять собой демиелинизирующую нейропатию, связанную с моноклональной гаммапатией иммуноглобулина М и антителами против миелин-ассоциированного гликопротеина (МАГ).

Такая демиелинизирующая нейропатия может представлять собой болезнь Шарко-Мари-Тута типа 1А (ШМТ).

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия (ХВДП)

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия (ХВДП) представляет собой болезнь, поражающую периферические нервы и вызываемую демиелинизацией.

ХВДП является редкой болезнью. Различные эпидемиологические исследования показывают, что уровень распространения может варьироваться от 1,24/100000 до 8,9/100000. Из-за неоднозначности диагностики ХВДП актуальный уровень распространения болезни может быть недооценен или переоценен. Этиология ХВДП неизвестна, несмотря на то, что редкие случаи могут быть ассоциированы с различными состояниями, такими как сахарный диабет, саркоидоз, диссеминированная красная волчанка, идиопатическая моноклональная гаммапатия.

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) представляет собой иммунную нейропатию. Современные диагностические критерии основываются главным образом на клинических и физиологических параметрах, которые могут помочь отличить ХВДП от других заболеваний, включая хроническую идиопатическую аксональную полинейропатию, диабетическую полинейропатию и амиотрофический латеральный склероз. Последние рекомендации Европейской Федерации неврологических обществ позволяют проводить различие между определенными, вероятными и возможными диагнозами ХВДП, основанными на клинических диагностических критериях типичной и атипичной ХВДП (J. Peripher Nerv Syst. 2010 Mar; 15(1):1-9). Типичная ХВДП характеризуется хронически прогрессирующей, развивающейся ступенчато, или рецидивирующей симметричной проксимальной или дистальной слабостью и сенсорными дисфункциями всех конечностей, которые развиваются по меньшей мере в течение двух месяцев; могут быть затронуты черепные нервы; и отсутствием или ослаблением сухожильного рефлекса во всех конечностях.

В случае атипичной ХВДП могут иметь место нормальные сухожильные рефлексы в незатронутых конечностях, приводя к преимущественно дистальным (дистальная приобретенная демиелинизирующая симметричная, ДПМС), или асимметричным [многоочаговая приобретенная демиелинизирующая сенсорная и моторная нейропатия (МПДСиМ), синдром Льюиса-Самнера] или очаговая (например, с участием плечевого или пояснично-крестцового сплетения или одного или нескольких периферических нервов в одной верхней или нижней конечности); или чисто моторным; или чисто сенсорным (включая хроническую иммунную сенсорную полирадикулонейропатию, поражающую центральный отросток первичного сенсорного нейрона) неврологическим расстройством.

Развитие во времени может характеризоваться подострым дебютом или острым дебютом, возвратно-ремиттирующим развитием или прогрессирующим развитием. Долгосрочный прогноз для пациентов с ХВДП не слишком хорош, так как по прошествии пяти лет 39% пациентов по-прежнему нуждаются в иммунной терапии, а 13% имеют тяжелые нарушения (Kuwabara 2006, J. Neurol Neurosurg Psychiatry. Jan; 77(1):66-70). Прогноз ХВДП ассоциирован с потерей аксонов, являющейся вторичной по отношению к воспалительной демиелинизацией (Hughes et al., 2006, J. Peripher Nerv Syst. Mar; 11(1): 30-46).

Различные механизмы могут играть роль в ХВДП, в том числе присутствие аутоантител, медиаторов воспаления (фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-1, матриксных металлопротеиназ-2 и -9, фракций комплемента, хемокинов), пролиферацию лимфоцитов, изменение соотношения Fcγ RII/Fcγ RIII на макрофагах. Какими бы ни были задействованные механизмы, последствия включают в себя измене-

ние возбудимости нервов ввиду демиелинизации, уменьшение активности Na^+/K^+ АТФазного насоса, интрааксональное накопление Na^+ , связанное с нарушениями снабжения энергией, приводящей к аксональной дегенерации при воспалительных демиелинизирующих процессах (Stys and Waxman, 1994, Muscle Nerve. Sep; 17(9): 969-74; Bechtold and Smith, 2005, J Neurol Sci. Jun 15; 233(1-2): 27-35).

Кортикостероиды, плазмаферез и внутривенные (IV) иммуноглобулины (IVIg) продемонстрировали эффективность в контролируемых испытаниях. Таким образом, эти соединения могут использоваться в сочетании с биотином. Выбор терапии зависит от ряда факторов, в том числе от степени тяжести заболеваний, сопутствующих болезней, профиля побочных эффектов, потенциальных взаимодействий с лекарственными средствами, венозного доступа, рисков, связанных с возрастом, и стоимости лечения. Кортикостероиды рассматриваются как вариант препаратов первой линии или второй линии и используются в лечении ХВДП в течение длительного времени. Обычно терапия инициируется дозой 1 мг/кг с постепенным снижением дозы после нескольких месяцев в соответствии с клинической реакцией. IVIg широко используются при лечении ХВДП. Лечение внутривенными иммуноглобулинами (IVIg) может обеспечить значительный положительный клинический эффект более чем у 60% ХВДП пациентов (Vermeulen et al., 1993, J Neurol Neurosurg Psychiatry. Jan; 56(1):36-9; Hahn et al., 1996, Brain. Aug; 119(Pt4): 1067-77; Mendell et al., 2001, Neurology. Feb 27; 56(4): 445-9). Клинические улучшения часто происходят в течение нескольких дней после инфузии IVIg. Однако такое улучшение обычно длится лишь несколько недель, и для поддержания терапевтического эффекта требуются периодические инфузии IVIg. Наконец, долгосрочное воздействие IVIg в течение более шести месяцев не было испытано (испытания ICE (Merkies et al., Neurology. Apr 14; 72(15): 1337-44)). Кроме того, отсутствуют данные о предотвращении аксональной дегенерации при этих вариантах лечения.

