



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109908140 A

(43)申请公布日 2019.06.21

(21)申请号 201910026016.2

A61K 9/00(2006.01)

(22)申请日 2013.04.29

A61P 25/00(2006.01)

(30)优先权数据

A61P 37/02(2006.01)

12/57254 2012.07.26 FR

A61P 25/02(2006.01)

13/644,615 2012.10.04 US

A61P 27/02(2006.01)

A61P 11/04(2006.01)

(62)分案原申请数据

201380039687.3 2013.04.29

(71)申请人 公共救济事业局-巴黎医院

地址 法国巴黎

(72)发明人 F.塞德尔

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 曹立莉

(51)Int.Cl.

A61K 31/4188(2006.01)

权利要求书1页 说明书15页 附图1页

(54)发明名称

生物素治疗多发性硬化的用途

(57)摘要

本发明涉及生物素治疗多发性硬化的用途，特别是治疗多发性硬化的渐进形式和神经学后遗症的用途。

1. 生物素在制备用于治疗多发性硬化的药物中的用途, 其中所述多发性硬化为初级或次级渐进形式的多发性硬化, 所述药物为口服给药的形式, 其中药物的单位剂量含有至少100mg生物素。

2. 生物素在制备用于治疗多发性硬化发作后的神经学后遗症的药物中的用途, 其中所述神经学后遗症选自与MS相关的慢性视神经病、渐进性四肢麻痹、吞咽问题、发音困难和颈无力, 所述药物为口服给药的形式, 其中药物的单位剂量含有至少100mg生物素。

3. 权利要求1-2中任一项的生物素的用途, 其中给予患者的生物素的每日量为至少250mg。

4. 权利要求1-2中任一项的生物素的用途, 其中给予患者的生物素的量为100至300mg。

5. 权利要求1-2中任一项的生物素的用途, 特征在于其为胶囊、片剂(任选薄膜包衣片剂)、锭剂或丸剂的形式。

6. 权利要求1-2中任一项的生物素的用途, 特征在于其为组合物形式, 所述组合物含有生物素和赋形剂, 不含有任何其他活性成分。

7. 权利要求6的生物素的用途, 特征在于所述赋形剂选自滑石、微晶纤维素、乳糖和甘露糖。

8. 权利要求1-2中任一项的生物素的用途, 特征在于其为缓慢释放组合物形式。

9. 权利要求1-2中任一项的生物素的用途, 其中给予患者的生物素的每日量为至少100mg。

10. 权利要求1-2中任一项的生物素的用途, 其中给予患者的生物素的每日量为至少150mg。

11. 权利要求1-2中任一项的生物素的用途, 其中给予患者的生物素的每日量为至少300mg。

12. 权利要求1-2中任一项的生物素的用途, 其中用生物素的治疗持续至少3个月。

13. 权利要求1-2中任一项的生物素的用途, 其中用生物素的治疗持续至少一年。

14. 生物素和其它的抗多发性硬化的药物的组合产品, 用于同时、单独或依次(在时间上拉开间隔)治疗多发性硬化, 其中单位剂量的所述产品含有至少100mg生物素。

15. 权利要求14的组合产品, 其中所述其他抗多发性硬化的药物为免疫调节或免疫抑制药物。

16. 权利要求14或15的组合产品, 其中所述其他抗多发性硬化的药物选自干扰素 β 、乙酸格拉默、那他珠单抗、芬戈莫德、氨吡啶和米托蒽醌。

17. 生物素和其它的抗多发性硬化的药物在制备用于治疗多发性硬化的药物中的用途, 其中生物素和其它的抗多发性硬化的药物用于同时、单独或依次(在时间上拉开间隔)治疗多发性硬化, 其中所述多发性硬化为初级或次级渐进形式的多发性硬化, 所述药物为口服给药的形式、浆液形式或可注射形式, 其中药物的单位剂量含有至少100mg生物素。

18. 权利要求17的用途, 其中所述其他抗多发性硬化的药物为免疫调节或免疫抑制药物。

19. 权利要求17或18的用途, 其中所述其他抗多发性硬化的药物选自干扰素 β 、乙酸格拉默、那他珠单抗、芬戈莫德、氨吡啶和米托蒽醌。

生物素治疗多发性硬化的用途

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2013年4月29日;申请号:201380039687.3(国际申请号:PCT/EP2013/058936);发明名称:生物素治疗多发性硬化的用途)的分案申请。

[0002] 本发明涉及多发性硬化的治疗,并且具体为所述疾病的渐进形式(progressive form)和所述疾病发作后的神经学后遗症的治疗。

[0003] 多发性硬化(MS)为常见的且使人丧失能力的神经性疾病,其特征在中枢神经系统髓磷脂的多病灶毁坏。

[0004] MS在欧洲的发病率为约1/2000居民(Noseworthy et al.,2000)。该疾病通常在20至30岁之间开始,并且患该病的女性是男性的两倍。在80%的病例中,该疾病最初是通过发作而进展,数周或数月后完全康复或伴有后遗症(完全减退期或后遗症的表现期(emitting phase))。然而,在40%至70%的病例中,经历最初减退期的患者随后进展为渐进形式(次级渐进形式)。在20%的患者中,所述进展为立即渐进的而无发作(初级渐进形式)。

[0005] 对于经历经由退化式发作(regressive attack)进展的患者,减退随时间推移越来越不完全,导致功能性后遗症,在所述疾病开始后的平均20年,行走能力逐渐丧失。

[0006] 因此,多发性硬化的常规形式可具有三种进展模式:

[0007] -复发-减退形式:恶化与减退交替,在此期间观察到部分或完全康复。所述减退可持续数月或数年。所述恶化可自发地出现或受某些外部因素引发,所述外部因素例如感染、产后或某些疫苗。

[0008] -初级渐进形式:所述疾病渐进性进展而无减退,可能会有进展平台期,在此期间,该疾病不渐进。与周期性趋势相反,没有明显的恶化。

[0009] -次级渐进形式:该形式跟在减退形式之后,其以发作与减退的交替开始,接着该疾病逐渐渐进而无可识别发作。

[0010] 在20%的病例中,椎体综合征标志着该疾病的开始(显示出该疾病),并且通过伴有高易疲劳性、痉挛、下肢的过度反射的行走问题而表现出来。在发作结束时,巴宾斯基征(Babinski sign)经常遗留下来成为后遗症。

[0011] 在接近三分之一的病例中,球后视神经炎(Retrobulbar optic neuritis)也为所述疾病的适应症:其是最能唤起的症状。其通过视敏度的快速且深度降低、眼部和眼眶骨痛、眼动增加、中央或中心盲点性暗点和色盲(红-绿轴的色觉障碍)向患者表明其患有该疾病。在急性期,眼后部是正常的,并且仅约15天后,出现乳突萎缩,这表明对视神经造成的损害并且有时一直持续成为后遗症。视觉激发的电位受损,伴有P100波减慢。

[0012] 常见的是感觉问题。它们基本上是主观的:感觉异常、发麻、莱尔米特征(Lhermitte's sign)(当弯曲颈部时有沿脊柱向下的电休克感觉)。有时发现伴有深度感觉障碍的脊髓后索综合征(posterior cordonal syndrome),并且更少见的是使脊髓丘脑束牵涉灼痛感麻木(thermalgesic anaesthesia)。在三叉神经的延髓部分受侵染的情况下,可能会面部痛(或反之,面部麻木)。