Демиелинизирующая нейропатия, связанная с моноклональной гаммапатией иммуноглобулина М (IqM) и антителами против миелин-ассоциированного гликопротеина (МАГ)

Полинейропатия, связанная с моноклональной гаммапатией IgM и антителами против миелин-связанного гликопротеина (МАГ), относится к группе хронических демиелинизирующих полинейропатий. Она представляет собой хроническую прогрессирующую болезнь, приводящую к функциональным расстройствам и инвалидности различной степени.

Большинство пациентов имеют симметричную сенсомоторную полинейропатию, сенсорную атаксию, болезненную парестезию и тремор верхних конечностей. У некоторых пациентов болезнь может развиваться медленно в течение многих лет, в то время как у других развиваются значительные нарушения в основном из-за дизестезии и атаксии; таким образом, существует необходимость в разработке эффективных методов лечения.

Этиологическая роль белка IgM в полинейропатии иллюстрируется наличием циркулирующих анти-МАГ антител или других антител, направленных на миелиновую оболочку периферических нервов, приводящих к разрастанию миелиновой оболочки. Встречаются пациенты с удивительным иммунохимическим профилем, свидетельствующем о возможном аутоиммунном механизме: моноклональный IgM распознает углеводный эпитоп МАГ, присутствующий также на других гликоконъюгатах, участвующих в адгезии клеток, в том числе на гликопротеине Р₀ миелина, периферическом белке миелина, сульфатированных сфинголипидах и других родственных гликолипидах. Исследование нервов показывает расширение пластинок миелина.

В отношении наилучшей стратегии лечения консенсуса нет, так же как и не были определены сроки начала лечения в случае анти-МАГ-нейропатии. Иммунотерапия и химиотерапия могут действовать посредством прямого подавления или элиминации клона В-клеток или подавления воспалительных каскадов (article endoxan et cortisone). Большинство пилотных исследований или рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) IgM-антиМАГ демиелинизирующей нейропатии не дают достаточных оснований для рекомендации какой-либо конкретной иммунотерапии. Ритуксимаб считается многообещающим, но, по-видимому, в реальности этот препарат не привел к улучшению состояния пациентов в контролируемом испытании (Broglia, and Lauria (2005). Muscle & Nerve, 32(3), 378-379; Leger et al., Neurology. 2013 Jun 11; 80(24): 2217-2225). Однако его можно было бы использовать в сочетании с биотином в контексте настоящего изобретения.

Нейропатия Шарко-Мари-Тута типа 1А (1А (ШМТ1А))

Болезнь Шарко-Мари-Тута типа 1А (ШМТ1А) относится к группе наследственных, прогрессирующих, хронических сенсорных и моторных периферических нейропатий, известных как болезнь Шарко-Мари-Тута (ШМТ) или "наследственная моторно-сенсорная нейропатия" (НМСН). На ШМТ1А приходится 50% пациентов с ШМТ, причем уровень распространенности составляет 1 из 5000. ШМТ1А представляет собой аутосомное доминантное заболевание, вызванное в подавляющем большинстве случаев дупликацией хромосомного участка 17p11.2 длиной 1,4 тысяч пар оснований, содержащего ген PMP22.

Типичные клинические признаки ШМТ1А включают слабость ступней и нижней части ног, а также деформацию ступней (чаще всего полая стопа), что, по-видимому, объясняется слабостью небольших внутренних мышц стопы. Позднее в результате этого заболевания в руках может развиться слабость и атрофия мышц, что приводит к затруднениям тонких механических навыков. Тяжесть симптомов сильно

разнится от одного пациента к другому, даже среди пораженных членов одной и той же семьи.

PMP22 кодирует трансмембранный периферический миелиновый белок. Дупликация гена PMP22 приводит к его повышенной экспрессии и аномальной дифференциации шванновских клеток. Последствиями являются гомогенное и диффузное замедление проведения нервных импульсов и демиелинизация, что в конечном итоге приводит к потере аксонов и истощению мышц.