[0013] 所述疾病也可表现出以下方面:

- [0014] -前庭综合征并发旋转性眩晕、眼震和共济失调；
- [0015] -小脑综合征。脱髓鞘斑在小脑和后窝都是常见的，其可产生伴有不稳定直立姿势、醉酒似行走、共济失调型运动等的小脑综合征；
- [0016] -复视(Diplopia)，其为因一个或多个动眼肌瘫痪导致的复视感觉。在牵涉内侧纵束的情况下，核间性眼肌瘫痪是可能的，其表现为因一只眼的不完全内收导致的侧方注视，与所述眼睛在外展中的眼震有关；
- [0017] -生殖-括约肌障碍是常见的并且与脊髓牵涉有关。它们表现为尿急(或尿潴留)、便秘和阳痿。这些障碍是急性尿潴留和泌尿感染的根源；
- [0018] -面瘫；
- [0019] -衰弱(疲劳)(多发性硬化的常见症状)有时是最能使人丧失能力的一种症状。
- [0020] 多发性硬化通常被认为是自身免疫性疾病，其在特定的遗传背景下出现(Weiner, 2004; Chaudhuri et al., 2004)。从神经病理学角度来讲，该疾病的特征在于脱髓鞘斑(一种明确定义的细胞减少区，在该区域内观察到髓磷脂的缺乏)、星形胶质细胞增生和有时炎症性浸润(当其存在时，证实了所述疾病的活性本质)。随着时间的推移(但有时会早些)，也会有不可逆轴突病变，对其机理还知之甚少。
- [0021] 因此，区分多发性硬化的生理病理学中的两种组分是可能的，所述两种组分为：(1)炎症性组分，负责进展性发作，并且以CD4+T淋巴细胞到达中枢神经系统中开始(Weiner, 2004)，和(2)退行性组分，目前对其机理还知之甚少(Chaudhuri et al., 2004)并且特征在于在几乎无炎症的情况下的渐进。
- [0022] 最近，人们猜测，该渐进性神经变性可能与次级能量衰竭有关。事实上，人们认为，在正常的状态下，髓磷脂绝缘降低了冲动传播过程中的能量需求，这是因为仅在朗维埃结处需要ATP来重树静息膜电位。去髓磷脂化纤维置于能量不利之处，这是由于穿过裸露轴突膜的离子泄漏增加，导致用于对离子泵的能量需求增加。此外，能量产生可由于线粒体瓦解而受损，并且在MS脑中的多个去髓磷脂化轴突中， $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP酶}$ -介导的离子转移降低，这可使所述轴突偏向于‘实际上缺氧(virtual hypoxia)’的状态。由此导致的能力供应和需求之间的错配可在退行性疾病中达到极点(Stys et al. 2012)。
- [0023] 尽管以所述疾病的炎症性组分为靶点的免疫抑制和免疫调节药物已显示减少复发和脑损伤的次数，但就这些药物在预防长期残疾型渐进中是否真正有效还存在争议。如今，还没有有效的药物对所述疾病的渐进期(无论是初级期或是次级期)起作用。
- [0024] 干扰素 β 和乙酸格拉默已被证明在多发硬化中是有效的(发作次数减少和严重程度减轻、通过MRI可见到损伤改善、有时较轻程度的残疾的进展性质)。
- [0025] 干扰素治疗的适应症为在过去的两或三年具有至少两次发作的减退型MS，或具有持续发作的次级渐进性MS(连续且渐进性恶化，在急性期之间无减退)。目前的趋势是及早开始治疗，在某些情况下出现第一次发作就开始治疗，因为这可随后减少功能性后遗症。然而，就长期效力而言仍存有争议(Filippini G, Munari L, Incorvaia B et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review [archive], Lancet, 2003; 361: 545-552)。
- [0026] 至于乙酸格拉默，其为由数个氨基酸组成的共聚物。乙酸格拉默看上去在患有复发/减退型的通过发作进展的多发性硬化(特征在于在之前的两年内至少发作两次)的能走

动的患者(他们仍然可以自己走路)中拉开发作之间的间隔,与干扰素一样有效。其看上去通过使淋巴细胞对髓磷脂的构成成分免疫耐受来发挥作用。

[0027] 那他珠单抗(**Tysabri®**)为定向抗白细胞整合素 α 链的单克隆抗体。可在减退型MS中推荐使用该药物,在严重病例(一年发作两次,并具有后遗症)中作为前线治疗或在干扰素失败(尽管进行了治疗,但一年还是发作一次)后使用。

[0028] **Gilenya®**(芬戈莫德(fingolimod))属于1-磷酸-鞘氨醇(S1P)受体调节剂类。适应症与那他珠单抗的适应症相同,即干扰素失败后伴有发作的减退形式。目前正在进行一个国际性试验,目的是评价其在MS的初级渐进形式中的效力(还未获得结果)。

[0029] **Fampyra®**为持续释放片剂形式的氨吡啶(4-氨基吡啶、4-AP或达伐吡啶(dalfampridine))的制剂。该药物被指示用于治疗后遗症,特别是在所述疾病伴有后遗症的减退形式中或所述疾病的渐进形式中出现的行走问题。研究已显示,**Fampyra®**在小比例患者中改善行走。在一亚组患者中,**Fampyra®**被认为是针对症状的药物并且不被认为是疾病改变疗法(disease modifying therapy)。

[0030] 在严重形式中,可推荐使用免疫抑制剂,其中包括米托蒽醌,其比肾上腺皮质激素更有效,但具有更多的副作用。

[0031] 社会和心理护理是必要的,其通过整合到患者群中、继续工作和根据需要适应工作站、心理疗法、抑郁症治疗或焦虑症治疗。

[0032] 重点的是要强调,尽管意在抑制炎症反应的免疫抑制剂或免疫调节治疗在所述疾病开始时在减少活性损伤的数目或持续时间方面是有效的,但它们对于长期残疾仅具有非常小的效果,且对所述疾病的渐进(初级或次级)形式仅具有小的或没有效果。就后遗症而言,仅**Fampyra®**看上去为能够在某些患者中改善行走的药物。

[0033] X-连锁肾上腺脑白质营养不良(X-linked adrenoleukodystrophy,ALD)为罕见的遗传性过氧化物酶体神经变性障碍,其是由于缺少脂肪酸转运蛋白(ALD蛋白,由ABCD1基因编码)的功能导致的。X-ALD的发病率为1/17,000新生儿,包括经常在成年出现症状的半合子和杂合子妇女。患病率据推测为1/20,000。

[0034] X-ALD临床谱范围为从儿童期大脑形式(CCALD)至较温和的肾上腺脊髓神经病(AMN),其中所述儿童期大脑形式的特征在于快速的大脑去髓磷脂化,其在头十年内发病(约40%病例),其导致在短短几年内死亡,所述肾上腺脊髓神经病在成年时显现,影响脊髓的轴突并且与存活相容,最高至80岁(约60%病例)。患X-ALD的男性在CCALD或AMN发病前的几年或几十年可表现为孤立的艾迪生病(isolated Addison's disease)。

[0035] AMN为最常见的X-ALD表型,其特征在于在20至45岁之间开始强直性轻瘫痪,这导致腿部渐进性僵硬和无力、感觉共济失调伴步态障碍和下肢振动感受损、括约肌紊乱和阳痿。AMN在成年男性和杂合子妇女中的进展差异较大;然而从未见复发和减退型进展。在10-15年内,在大多数患病的患者中,运动性残疾变得严重并且需要使用拐杖或轮椅。