В настоящее время нет утвержденного лечения ШМТ1А. Поддерживающая терапия в основном касается симптомов болезни, таких как нейропатическая боль, слабость и деформация конечностей. К ней относятся лечение боли (противовоспалительные препараты/анальгетики, антидепрессанты или антиконвульсанты для борьбы с нейропатической болью), физиотерапия (тренировка мышечной силы), трудовая терапия, ортопедические устройства (включая корсеты и обувь с высоким берцем) и ортопедическая хирургия. Однако эти методы лечения недостаточны для остановки ухудшения моторной функции и усугубления нарушений. Было показано, что аскорбиновая кислота (АК) содействует миелинизации *in vitro* и, возможно, уменьшает экспрессию PMP22. Вслед за этим были опубликованы шесть клинических испытаний, оценивающих эффективность и переносимость 1- или 2-летнего лечения АК, однако ни в одном из них какого-либо положительного клинического эффекта не наблюдалось. Кроме того, были опубликованы результаты, полученные с помощью двойного слепого, рандомизированного плацебо-контролируемого исследования фазы 2 с ранжированием доз в отношении PXT3003 (низкодозового сочетания трех уже утвержденных соединений: (RS)-баклофена, налтрексона гидрохлорида и D-сорбитола) (Attarian et al., Orphanet J Rare Dis. 2014 Dec. 18;9:199). Это испытание подтвердило потенциально хороший уровень безопасности и переносимости PXT3003. Самая высокая доза показала предварительные, но непротиворечивые свидетельства эффективности, с небольшим положительным клиническим эффектом для этих взрослых пациентов.

В частности, биотин может использоваться для улучшения способности пациентов к ходьбе.

Другой демиелинизирующей нейропатией, в лечении которой может использоваться биотин, является "острая воспалительная демиелинизирующая нейропатия", более известная как синдром Гийена-Барре, которая может повреждать моторные, сенсорные и автономные нервные волокна.

Способы лечения этой болезни включают плазмаферез, фильтрацию антител из кровеносной системы или введение внутривенных иммуноглобулинов (IVIg) для нейтрализации вредоносных антител и воспаления, вызывающих болезнь, а также потенциально использование болеутоляющих, поскольку боль часто наблюдается у людей с синдромом Гийена-Барре. Использование биотина представляет особый интерес после острой фазы, когда осуществляется реабилитация пациента в целях улучшения повседневной деятельности (ПД). Биотин может, в частности, помочь восстановить некоторые функциональные способности или ускорить такое функциональное восстановление. Таким образом, биотин может способствовать обращению инвалидности, наблюдаемой после острой фазы.

Изобретение, таким образом, относится также к биотину для его применения в лечении оптиконевромиелита.

Оптиконевромиелит (ОНМ), также известный как болезнь Девика или синдром Девика, является гетерогенным состоянием, проявляющимся в рецидивирующих и одновременных воспалении и демиелинизации зрительного нерва (неврит зрительного нерва) и спинного мозга (миелит), (источник http://EN.wikipedia.org/wiki/Neuromyelitis_optica).

В настоящее время на основе присутствия аутоантител против AQP4 предлагаются по меньшей мере две различные причины. AQP4+ ОНМ в настоящее время считается аутоиммунным заболеванием (аутоиммунной астроцитопатией или аутоиммунной астроцитарной каналопатией), в котором собственная иммунная система человека атакует астроциты зрительных нервов и спинного мозга. Причина AQP4-вариантов неизвестна.

Хотя воспаление может также поражать мозг, повреждения в этом случае отличаются от повреждений, наблюдаемых в сходном состоянии рассеянного склероза. Повреждения спинного мозга ведут к различной степени слабости или параличу ног или рук, потере чувствительности (включая слепоту) и/или дисфункции мочевого пузыря и кишечника.

Болезнь Девика является редким заболеванием, сходным с рассеянным склерозом по нескольким признакам, но не является вариантом рассеянного склероза (Barnett and Sutton, 2012, *Curr Opin Neurol.* Jun; 25(3):215-20) и требует иного курса лечения для достижения оптимальных результатов.

Основными симптомами болезни Девика являются потеря зрения и функции спинного мозга. Неврит зрительного нерва может проявляться как визуальное расстройство с пониженной остротой зрения, хотя дефекты поля зрения или утрата цветового зрения могут обнаруживаться до формальной утраты остроты зрения или отдельно от нее. Дисфункция спинного мозга может привести к слабости мышц, уменьшению чувствительности или потере контроля над мочевым пузырем и кишечником. Типичный пациент имеет острую и тяжелую спастическую слабость ног (парапарез) или всех четырех конечностей (квадрипарез) с сенсорными признаками, которые часто сопровождаются потерей контроля над деятельностью мочевого пузыря.

Клиника Мэйо предложила пересмотренный набор критериев диагностики заболевания Девика в 2006 году. Новые руководящие принципы требуют наличия двух абсолютных критериев и не менее двух

из трех вспомогательных критериев.

Абсолютные критерии:

Неврит зрительного нерва и острый миелит.

Вспомогательные критерии:

МРТ мозга не соответствует критериям для РС в дебюте болезни, МРТ позвоночника с непрерывной аномалией T2-взвешенного сигнала, распространяющейся на три или более позвоночных сегмента, что свидетельствует об относительно больших повреждениях спинного мозга, ОНМ-IgG-положительный статус (Тест ОНМ-IgG проверяет наличие антител против антигена аквапорина-4).

В настоящее время болезнь Девика неизлечима, но можно воздействовать на ее симптомы. Некоторые пациенты восстанавливаются, но многие из них остаются с нарушениями зрения и конечностей, которые могут быть тяжелыми. Обострения лечат с помощью коротких курсов высоких доз внутривенных кортикостероидов, например метилпреднизолона IV. Плазмаферез может быть эффективен в случае, когда обострение прогрессирует или не реагирует на лечение кортикостероидами.

Ни в одном контролируемом испытании не установлена эффективность лечения, предотвращающего обострения. Многие врачи согласны с тем, что для снижения частоты и тяжести обострений требуется долгосрочная иммуносуппрессия, в то время как другие утверждают прямо противоположное. Широко используемые методы лечения иммуносуппрессантами включают в себя азатиоприн (Имуран) в сочетании с преднизолоном, микофенолата мофетил в сочетании с преднизолоном, ритуксимаб, митоксантрон, внутривенные иммуноглобулины (IVIg) и циклофосфамид. Моноклональное антитело ритуксимаб в настоящее время исследуется. В 2007 г. было обнаружено, что болезнь Девика восприимчива к глатирамера ацетату и низким дозам кортикостероидов. Эти методы лечения могут использоваться в сочетании с биотином.

Биотин может быть использован, в частности, для повышения остроты зрения пациентов и/или силы конечностей пациента. Таким образом, биотин можно использовать для улучшения способности к ходьбе у пациентов.

Дополнительно, предметами изобретения являются композиции, содержащие биотин, для их применения в лечении оптиконевромиелита, а также использование биотина для производства лекарственного средства, предназначенного для лечения оптиконевромиелита. Таким образом, идея изобретения делает возможным внедрение способов лечения, включающих введение биотина пациентам, страдающим оптиконевромиелитом. Таким образом, изобретение также относится к способу лечения пациента, страдающего оптиконевромиелитом, включающему в себя этап введения биотина указанному пациенту. Ниже приводятся примеры дозировки биотина и режима лечения.

Биотин может использоваться отдельно или в сочетании с другим веществом, используемым в лечении оптиконевромиелита (или его симптомов), причем данное вещество или лечебное воздействие вводится для облегчения состояния пациента с оптиконевромиелитом.

Таким образом, изобретение относится также к композиции, содержащей биотин и, кроме того, дополнительное лекарственное средство против оптиконевромиелита, для одновременного, раздельного или последовательного (распределенного во времени) применения при лечении оптиконевромиелита.

Изобретение также описывает и относится к способу лечения пациента, страдающего оптиконевромиелитом, включающему этапы введения указанному пациенту биотина и, необязательно, другого лекарственного средства, полезного для облегчения состояния пациента в отношении симптомов оптиконевромиелита.

Подобные другие вещества, медикаменты или лекарства более подробно описаны выше или ниже.

Для лечения вышеуказанных болезней биотин может использоваться следующим образом.

Биотин предпочтительно вводится в терапевтически эффективном количестве, которое, как правило, представляет собой высокую дозу, т.е. по меньшей мере, или примерно, или ровно 50 мг/день. Даже если максимальная доза в действительности не предусмотрена, последняя, как правило, не должна превышать 500, 600 или 700 мг/день. Это позволяет наблюдать улучшение состояния пациента и/или остановку или замедление ухудшения состояния пациента.

Таким образом врач может определить дозу в зависимости от веса пациента. В частности, пациенту вводится доза, по меньшей мере равная 1 мг/кг/день, предпочтительно 3 мг/кг/день, предпочтительно 5 мг/кг/день или по меньшей мере равная 7,5 мг/кг/день, или даже примерно 10 мг/кг/день.

Таким образом, пациентам вводится от 50 до 700 мг биотина в день, как правило, от 50 до 500 мг/день, или от 50 до 600 мг/день, более предпочтительно от 100 до 300 мг/день, как правило, примерно 300 мг/день. Таким образом, можно вводить по меньшей мере, или примерно, или ровно 50 мг/день, более предпочтительно по меньшей мере, или примерно, или ровно 100 мг/день, или по меньшей мере, или примерно, или ровно 150 мг/день, или даже по меньшей мере, или примерно, или ровно 200 мг/день, или по меньшей мере, или примерно, или ровно 250 мг/день, или по меньшей мере, или примерно, или ровно 300 мг/день.

В одном конкретном варианте осуществления, который является предпочтительным (в частности, ввиду удобства применения пациентом), биотин находится в форме, пригодной для орального введения. Таким образом, это включает в себя композицию для орального введения, которая содержит по меньшей мере 20 мг, предпочтительно по меньшей мере, или примерно, или ровно 40 мг биотина, или даже по

меньшей мере, или примерно, или ровно 50 мг, по меньшей мере 7, или примерно, или ровно 5 мг, по меньшей мере, или примерно, или ровно 100 мг, по меньшей мере, или примерно, или ровно 150 мг или по меньшей мере, или примерно, или ровно 250 мг биотина. Эта композиция является предпочтительной для фармацевтического применения и поэтому является лекарственным средством. Следует понимать, что каждая единичная доза этой композиции содержит по меньшей мере, или примерно, или ровно 20 мг, предпочтительно по меньшей мере, или примерно, или ровно 40 мг, или даже по меньшей мере, или примерно, или ровно 50 мг, по меньшей мере, или примерно, или ровно 100 мг, по меньшей мере, или примерно, или ровно 150 мг или по меньшей мере, или примерно, или ровно 250 мг биотина в качестве активного ингредиента.