[0036] AMN的神经病理学的特征在于脊髓长束中轴突的缺失,主要是背束和椎体束,以及髓磷脂的次级和温和缺失。从生物化学角度来讲,编码ALD蛋白的ABCD1基因的突变导致链非常长的脂肪酸(VLCFA)受损性移入到过氧化物酶体中。因此,VLCFA不能通过过氧化物酶

体 β -氧化降解并且累积在身体组织和体液中。VLCFA的累积产生氧化应激 (Powers et al., 2005) 和线粒体异常 (Fourcade et al., 2008), 这促成了AMN的发病。可能的是, 在AMN中, 脊髓的少突胶质细胞中的氧化应激和线粒体异常可破坏它们维持轴突完整性的能力, 导致轴突损害。

[0037] 因此, X-ALD并且特别是AMN与渐进性多发性硬化有一些相似之处。

[0038] 目前对于X-ALD和AMN还无令人满意的治疗。

[0039] 中风为一种脑发作, 其是指由供应脑部的血管的阻塞或出血造成的伞状物病症。在西方, 中风是导致死亡的第三主要原因。1999年, 在世界范围内, 约550万人死于中风—占全部死亡的约10%。单在美国, 有超过350万的存活者, 并且该疾病仍是使人残疾的主要原因。三分之二的中风存活者遭受遗留的神经缺陷并且不得不应付慢性运动和语言功能障碍。在完成标准运动机能恢复后, 约50-60%的中风患者仍遭受某种程度的运动损伤。

[0040] 局部缺血性脑损伤是因血管阻塞引发的, 其为原位血栓形成或为来自近端动脉的血块或源自心脏的血块的栓塞形成。血管阻塞引发一系列复杂的级联细胞事件, 包括多种不同的路径, 这最终导致不可逆的组织损伤, 即梗死形成。在缺血区域的中心或核心中, 血流障碍、低ATP水平和能量储存、离子瓦解和代谢衰退是严重的, 并且细胞在几分钟内死亡。在核心区中, 快速死亡的脑细胞的补救在无早期再灌注的情况下是不可行的。事实上, 一旦组织受损超过临界点, 即使恢复血流和ATP水平, 细胞死亡看上去也是不可避免的。

[0041] 相反, 所述血流受损区 (缺血半影区) 内的周围区域由于来自侧血管的残留灌注而经历较温和的创伤。所述半影通常被定义为围绕缺血核心的血流灌注不足组织, 在所述缺血核心中, 血流太慢不足以维持电活性, 但足以保存离子通道。该区域经受一系列有害的代谢过程, 从所述核心扩散至邻近组织, 包括兴奋性中毒、扩散性抑制、氧化应激和炎症性应答, 这导致缺血核心的扩大以及随后使临床结果恶化。导致缺血半影区进展的主要原因是局部脑血流的状态。据推测, 脑血流减少导致ATP产生降低和 Na^+/K^+ 泵衰竭, 这增加了细胞外谷氨酸盐并激活了谷氨酸盐介导的通道, 结果是细胞内钙增加, 而这对于细胞是有害的。普遍接受的是, 缺血半影区是神经修补和神经保护疗法的靶标。

[0042] 在发达国家, 已通过以更好控制风险因子为目的的初级和次级预防措施实现中风发病率和死亡率最大程度的下降, 所述措施包括药理学治疗或其它降低血压、预防心房颤动的后果和减少高血糖症和高脂血症的方法。

[0043] 尽管较不成功, 但也有一些介入方法已被证明对于急性中风治疗具有益处。最显著的进步之一是以中风单位的形式管理患者, 这已显示能降低死亡率并使功能性结果改善了约20%。此外, 用溶栓药 (主要是重组组织纤溶酶原激活药) 使阻塞的血管再通, 并且近来, 通过机械性血块去除或瓦解使阻塞的血管再通已成为最有效治疗急性缺血性中风的疗法之一。在所选的患者中, 使用静脉注射组织纤溶酶原激活药 (tPA) 的时间窗 (time window) 为最高4.5小时。

[0044] 治疗急性中风的其它可能方法为尝试通过靶向被认为重要的级联反应的各种组分来阻碍缺血性级联反应。后一种方法被称作神经保护策略。之前在动物中风模型和临床开发方案中测试了以缺血性级联反应的不同方面为靶点的多种不同神经保护方法。尽管就梗塞面积减小和功能性后果改善而言, 有多种治疗实验在动物中已成功, 但还没有神经保护性药物被证明在满足获批准法规要求的临床试验中具有明确的效力。

[0045] 如今,增强中风后恢复的治疗方案大多数依赖于机能恢复方案。目前正对脑刺激技术进行评估(经颅磁力刺激(transcranial magnetic stimulation) (TMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation) (tDCS)、硬膜外刺激(epidural stimulation))。也开发了其他方法,但目前为止都失败了,包括营养性因素、干细胞、再髓磷脂化疗法、血管发生刺激、神经递质(多巴胺激动剂、苯丙胺)、5-羟色胺再摄取抑制剂。在人类中,胞啉-5-二磷酸胆碱(CDP)-胆碱在随机双盲试验中已显示阳性结果。为了解释胞磷胆碱的一些神经保护作用而提出的作用包括预防脂肪酸释放、刺激磷脂酰胆碱合成、保留心磷脂和鞘磷脂水平、增加谷胱甘肽合成和谷胱甘肽还原酶活性、恢复Na⁺/K-ATP酶活性和抗细胞凋亡作用。该宽范围的作用暗示对其确切的作用机理还不完全了解。

[0046] 注意到的是,在过去的15年中,中风的医学进展和健康护理资源的焦点已集中在急性和亚急性恢复期,这导致在中风护理的晚期有大量的健康差异。目前无药物能在缺血性中风后的晚期促进或增强恢复。

[0047] 生物素(或维生素H)为普遍存在的水溶性维生素,其天然存在于多种食物中,例如内脏、蛋类和一些蔬菜中。在哺乳动物中,生物素用作牵涉在能量代谢的数个关键步骤中的四种代谢羧化酶的辅助因子,所述四种代谢羧化酶包括丙酮酸羧化酶(糖原异生)、3-甲基巴豆酰基CoA羧化酶和丙酰基CoA羧化酶(分解代谢一些氨基酸,这些氨基酸向克雷布斯循环供应中间体代谢物)以及乙酰基CoA羧化酶(脂肪酸合成)。

[0048] 在过去的数年中,还已显示的是,生物素可通过组蛋白的生物素化/去生物素化机理调节多种基因的表达,其为调节DNA构象的蛋白结构并且在此过程中使基因组的一些区域与转录因子接近。看上去,其表达受生物素调节的大量基因编码牵涉在能量代谢中的蛋白(Zempleni et al.,2009)。

[0049] 因此,生物素的作用机理可被看作脑能量(ATP)产生的增强剂。

[0050] 考虑到本申请报道的结果表明生物素在渐进性多发性硬化中具有阳性效果且改善了神经失能,甚至在长期运动或视觉缺陷后也是如此,因此该化合物在AMN和随后的缺血性中风中为增强功能性恢复的良好候选物。在缺血性中风的情况下,预期的是该效果不仅出现在所述缺血性发作的急性/亚急性期,而且出现在后来观察到的神经学后遗症中。