Общая доза биотина может быть введена за один прием в день, либо за несколько приемов в день. В частности, биотин может быть принят за два-три приема в день. Предпочтительно, чтобы прием биотина осуществлялся во время, близкое к приему пищи, и чтобы количество биотина было, по существу, одинаково при каждом приеме.

Следует отметить, что описываемые здесь болезни являются хроническими заболеваниями, которые со временем ухудшаются. Поэтому предпочтительно, чтобы лечение биотином было долговременным, чтобы быть наиболее эффективным и стабилизировать любые улучшения, которые оно вызывает. Следовательно, предпочтительно, чтобы указанное лечение биотином имело продолжительность не менее 3 месяцев. Кроме того, предпочтительно, чтобы указанное лечение биотином имело продолжительность не менее 6 месяцев. Как отмечалось, такое лечение может быть продлено на возможно более долгий срок, чтобы усилить улучшения, вызванные биотином и стабилизировать терапевтические эффекты. В частности, указанное лечение биотином имеет продолжительность не менее одного года. Для лечения нет предусмотренного срока, и ожидается, что пациент будет принимать биотин все время, пока он будет необходим и будет улучшать или стабилизировать состояние пациента.

В одном конкретном варианте осуществления эта композиция для орального введения содержит биотин как единственный активный ингредиент, а также эксципиенты без какого-либо другого активного ингредиента.

Термин "эксципиент" следует понимать как любое соединение, являющееся частью состава, которое предназначено для осуществления простой поддержки, т.е. для которого не предполагается биологической активности.

Эта композиция может быть в любой форме, известной на существующем уровне техники. В частности, она находится в форме желатиновых капсул, таблеток (при необходимости с пленочным покрытием), пилюль или таблеток для рассасывания. В другом варианте осуществления она находится в форме сиропа. Указанный сироп содержит количество, в котором содержится по меньшей мере, или примерно, или ровно 20 мг, предпочтительно по меньшей мере, или примерно, или ровно 40 мг, или даже по меньшей мере, или примерно, или ровно 50 мг, по меньшей мере, или примерно, или ровно 75 мг, или по меньшей мере, или примерно, или ровно 100 мг биотина на единицу дозы. Концентрация биотина в этом сиропе зависит от единичной дозы, которую желательнее дать пациенту.

Эксципиенты, которые могут быть использованы квалифицированными специалистами в данной области техники, хорошо известны на существующем уровне техники. Так, могут быть использованы тальк (E553b), микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, манноза, крахмал (в частности, кукурузный крахмал), магния стеарат (E572) и стеариновая кислота (E570). Этот список не является исчерпывающим.

В случае, если эта композиция готовится в форме желатиновых капсул, предпочтительным эксципиентом является микрокристаллическая целлюлоза.

В случае, если композиция находится в форме таблетки с пленочным покрытием, указанное покрытие может быть сформировано из любого вещества, известного на существующем уровне техники, например из гипромеллозы (E464), этилцеллюлозы, макрогола, талька (E553b) диоксида титана (E171) или оксида железа (E172).

Активный ингредиент может быть также окрашен (любым допустимым красителем, таким как кошениль), что позволяет удостовериться, что биотин хорошо распределен в объеме эксципиента.

Форма с медленным (или с медленным пролонгированным) высвобождением может также быть предусмотрена, учитывая короткое время полужизни биотина в плазме (примерно 2 ч).

Указанные композиции с медленным высвобождением известны на существующем уровне техники и описаны, в частности, в WO 2011/077239. В частности, указанные композиции с медленным высвобождением могут включать в себя матрицу с медленным высвобождением, содержащую биотин в отдельности или вместе с одним или несколькими активными ингредиентами.

В конкретном варианте осуществления композиция с медленным высвобождением включает в себя матрицу, допускающую немедленное высвобождение, причем указанная матрица содержит биотин в отдельности или вместе с одним или несколькими другими активными ингредиентами, а медленное высвобождение достигается путем модификации матрицы или покрытия.

Таким образом, композиция с медленным высвобождением может обеспечить немедленное высвобождение, а также иное (медленное) высвобождение биотина.

В определенном варианте осуществления медленное высвобождение может быть достигнуто с по-

мощью системы высвобождения, работающей за счет осмоса.

В другом варианте осуществления композиция с медленным высвобождением включает ядро, содержащее биотин, необязательно, один или несколько активных ингредиентов и, необязательно, фармацевтический(ие) эксципиент(ы), и один или несколько внешних слоев, причем внешние слои состоят из одного или нескольких агентов медленного высвобождения.

В другом аспекте биотин может находиться в форме, позволяющей осуществлять введение путем инъекции: это подразумевает инъекруемую композицию, содержащую по меньшей мере, или примерно, или ровно 20 мг, предпочтительно по меньшей мере, или примерно, или ровно 40 мг, или даже по меньшей мере, или примерно, или ровно 50 мг, по меньшей мере, или примерно, или ровно 75 мг, по меньшей мере, или примерно, или ровно 100 мг, по меньшей мере, или примерно, или ровно 150 мг или по меньшей мере, или примерно, или ровно 250 мг биотина на единицу дозы.

Эта инъекруемая композиция может находиться в форме флакона, содержащего биотин, а также приемлемые эксципиенты. Концентрация биотина корректируется в соответствии с предполагаемым объемом флакона. Можно использовать некоторые эксципиенты, улучшающие растворимость биотина.

Эксципиенты, которые могут быть использованы для производства инъекруемых композиций, хорошо известны на существующем уровне техники. В частности, можно упомянуть натрия фосфат, натрия гидрокарбонат (E550i), метилпарагидроксибензоат (E218) и пропилпарагидроксибензоат (E216), которые можно использовать в сочетании друг с другом в пропорции, которые могут быть определены специалистами в данной области техники. Используемая вода представляет собой воду для инъекций. Инъекция предпочтительно производится внутримышечно. Она также может осуществляться внутривенно.

Примеры

Пример 1. Лечение АЛС

Пациенту, страдающему АЛС, давали высокие дозы биотина (100 мг три раза в день) и показали некоторую стабилизацию его нарушений.

У этого 47-летнего мужчины в феврале 2013 г. начали наблюдаться симптомы АЛС в виде трудностями с речью, в частности в виде медленной и невнятной речи. В течение нескольких месяцев речь сильно ухудшалась, а затем летом 2013 г. пациент начал испытывать слабость нижней конечности, а также некоторую боль в нижней части спины, иногда иррадиирующую в ноги. Анализ электромиограммы свидетельствовал о диффузных нейрогенных изменениях фибрилляционного потенциала. Были зарегистрированы фасцикуляции. Биопсия правого квадрицепса (ноябрь 2013 г.), привела к заключению о "нейрогенной атрофии" на момент отчета. КК (креатин киназа) периодически повышалась до уровня примерно 350-500. Результаты других внешних испытаний были отрицательными: серологический тест на болезнь лайма, тесты на антитела к ВИЧ, экстрагируемые ядерные антигены, антитела к ацетилхолиновому рецептору, антитела к MuSK, антитела к ганглиозидам GM1, генный тест на миотоническую дистрофию типа 2: отрицательно. Асиалоганглиозид GM1: чуть выше верхнего предела норма. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография:

отрицательно на момент отчета. МРТ мозга с контрастом:

отрицательно на момент отчета. МРТ поясничного отдела позвоночника: отрицательно на момент отчета. Генный тест на болезнь Кеннеди дал отрицательный результат.

Состояние пациента продолжало ухудшаться, и развилось респираторное расстройство, требующее трахеостомии и механической вентиляции в течение 2015 г. В дополнение к слабости у него наблюдались множественные фасцикуляции в 4-х конечностях, которые на этом этапе прекратились. При обследовании в сентябре 2015 г. он имел в руках 2/5 моторной силы (слабее на правой стороне) и 3+/5 в предплечьях и кистях. В его нижних конечностях: квадрицепсы 2/5, подвздошно-поясничные мышцы 0/5, передние большеберцовые и икроножные мышцы от 2/5 до 1/5 билатерально. Его рефлексы были гиперактивными в верхних конечностях, но отсутствовали в нижних конечностях с отрицательным симптомом Бабинского.

Лечение биотином 100 мг три раза в день было начато 11 сентября 2015. На тот момент другие лекарства включали глутатион, азитромицин, лароскорбин, эутирокс, мукосолван, пробиотики, триптизол (амитриптилин) 40 мг, золофт 50 мг, доксикцилин 200 мг, зипрекса 7.5 мг, омега 3, витамин Е 500 мг и рилузол 50 мг. Прием всех этих лекарств был начат не менее чем за шесть месяцев до этого.

Невролог, семья и пациент заметили стабилизацию слабости конечности и глотания после 3 и 6 месяцев с небольшим положительным эффектом: было отмечено небольшое улучшение мышечной атрофии в нижних конечностях и увеличение переносимости физической нагрузки при физиотерапии. Вес тела пациента несколько возрос. Дыхательные способности, по-видимому, несколько улучшились: пациент мог отключать аппарат искусственной вентиляции на один час в день после трех месяцев лечения, а затем на 4 ч в день после 6 месяцев лечения. Примечательно, что пациент зависел от аппарата искусственной вентиляции 24 ч в сутки в начале лечения, поэтому прогрессирующее сокращение потребности в механической вентиляции может рассматриваться как значительное увеличение силы дыхательных мышц.

Пример 2. Исследования АЛС на животных

Трансгенные мыши SOD1 (G93A) представляют собой подходящую модель для выполнения сле-

дующего эксплоративного исследования.

У мыши развивается заболевание, сходное с АЛС (потеря веса, прогрессирующий паралич).

Заболевание начинается быстрее (110 дней против 8,5/9 месяцев) и развивается быстрее (смерть наступает за 5,5 месяцев против 14 месяцев), чем в других SOD-моделях.