[0051] 专利申请W0 2011/124571描述了高剂量(100至600mg/日)生物素在治疗视觉损伤(特别是与视神经萎缩相关的损伤)中的用途。应当注意的是,本申请中实际描述的视觉损伤为与具体脑白质病(即牵涉脑白质)相关的症状。该文献既没有披露也没有暗示生物素可被用于治疗多发性硬化。实际上,即使一些症状可能是相似的(视觉问题),但病因学是不同的。

[0052] 尽管生物素被指示用于具有生物素化物酶、甲基巴豆酰基CoA羧化酶或羧化全酶合酶缺陷(有时与脑白质病或与视神经病相关的病理病症)的儿童,但在这些疾病期间,必要剂量为10mg/日(Wolf,2010的综述)。

[0053] Darin等人已报道了患有多发性硬化和3-甲基巴豆酰基-CoA羧化酶缺陷的儿童。

[0054] 该患者患有严重的炎症形式的多发性硬化,但不是所谓的“初级或次级”多发性硬化,所述“初级或次级”多发性硬化为较少炎症并且更多地渐进性退行性疾病。所述儿童已用不同的化合物包括生物素治疗。然而,在该病例报告中,已经给予生物素以治疗相关病症即3-甲基巴豆酰基-CoA羧化酶缺陷(该缺陷公知在一些情况下对生物素有应答

(Baumgartner M)),但没有意在用生物素治疗多发性硬化。在病例报告中,向所述患者给予的用于治疗多发性硬化的产品是常规的免疫抑制药物包括米托蒽醌和类固醇。

[0055] 在本发明的上下文中,其事实上已显示,生物素,特别是高剂量的生物素可改善患有多发性硬化,具体地为渐进形式的多发性硬化或所述疾病发作后的神经学后遗症的患者的状况。相反,可能的是生物素对炎症性复发无效果,因为至少两名患者在治疗期间表现出复发(患者编号2和3)。

[0056] 考虑到肾上腺脊髓神经病 (AMN) 与渐进性多发性硬化相近的症状和病理生理学机制,因此还提出将生物素用在肾上腺脊髓神经病 (AMN) 中。考虑到生物素会通过其对能量产生的作用模式而有助于功能性恢复的事实,以及本申请报道了在渐进性多发性硬化中成功的功能恢复,甚至在长时间疾病渐进或后遗症的情况下也是成功的,因此还提出将生物素用在治疗中风后遗症中。

[0057] 如从实施例所见,尽管已在患有与MS相关的慢性视神经病的四名患者中观察到该改进,但生物素可用在表现出其他症状的患者中,所述疾病的病因学是相同的(去髓磷脂化)。这得到从患有同侧偏盲(由大脑视辐射受损造成)的患者和患有渐进性四肢麻痹(由上颈部脊髓损伤造成)的患者中获得的的结果的证实。

[0058] 本发明因此涉及生物素,其用于治疗多发性硬化,特别是治疗所述疾病的初级和次级渐进形式,和用于治疗所述疾病发作后的神经学后遗症。

[0059] 本发明的主题还为含有生物素的组合物,其用于治疗多发性硬化,以及生物素产生意在用于治疗多发性硬化的药物中的用途。本发明教导的内容因此使实施治疗方法成为可能,所述方法包括向患有多发性硬化的患者给予生物素。

[0060] 具体地,所述生物素可被用于治疗多发性硬化的渐进形式(初级或次级渐进形式)。

[0061] 同样,所述生物素被用于治疗多发性硬化,目的是治疗发作后在缓和/减退形式中观察到的后遗症。

[0062] 生物素可单独使用或与另一种用于治疗多发性硬化的化合物(特别是如上所述的化合物)组合使用。因此,本发明涉及组合物,其含有生物素,也含有另一种抗多发性硬化的药物,用于同时、单独或依次(在时间上拉开间隔)治疗多发性硬化。

[0063] 本发明还涉及生物素,其用于治疗X-连锁肾上腺脑白质营养不良 (X-ALD)。具体地,本发明涉及生物素,肾上腺脊髓神经病 (AMN)。

[0064] 本发明还涉及生物素,其用于治疗缺血性中风,特别是急性期后的缺血性中风。在具体的实施方案中,本发明涉及生物素,其用于治疗已遭受缺血性中风的患者的神经学后遗症。

[0065] 在该实施方案中,可在患者遭受缺血性梗塞后不久给予生物素或在遭受缺血性梗塞后数年给予生物素,并且生物素将通过增加由缺血半影区中的细胞产生的能量而有助于神经恢复。治疗应当在缺血性梗塞后不久给予或在缺血性梗塞后数年给予,这取决于在有多发性硬化中的初步结果,其中即使在四肢瘫痪数年后,治疗显示为在刺激功能恢复方面是有效的。

[0066] 神经学后遗症的治疗应通过对任意运动、感觉或认知功能障碍(包括(非排他性的)肢无力、痉挛、失语、偏盲、小脑共济失调)的改善进行监测。

[0067] 生物素可单独使用或与任意有助于中风后功能恢复的其他药物(例如上面所列那些)组合使用。

[0068] 具体地,生物素可与再透化作用(repermeabilisation)策略一起用在急性期,所述再透化作用策略包括溶解纤维蛋白疗法和血管内方法。生物素被用在任意制剂中,包括静脉内(IV)输注、口服给药、缓慢释放形式、浆液、胶囊、片剂等。

[0069] 本发明还涉及组合物,其含有生物素,也含有另一种抗缺血性中风的药物,用于同时、单独或依次(在时间上拉开间隔)治疗中风。这样的药物可选自抗血栓形成药物、抗血小板剂、抗凝血剂、纤维蛋白溶解剂以及神经保护剂,其中包括例如胞磷胆碱(cyticholine)。可提及使用乙酰水杨酸和组织纤维蛋白溶酶原激活剂。

[0070] 在本申请的上下文中,针对生物素治疗多发性硬化的用途所描述的任意实施方案应当被理解为适用于生物素治疗X-ALD(AMN形式)和治疗中风或中风后神经学后遗症的用途。具体地,针对治疗多发性硬化所述的给药模式、剂量学等也适用于治疗其他所述疾病和病症。

[0071] 因此,本发明的主题为组合物,其含有生物素,所述生物素用于治疗AMN、中风或中风发作后的神经学后遗症,并且所述生物素也用于产生意在用于治疗AMN、中风或中风发作后的神经学后遗症的药物。本发明教导的内容因此使实施治疗方法成为可能,所述方法包括向遭受AMN或中风的患者或向已遭受中风和患有神经学后遗症的患者给予生物素。

[0072] 优选以高剂量给予所述生物素,即以每日大于50mg的剂量给予。即使没有实际给出最大剂量,但后者通常不应超过每日500mg、600mg或700mg。按此方式,向所述患者给予的剂量至少等于1mg/kg/日,优选3mg/kg/日,优选5mg/kg/日,或至少等于7.5mg/kg/日,或甚至约10mg/kg/日。因此,每日将50至700mg的生物素给予所述患者,通常为每日50至500mg,或每日50至600mg,更优选为每日100至300mg,通常为每日约300mg。因此,一个人每日的用药为至少50mg,更优选为每日至少100mg,或每日至少150mg,或者甚至每日200或250mg。