Когорты являются очень однородными с точки зрения прогрессирования болезни.

Предлагаемая экспериментальная проверка концепции:

Эффект биотина оценивается на SOD1(G93A)-мышцах в отношении клинической эффективности с точки зрения увеличения мышечной силы и повышения веса тела.

"Клиническая" оценка:

10 трансгенных SOD(G93A)-мышей

2 группы из 5 мышей: без воздействия и с введением биотина (специализированная диета)

Используемая доза составляет около 30 мг/кг/день, что эквивалентно человеческой дозе от 5 до 10 мг/кг/день

Биотин смешан с сухой пищей

"Клинический" осмотр: сначала один или два раза в неделю, затем один раз в день

вес

тест на захват (мышечная сила)

начало лечения: в максимуме веса (возраст мыши около 110 дней)

В возрасте примерно 150 дней мыши, не получавшие лечения, обычно демонстрируют снижение веса тела на 10% и снижение мышечной силы на 35%.

Лечение продолжается вплоть до смерти животных (примерно 170 дней для мышей, не получавших лечения), чтобы оценить эффект в отношении выживания.

Были выполнены гистопатологические анализы (окрашивание по Нисслю для оценки количества мотонейронов, астроглиоза, микроглиоза, поясничного отдела спинного мозга).

Таким образом, этот пример позволяет оценить воздействие высокодозового лечения биотином с точки зрения улучшения клинической картины и уменьшения смертности моторных нейронов.

Эта линия трансгенных мышей доступна на коммерческой основе (в частности, в Jackson Laboratories <http://jaxmice.jax.org/strain/002726.html>).

Пример 3. Использование биотина в лечении хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии.

Может быть проведено клиническое испытание для определения эффективности и безопасности биотина в больших дозах по отношению к моторной и сенсорной проводимости у пациентов, страдающих демиелинизирующей полинейропатией, на пациентах с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией как на клинической, так и на нейрофизиологической основе генетически доказанным диагнозом Шарко-Мари-Тута типа 1А полинейропатией, связанной с антителами к миелин-ассоциированному гликопротеину.

Критерием включения также является ухудшение электрофизиологических параметров за последние три года.

Основной конечный показатель представляет собой отклонение от базовых значений к 48-й неделе по меньшей мере двух из четырех критериев демиелинизации:

скорость проведения по двигательным нервам,

дистальная латентность,

латентность F-волны,

длина потенциала двигательных нервов.

Восемь нервов оцениваются по этим 4 параметрам. Изменение считается значительным, если последнее значение на 10% лучше по сравнению с базовым значением для 2 из 4 параметров в случае по меньшей мере 3 нервов из 8 исследуемых нервов.

Вторичный конечный показатель представляет собой отклонение от базовых значений к 48-й неделе баллов по шкале ONLS (общая шкала невропатических нарушений), по шкале MRC, INCAT, результатов постурометрии, теста на время прохода 10 м, 6-минутного теста на ходьбу, минимального и максимального периода абсолютной рефрактерности, рефрактерности, супернормальности, временной константы соотношения "сила-продолжительность", реобазы (см. табл. 1).

Вторичные конечные показатели оцениваются по отклонениям от базовых значений вплоть до 48-й недели.

Биотиновые капсулы

Исследуемый препарат состоит из капсул, содержащих 100 мг биотина и эксципиенты (лактозу, магния стеарат, натрия кроскармеллозу, кремния оксид).

Режим дозирования

Режим дозирования составляет 1 капсулу три раза в день (один утром, один в полдень и один вечером) (300 мг/день).

Пример 4. Использование биотина в лечении болезни Шарко-Мари-Тута

Двум пациентам с демиелинизирующей болезнью Шарко-Мари-Тута (ШМТ) давали биотин 300

мг/день.

36-летнему пациенту с ШМТ1а давали высокие дозы биотина (100 мг 3 раза в день). Никакого другого лечения не применялось.

Пациента клинически обследовали, используя 6-минутный тест на ходьбу. После 9 месяцев лечения максимальная пройденная дистанция увеличилась на 100 м.

31-летнему мужчине с ШМТ1Е (редкая форма демиелинизирующей ШМТ, сопровождающаяся потерей слуха) давали высокие дозы биотина (100 мг 3 раза в день). Никаких других препаратов не применялось. Результат 6-минутного теста на ходьбу составлял 396 м в момент начала лечения.

Через 3 месяца результат 6-минутного теста улучшился и составил 515 м.

Через 9 месяцев 6-минутный тест на ходьбу по-прежнему давал улучшенный результат, составляющий 490 м.

Через 12 месяцев 6-минутный тест на ходьбу по-прежнему давал улучшенный результат, составляющий 480 м.

Через 18 месяцев 6-минутный тест на ходьбу по-прежнему давал улучшенный результат, составляющий 483 м.

По прошествии 24 месяцев результат 6-минутного теста дополнительно улучшился и составил 580 м.

Результаты 6-минутного теста на ходьбу у этого пациента явно показали некоторое улучшение по сравнению с показателями до лечения.