[0073] 在一个具体的优选实施方案中(特别是针对方便患者使用的问题),所述生物素为适于口服给药的形式。这因此涉及用于口服给药的组合物,其含有至少20mg,优选至少40mg生物素,或甚至50mg、75mg、100mg、150mg或250mg生物素。该组合物优先用于药物用途,并因此为药物。应理解的是,该组合物的每单位剂量含有至少20mg,优选至少40mg或甚至50mg、100mg、150mg或250mg的生物素作为活性成分。

[0074] 在一个具体的实施方案中,用于口服给药的该组合物含有生物素作为唯一的活性成分,也含有赋型剂,但不含有任何其他活性成分。

[0075] 赋型剂应当被理解为是指形成所述制剂的一部分的任意化合物,其意在用作简单的载体(support),即其不意在具有生物活性。

[0076] 该组合物可为本领域已知的任意形式。具体地,其为胶囊、片剂(任选薄膜包衣片剂)、丸剂或锭剂形式。在另一个实施方案中,其为浆液形式。所述浆液含有的量为使其每单位剂量含有至少20mg,优选至少40mg或甚至50mg、75mg或100mg的生物素。生物素在该浆液中的浓度取决于其被期望给予患者的单位剂量。

[0077] 本领域技术人员可使用的赋型剂是本领域公知的。因此可选择滑石(E553b)、微晶纤维素、乳糖、甘露糖、淀粉(特别是玉米淀粉)、硬脂酸镁(E572)和硬脂酸(E570)。所列举的内容并不是穷尽性的。

[0078] 当该组合物被制备成25胶囊的形式时,优选的赋型剂为微晶纤维素。

[0079] 当所述组合物为薄膜包衣的片剂时,所述薄膜包衣可由本领域已知的任意物质形成,例如羟丙甲基纤维素(E464)、乙基纤维素、聚乙二醇、滑石(E553b)、二氧化钛(E171)或氧化铁(E172)。

[0080] 所述活性成分也可被着色(通过任意可接受的染料,例如胭脂虫红),由此使其可证明所述生物素良好分散在所述赋型剂中。

[0081] 考虑到生物素的血浆半衰期短(约2小时)这一事实,也可考虑缓慢释放(或缓慢持续释放)形式。

[0082] 所述缓慢释放组合物是本领域已知的并且具体描述在W0 2011/077239中。具体地,所述缓慢释放组合物可包含缓慢释放基质,该基质包含单独的生物素或包含生物素与一种或多种活性成分。

[0083] 在具体的实施方案中,所述缓慢释放组合物包含允许立即释放的基质,其中所述基质包含单独的生物素或包含生物素与一种或多种活性成分,并且所述缓慢释放是通过释放修饰基质或包衣实现的。

[0084] 因此,所述缓慢释放组合物可提供生物素的立即释放和差异(缓慢)释放。

[0085] 在具体的实施方案中,缓慢释放可通过渗透驱动的释放系统来实现。

[0086] 在另一个实施方案中,所述缓慢释放组合物包含核和一个或多个外层,所述核包含生物素、任选的一种或多种活性成分和任选地药用赋型剂,其中所述外层包含一种或多种缓慢释放剂。

[0087] 在另一个方面中,所述生物素可为允许通过注射给药的形式:该形式继而牵涉可注射组合物,该组合物每单位剂量含有至少20mg,优选至少40mg或甚至50mg、75mg、100mg、150mg或250mg的生物素。

[0088] 该可注射组合物可为小瓶(vial)形式,其含有生物素,也含有可接受的赋型剂。根据所述小瓶的体积调整生物素的浓度。可使用改善生物素溶解度的一些赋型剂。

[0089] 可用于生产可注射组合物的赋型剂是本领域公知的。可具体提及磷酸二氢钠、碳酸氢钠(E550i)、对羟基苯甲酸甲酯(E218)和对羟基苯甲酸丙酯(E216),它们可按本领域技术人员能够确定的比例一起使用。所用的水为注射用水。所述注射优选肌内进行。其也可静脉内进行。

附图说明

[0090] 图1:5号患者在用生物素(100mg/日)治疗前和治疗后视野(Humphrey的自动平面视野计检查法)的变化,2012年4月12日开始。A至D:右眼;E至H:左眼。A,E:2010年11月;B,F:2012年1月;C,G:2012年6月30日;D,H:2013年4月。应注意到的是,在2010年11月(A,E)至2012年一月(B,F)之间,即治疗开始前,缺少自发的视野调节。应注意到,在引入生物素治疗后的两个月即2012年6月,左上象限中的视野得到改善(C和G)。所述改善的标志为计算机图的发光(箭头)。治疗1年后,改善的程度更大(D和H),在右上和左上视野的象限几乎完全恢复(箭头)。

实施例

[0091] 患有初级或次级渐进形式的多发性硬化的6名患者接受生物素。经3至12个月的治疗期后,他们全部得到改善。

[0092] 临床病例的描述

[0093] 1号患者

[0094] 该72岁患者患有视觉牵涉的渐进性多发性硬化:治疗前约3年,右侧主要快速视敏度降低。

[0095] 这些问题开始后的三个月,所述患者接受3次肾上腺皮质激素输注,这使她的视敏度得到显著但短暂的改善。在视力问题开始后的5个月和7个月,又进行了两轮输注,无任何显著的效果。

[0096] 在所述问题开始后的9个月,视敏度继续降低,右眼降至1/10,左眼降至5/10。在所述问题开始后的11个月,她仅能数出右侧的手指并且左侧的视敏度降至2/10。

[0097] 所述患者也具有阵发性行走问题,描述为与下肢无力相关的平衡问题,每次持续小于24小时。

[0098] 所述问题开始后的2年,开始用生物素治疗,剂量为100mg,每日三次。

[0099] 三个月后,所述患者记录称,她的视敏度有改善:她可以读出电话号码,她可以辨认脸部并且可以阅读报纸标题。视敏度被记录为左眼2/10,右眼5/10。平衡更稳实,特别是当转身时。她可以自己做饭,之前的情况不是这样的。MRI未变,其为脑MRI谱。另一方面,视觉激发的电位显示左眼再现潜伏期延长(126.5ms)的P100波(右眼未注意到反应)。

[0100] 以相同剂量继续治疗。治疗6个月后,激发电位显示右眼开始P100波,并且左眼P100波的潜伏期也有改善(从126.5至111.8ms)。脑MRI谱显示胆碱峰的清晰降低和胆碱/肌酸比例的清晰降低。将生物素治疗增加至600mg/日。治疗9个月后,注意到双侧P100波。

[0101] 然后继续以300mg/日的剂量治疗15个月,然后以100mg/日治疗9个月。

[0102] 在治疗开始和最后一次访问日之间,视敏度保持稳定(左眼为2/10,右眼为5/10),没有视神经病的任何进一步发作。平衡也保持稳定。

[0103] 2号患者

[0104] 男性,1987年出生,无任何具体的个人史。他的家族史表明他的母亲患有多发性硬化。该患者在2006年5月具有第一次神经性发作,特征在于眼震、肢痛和平衡问题,8天后消退。第二次发作出现在2008年2月,特征在于疲劳、发作性复视感觉和平衡问题,与静态小脑综合征有关。自身免疫疾病的研究为阴性的。骨髓MRI显示在颈部水平的高信号区。脑MRI显示在室周白质中的多个高信号区,没有对比,其外观与多发性硬化的诊断一致。2008年2月用干扰素Ib(干扰素 β -1b(betaferon))开始治疗。该患者在2008年7月又经历复视型发作,输注Solumedrol®(甲泼尼龙)后,所述发作消退。

[0105] 在2009至2012年期间,尽管该患者的疾病没有进一步发作,但他指出他的视敏度具有非常隐匿且渐进性的降低。尽管在2008年,他的视敏度被认为是正常的,但在2010年7月右眼的视敏度经记录为2/10,左眼的视敏度为6/10。激发电位(2010年7月)显示P100波双侧减慢至140毫秒,证明双侧视神经牵涉。2010年9月输注Solumedrol®3次,然后在2011年8月8日至11日之间输注4次,没有任何效果。2011年12月,右眼的视敏度为1/10,左眼的视敏度为3/10。乳头为双侧苍白的。OCT(光学相干层析成像(Optical Coherence Tomography))

显示视乳头周围神经纤维的厚度有相当程度的减小,其中右眼降至65微米,左眼降至61微米,这证实了双侧视神经牵涉。Goldmann视野显示两个中央和中心盲点式暗点,以及右侧盲点的扩大,其与之前的视野相比有轻微的劣化。在左侧,注意到存在中心暗点,其与之前的视野相比也轻微扩大。

[0106] 在2008至2011年接连进行的MRI显示损害负荷没有任何增加,表明该患者患有渐进形式的多发性硬化,特征在于视神经牵涉。

[0107] 然后在2012年3月6日,引入生物素治疗,剂量为100mg/日,直至3月30日,然后从6/04/2012至6/05/2012,剂量为200mg/日,然后从6/05/2012至7/06/2012,剂量为300mg/日。在此期间进行三次完整的眼科检查:第一次在30/03/2012,其显示与6/03(治疗前)进行的检查相比,视敏度没有改善;第二次在7/06/2012(治疗3个月后),其显示左眼的视敏度有非常显著的改善,从3/10改善至7.5/10。在2012年12月(治疗9个月后)进行的第三次检查中,右眼的VA已升至3/10,左眼的VA已升至6/10。

[0108] 在2012年11月,尽管正在接受生物素治疗,所述患者表现出伴复视的多发性硬化的复发。输注类固醇(甲泼尼龙1克/日)3次后,他得以恢复。

[0109] 3号患者

[0110] 男性,1980年出生,自2003起,他经历渐进性小脑和椎体综合征,同时伴有整体感觉疲劳和伴注意力困难的认知受损。他在看见红-绿轴上的颜色方面存在困难。在2003年至2012年出现伴重叠式复发的渐进性进展。脑MRI显示牵涉胼胝体和近皮质白质的室周脑白质病。在T2序列上,存在多个小的结节状高信号,它们中的一些与前后轴垂直,暗示多发性硬化。腰椎穿刺显示6单位(elements)/mm³的炎症性流体,但没有鞘内合成免疫球蛋白。作出初级渐进性多发性硬化的诊断。

[0111] 在2008年4月至2009年4月,通过每月静脉注射甲泼尼龙(1gr/月)治疗所述患者,无明确的益处。在2010年6月至2010年11月期间,由于重叠式复发,他接受干扰素B1b(betaferon)。然而,他的最大行走距离从2008年的2km渐进性降至100-200米。还注意到视敏度的渐进性丧失,其中2012年7月,双侧AV据估测为小于1/10。

[0112] 2012/07/12开始用生物素治疗,开始为100mg/日,持续1个月,然后为100mg,每天两次,持续1个月,接着自2012/09/12开始为100mg,每天三次。2012年10月开始时,该患者注意到他又能够区分颜色了,他的注意力和专注能力好转(得到家人的证实),以及行走速度也好转。在2013/02/07,治疗7个月后,眼科检查证实右眼的VA从0.7/10(治疗前)增至1.2/10,左眼的VA从0.6/10(治疗前)增至1/10。使用Goldman方法进行的视野分析显示右眼有明显的改善,这一点在治疗4个月时(2012年11月)已注意到,并且在治疗7个月时(2013年2月)得到证实。未注意到治疗副作用。在2012年9月,尽管正在用生物素治疗,但是他表现出伴疲劳和共济失调恶化的多发性硬化的复发。输注三次类固醇(甲泼尼龙1gr/日)后,他很快恢复。

[0113] 4号患者

[0114] 这是一位44岁的老年男性,具有4年牵涉视神经的渐进性多发性硬化史。

[0115] 在2010年10月开始用生物素治疗。当时,视敏度经测量为右眼3/10,和左眼0.25。视野显示双侧中心盲点式暗点。经3个月递增剂量的生物素(从100至300mg)后,右眼的视敏度从3/10增至4/10,左眼的视敏度从0.25/10增至3/10。该患者注意到主观改善。他可以在

两眼都睁开的情况下顺利阅读(治疗前,他在阅读时不得不闭上他的左眼)。此外,治疗前,他经历乌托夫现象(Uthoff's phenomenon),治疗后得到改善。未注意到副作用。用Godman方法进行的视野分析显示左侧暗点有明确的改善,右侧的改善程度小一些。

[0116] 5号患者

[0117] 29岁女性,无个人或家族史。在2004年10月中旬,她出现与位于右侧视辐射路径中的白质的炎症性损伤有关的左同侧偏盲(left homonymous lateral hemianopsia)。当时的检查表明免疫球蛋白在CSF中的鞘内合成,并且在输注3次Solumedrol®后,最初的进展是有利的。随后症状再次出现。输注3次Solumedrol®和视轴矫正疗法后,因功能性改善而进展显著。在2005年2月,比较后注意到出现另外的视觉问题和进一步右眼顶枕损伤。进展逐渐变得有利。然而,一直都存在左下象限盲。右眼的视敏度为6/10th,左眼的视敏度为7/10th。在2005至2011年岁末期间,注意到视敏度的波动,其中在2005年11月、2006年3月和2006年10月出现肾上腺皮质激素的恶化的减退期,且在发作之间一直存在左同侧偏盲。从2008年岁末起,双侧视敏度稳定在6/10。该同侧偏盲的稳定性得到2010年岁末至2012年年初进行的数次视野检查的证实。鉴于视敏度没有恢复,于是决定开始用生物素治疗,剂量为100mg/日。当时进行的视觉激发电位是正常的,证明视觉损害与牵涉视神经本身无关,但是同侧偏盲确实与影响视辐射的脑白质的损失有关。12/04/2012开具用生物素治疗的处方,剂量为100mg/日。在30/06/2012(治疗1个半月后)对视野进行的新检查显示同侧偏盲有明确的改善(图1),其在治疗5个月、9个月和12个月后,改善程度更大。

[0118] 6号患者

[0119] 该现年73岁的老年妇女具有次级渐进性MS史。她的病以30至40岁之间的复发期开始。然后,从61岁起,她发展成渐进性肢无力,从下肢开始,然后从65岁开始渐进至上肢。62岁时,她开始使用拐杖,在62岁这一年,她使用两根拐杖,63岁时她不得不使用轮椅并且在64岁时已离不开轮椅。66岁时,临床检查表明四肢轻瘫。在68岁时,她在自己进食方面出现严重困难。作出数种尝试以终止疾病进程,包括使用每月一次的经脉注射甲泼尼龙或环磷烯胺,但感觉没有产生任何益处。在2008年,68岁时停止所有治疗。