Пример 5. Использование биотина в лечении других болезней

Биотин может быть использован в лечении оптиконевромиелита с применением того же режима, который был описан в примерах 1 и 4.

Конечным показателем служили частичное восстановление и улучшение зрения или двигательной силы. Трех пациентам давали лечение, и их обследовали каждые 6 месяцев на предмет остроты зрения (ОЗ) и проводили клинический осмотр, включая измерение двигательной силы. Результаты считались положительными в случае улучшения ОЗ по меньшей мере для 5 букв, сопровождаемого любым улучшением двигательной силы.

Результаты

Пациент 1.

У 46-летнего мужчины был диагностирован оптиконевромиелит. Первый эпизод неврита правого зрительного нерва произошел в 2006 г. За этим последовало обострение в виде тетраплегии в 2009 г. с положительным результатом на анти-ОНМ антитела. На момент начала лечения биотином неврологическое обследование показало: острота зрения 7/10 на левом глазу и на уровне "подсчета пальцев" на правом глазу; мышечная слабость правой верхней конечности при показателе 1/5; слабость нижних конечностей при показателях от 3/5 до 4/5. Пациент не мог ходить. Было начато лечение биотином (100 мг три раза в день). Через три месяца пациент заметил некоторое улучшение движений правой руки; это улучшение было подтверждено через 9 месяцев, и пациент и невролог заметили увеличение силы правой нижней конечности. После 24 месяцев лечения сообщалось, что пациент может ходить с двумя костылями и с помощью физиотерапевта. Острота зрения на правом глазу немного улучшилась до 0,25/10. Лечение очень хорошо переносилось.

Пациент 2.

Этой 41-летней женщине был диагностирован оптиконевромиелит в марте 2013 г. с несколькими эпизодами неврита зрительного нерва, начиная с 1994 г. Было начато лечение биотином (100 мг три раза в день). На тот момент пациенту проводили ежемесячные перфузии циклофосфамида. Острота зрения составляла 0/10 на правом и 9/10 на левом глазу. После 4 месяцев лечения биотином острота зрения составила 1/10 на правом и 6/10 на левом глазу. После 18 месяцев лечения, острота зрения составила 2/10 на правом и 8/10 на левом глазу. Был сделан вывод о том, что лечение биотином улучшило остроту зрения на правом глазу.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение биотина для лечения демиелинизирующей нейропатии, причем указанная демиелинизирующая нейропатия выбрана из группы, состоящей из демиелинизирующей нейропатии, ассоциированной с моноклональной гаммапатией иммуноглобулина М (IgM) и антителами против миелин-ассоциированного гликопротеина (МАГ), типичной хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии, атипичной хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии, болезни Шарко-Мари-Тута типа 1А и синдрома Гийена-Барре.

2. Применение по п.1, где биотин представлен составом, пригодным для орального введения.

3. Применение по п.2, где единичная доза указанной композиции содержит по меньшей мере 20 мг биотина.

4. Применение по п.2, где единичная доза указанной композиции содержит по меньшей мере 50 мг биотина.

5. Применение по любому из пп.2-4, где единичная доза указанной композиции содержит по меньшей мере 100 мг биотина.
6. Применение по любому из пп.1-5, где состав изготовлен в форме желатиновых капсул, таблеток, включая таблетки с пленочным покрытием, таблеток для рассасывания или пилюль.
7. Применение по любому из пп.1-6, где биотин находится в композиции, содержащей биотин и эксципиенты, без какого-либо другого активного ингредиента.
8. Применение по п.7, где эксципиенты выбраны из группы, состоящей из талька, микрокристаллической целлюлозы, лактозы и маннозы.
9. Применение по п.1, где биотин представлен составом, пригодным для введения путем инъекции.
10. Применение по любому из пп.2-8, где биотин находится в композиции с медленным высвобождением.
11. Применение по любому из пп.1-10, причем указанное лечение биотином имеет продолжительность по меньшей мере 3 месяца.
12. Применение по любому из пп.1-11, причем указанное лечение биотином имеет продолжительность по меньшей мере 6 месяцев.
13. Применение по любому из пп.1-12, причем указанное лечение биотином имеет продолжительность по меньшей мере один год.
14. Способ лечения демиелинизирующей нейропатии, где указанная демиелинизирующая нейропатия выбрана из группы, состоящей из демиелинизирующей нейропатии, связанной с моноклональной гаммапатией иммуноглобулина М и антителами против миелин-ассоциированного гликопротеина (МАГ), типичную хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии, атипичной хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии, болезни Шарко-Мари-Тута типа 1А и синдрома Гийена-Барре, включающий введение биотина пациенту, страдающему от демиелинизирующей нейропатии.
15. Способ по п.14, где ежедневное количество биотина, вводимое пациенту, составляет от 50 до 700 мг.
16. Способ по п.14 или 15, где ежедневное количество биотина, вводимое пациенту, составляет по меньшей мере 100 мг.
17. Способ по п.14 или 15, где ежедневное количество биотина, вводимое пациенту, составляет по меньшей мере 150 мг.
18. Способ по п.14 или 15, где ежедневное количество биотина, вводимое пациенту, составляет от 100 до 300 мг.