[0120] 脑和脊髓MRI披露了牵涉上脊髓和下延髓的高信号区。

[0121] 在2012年9月开始用生物素(100mg/日)治疗。当时,患者表现出严重的四肢轻瘫,分别在1/5右臂、3/5左臂、0/5右腿、1/5左腿。她还有严重的吞咽问题、发音困难和颈无力。她用吸管饮用一杯水并且不能将一杯咖啡从桌子端到她的嘴唇。治疗2个月后,该患者注意到左手有一些改善,并且在接下来的2个月,改善仍在加大。当在2013年1月(4个月后)观察她时,无力得到显著改善,使其右上肢的2/5、左上肢的4/5、左下肢的2/5有力气。该患者没有发音困难并且吞咽问题几乎消失。颈无力也不再存在。该患者现在能够用左手将一杯咖啡端到她的嘴唇。治疗6个月后(100mg/日),该患者仍有一些改善:她可以移动两条腿并且左上肢的力量更强。右手的运动得到肯定。生物素的剂量增至100mg,每天三次。在300mg/日三周后,右臂的力量仍得到改善,其中二头肌收缩为3/5。

[0122] 讨论

[0123] 因此,观察到的是患有次级渐进形式的多发性硬化的1号患者的临床状况得到改善并且在用生物素治疗的情况下被稳定下来。

[0124] 该观察结果在其他5位患有多发性硬化的患者中得到证实,这五位患者包括三位

患有渐进性视神经病的患者(2、3、4号患者)、一位具有包括牵涉脑部白质中的视辐射的后遗症的患者(5号患者)和一位具有由上颈部脊髓损伤造成的渐进性四肢轻瘫/吞咽问题的患者(6号患者)。注意到的是,两位患者(2和3号)在用生物素治疗时出现复发。这可能表明生物素不能有效预防炎症性复发。

[0125] 至今,这六位接受治疗的患者已显示改善,该改善得到以下数种参数的确证:核磁共振波谱、视觉激发电位、视敏度、视野(平面视野计检查法)和神经检查。

[0126] 在该六个病例中,所述改善在引入所述治疗后的三个月内出现,并且在接下来的9个月有额外的改善,然而,对回顾性数据进行的分析显示了视损伤在引入所述治疗前的2年内的稳定性和/或渐进性恶化。除了现有症状的改善之外,患者未呈现任何新的症状。

[0127] 这代表了重要的进步,因为目前还没有找到针对渐进形式(初级或次级)形式的多发性硬化以及与所述疾病的后遗症相关的症状的治疗。

[0128] 本申请包括以下实施方案:

[0129] 1.生物素,其用于治疗多发性硬化。

[0130] 2.实施方案1的生物素,其用于治疗多发性硬化,其中所述多发性硬化为初级或次级渐进形式的多发性硬化。

[0131] 3.生物素,其用于治疗多发性硬化发作后的神经学后遗症。

[0132] 4.实施方案1-3中任一项的生物素,其中给予患者的生物素的每日量为50至700mg。

[0133] 5.实施方案1-4中任一项的生物素,其中给予患者的生物素的量为100至300mg。

[0134] 6.实施方案1-5中任一项的生物素,特征在于其为适于口服给药的形式。

[0135] 7.实施方案1-6中任一项的生物素,特征在于其为胶囊、片剂(任选薄膜包衣片剂)、锭剂或丸剂的形式。

[0136] 8.实施方案1-7中任一项的生物素,特征在于其为组合物形式,所述组合物含有生物素和赋形剂,不含有任何其他活性成分。

[0137] 9.实施方案8的生物素,特征在于所述赋形剂选自滑石、微晶纤维素、乳糖和甘露糖。

[0138] 10.实施方案1-5中任一项的生物素,特征在于其为适于注射给药的形式。

[0139] 11.实施方案1-10中任一项的生物素,特征在于其为缓慢释放组合物形式。

[0140] 12.组合物,其含有生物素和其它的抗多发性硬化的药物,用于同时、单独或依次(在时间上拉开间隔)治疗多发性硬化。

[0141] 13.实施方案11的组合物,其中所述其他抗多发性硬化的药物为免疫调节或免疫抑制药物。

[0142] 14.生物素,其用于治疗X-连锁肾上腺脑白质营养不良。

[0143] 15.实施方案1的生物素,其用于治疗多发性硬化,其中所述X-连锁肾上腺脑白质营养不良为肾上腺髓神经病。

[0144] 16.实施方案14或15的生物素,其中给予患者的生物素的每日量为50至700mg。

[0145] 17.实施方案14-16中任一项的生物素,其中给予患者的生物素的量为100至300mg。

[0146] 18.实施方案14-17中任一项的生物素,特征在于其为适于口服给药的形式。

- [0147] 19. 实施方案14-18中任一项的生物素,特征在于其为胶囊、片剂(任选薄膜包衣片剂)、锭剂或丸剂的形式。
- [0148] 20. 实施方案14-19中任一项的生物素,特征在于其为组合物形式,所述组合物含有生物素和赋形剂,不含有任何其他活性成分。
- [0149] 21. 实施方案20的生物素,特征在于所述赋形剂选自滑石、微晶纤维素、乳糖和甘露糖。
- [0150] 22. 实施方案14-21中任一项的生物素,特征在于其为适于注射给药的形式。
- [0151] 23. 实施方案14-22中任一项的生物素,特征在于其为缓慢释放组合物形式。
- [0152] 24. 组合物,其含有生物素和其它的抗X-连锁肾上腺脑白质营养不良的药物,用于同时、单独或依次(在时间上拉开间隔)治疗X-连锁肾上腺脑白质营养不良。
- [0153] 25. 实施方案24的组合物,特征在于所述X-连锁肾上腺脑白质营养不良为肾上腺脊髓神经病。
- [0154] 26. 生物素,其用于治疗中风。
- [0155] 27. 生物素,其用于治疗中风后的神经学后遗症。
- [0156] 28. 实施方案26或27的生物素,其中给予患者的生物素的每日量为50至700mg。
- [0157] 29. 实施方案26-28中任一项的生物素,其中给予患者的生物素的量为100至300mg。
- [0158] 30. 实施方案26-29中任一项的生物素,特征在于其为适于口服给药的形式。
- [0159] 31. 实施方案26-30中任一项的生物素,特征在于其为胶囊、片剂(任选薄膜包衣片剂)、锭剂或丸剂的形式。
- [0160] 32. 实施方案26-31中任一项的生物素,特征在于其为组合物形式,所述组合物含有生物素和赋形剂,不含有任何其他活性成分。
- [0161] 33. 实施方案32的生物素,特征在于所述赋形剂选自滑石、微晶纤维素、乳糖和甘露糖。
- [0162] 34. 实施方案26-33中任一项的生物素,特征在于其为适于注射给药的形式。
- [0163] 35. 实施方案26-34中任一项的生物素,特征在于其为缓慢释放组合物形式。
- [0164] 36. 组合物,其含有生物素和其它的抗中风的药物,用于同时、单独或依次(在时间上拉开间隔)治疗中风。
- [0165] 37. 实施方案36的组合物,其中所述其它抗中风的药物选自抗血栓形成药物、抗血小板剂、抗凝血剂、纤维蛋白溶解剂和神经保护剂。
- [0166] 参考资料:
- [0167] 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.
- [0168] Baumgartner M. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. Orphanet encyclopedia, February 2005. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-MCC.pdf>
- [0169] Brainin M, Zorowitz RD. Advances in stroke: recovery and rehabilitation. Stroke. 2013 Feb; 44(2): 311-3
- [0170] Carmichael ST. Translating the frontiers of brain repair to

treatments:starting not to break the rules.Neurobiol Dis.2010 Feb;37 (2) :237-42.

[0171] Chaudhuri A,Behan PO.Multiple sclerosis is not an autoimmune disease.Arch Neurol.2004 Oct;61 (10) :1610-2.

[0172] Dabbagh O,Brismar J,Gascon GG,Ozand PT.The clinical spectrum of biotin-treatable encephalopathies in Saudi Arabia.Brain Dev.1994;16Suppl:72-80.

[0173] Darin et al Pediatr Neurol.2007 Feb;36 (2) :132-4

[0174] Dávalos A,Secades J.Citicoline preclinical and clinical update 2009-2010.Stroke.2011 Jan;42 (1 Suppl) :S36-9

[0175] Debs R,Depienne C,Rastetter A,Bellanger A,Degos B,Galanaud D,Keren B,Fisher M.New approaches to neuroprotective drug development.Stroke.2011Jan;42 (1 Suppl) :S24-S27

[0176] Floel A,Cohen LG.Recovery of function in humans:cortical stimulation and pharmacological treatments after stroke.Neurobiol Dis.2010 Feb;37 (2) :243-51.

[0177] Gutiérrez-Fernández M,Fuentes B,Rodríguez-Frutos B,Ramos-Cejudo J,Vallejo-Cremades MT,Diez-Tejedor E.Trophic factors and cell therapy to stimulate brain repair after ischaemic stroke.J Cell Mol Med.2012Oct;16 (10) :2280-90

[0178] 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.

[0179] Noseworthy JH,Lucchinetti C,Rodriguez M,Weinshenker BG.Multiple sclerosis.N Engl J Med.2000 Sep 28;343 (13) :938-52.

[0180] 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.

[0181] Lo EH,Dalkara T,Moskowitz MA.Mechanisms,challenges and opportunities in stroke.Nat Rev Neurosci.2003 May;4 (5) :399-415.

[0182] Polman CH,Reingold SC,EdanG,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.

[0183] 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.

[0184] Ramos-Cabrer P,Campos F,Sobrino T,Castillo J.Targeting the ischemic penumbra.Stroke.2011 Jan;42 (1 Suppl) :S7-11.

[0185] Sotgiu S,Pugliatti M,Fois ML,Arru G,Sanna A,Sotgiu MA,Rosasti

G.Genes,environment,and susceptibility to multiple sclerosis.Neurobiol Dis.2004Nov;17(2):131-43

[0186] Stys PK,Zamponi GW,van Minnen J,Geurts JJ.Will the real multiple sclerosis please stand up?Nat Rev Neurosci.2012;13:507-14.

[0187] 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

[0188] 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.

[0189] Weiner HL.Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease.Arch Neurol.2004 Oct;61(10):1613-5.

[0190] Wolf B.Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency.Mol Genet Metab.2010 May;100(1):6-13

[0191] Zemleni J,Wijeratne SS,Hassan YI.Biotin.Biofactors 2009;35(1):36-46.

[0192] Zeng WQ,Al-Yamani E,Acierno JS Jr et al.Biotin-responsive basal ganglia disease maps to 2q36.3 and is due to mutations in SCL19A3.Am J Hum Genet.2005;77(1):16-26.

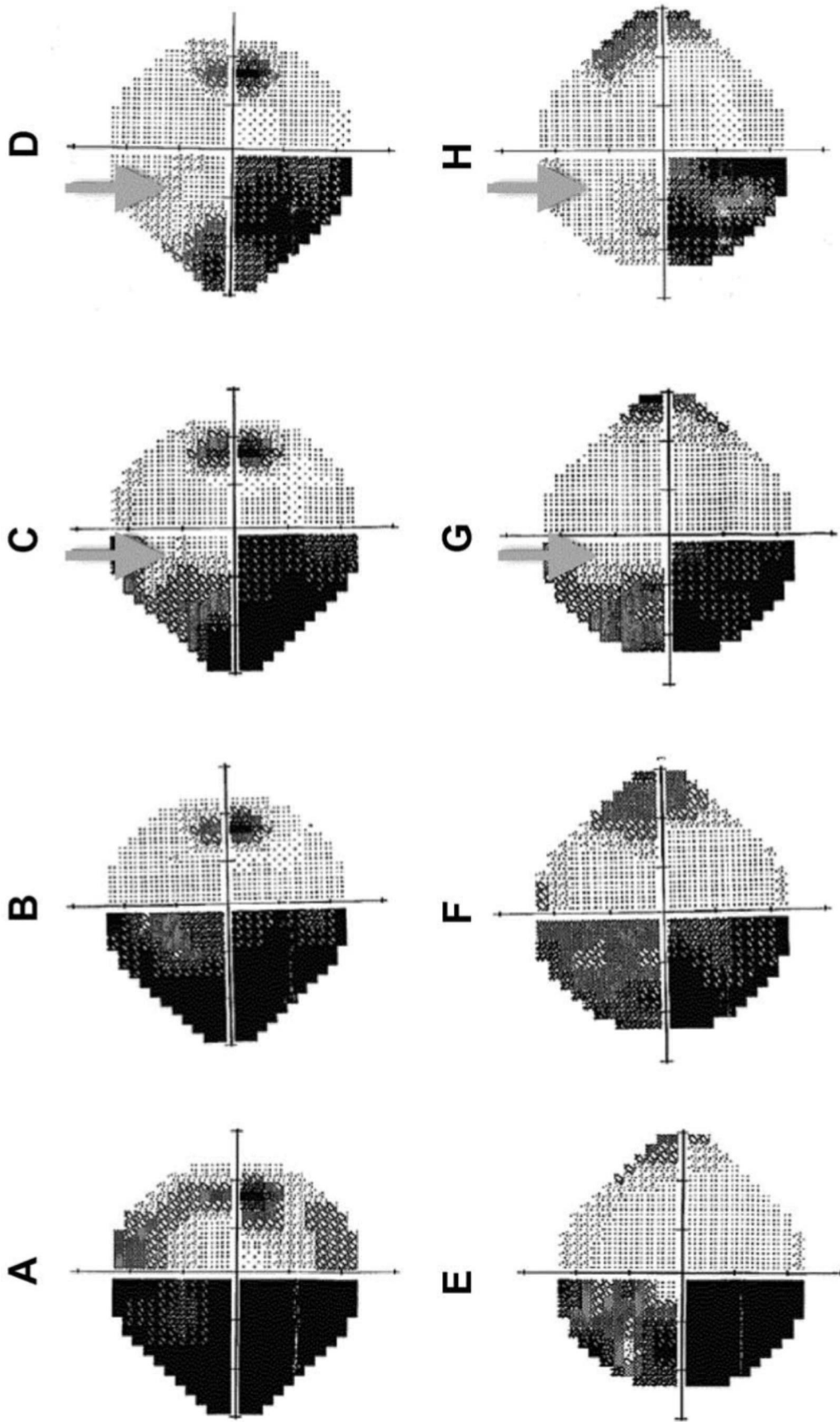


图1