



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019012431-4 A2



(22) Data do Depósito: 30/11/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 14/04/2020

(54) Título: USO DE UM ÉSTER DE (3-HIDROXIBUTIRATO) DE GLICERILA E DE UM ÉSTER DE TRIS(DL-3-HIDROXIBUTIRATO) DE GLICERILA

(51) Int. Cl.: A61P 25/06; A61K 31/12; A61K 31/21.

(30) Prioridade Unionista: 23/12/2016 US 15/389,828.

(71) Depositante(es): NEUROENERGY VENTURES, INC..

(72) Inventor(es): SAMI HASHIM.

(86) Pedido PCT: PCT US2017063832 de 30/11/2017

(87) Publicação PCT: WO 2018/118369 de 28/06/2018

(85) Data da Fase Nacional: 17/06/2019

(57) Resumo: Um método de controle da redução e/ou controle e/ou profilaxia dos sintomas da enxaqueca com o uso de glicerídeos de 3-hidroxibutirato é divulgado.

3-HIDROXIBUTIRATOS DE GLICERILA PARA O CONTROLE DO SINTOMA DA ENXAQUECA

REFERÊNCIA REMISSIVA A PEDIDOS DE PATENTE CORRELATOS

[001] Não aplicável.

DECLARAÇÃO RELATIVA À PESQUISA OU DESENVOLVIMENTO
PATROCINADO PELO GOVERNO FEDERAL

[002] Não aplicável

CAMPO DA INVENÇÃO

[003] A presente invenção é dirigida ao campo da enxaqueca e ao controle da sintomatologia da mesma. A invenção se refere ainda ao campo de corpos cetônicos e ainda a corpos cetônicos na forma de glicerídeos de 3-hidroxitiratos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[004] A enxaqueca está entre os mais predominantes dos distúrbios relacionados à cefaleia. Afeta-se até 5% da população e é mais comum em mulheres do que em homens. Apesar dos avanços na fisiopatologia da enxaqueca, as medidas preventivas comumente disponíveis são apenas parcialmente eficazes e apresentam alguns efeitos colaterais adversos graves. Note especialmente a este respeito os alcaloides de ergot e seus análogos. Nos últimos anos, tem havido um crescente interesse no papel da dieta na prevenção e tratamento da enxaqueca. Rainero et al, *Insulin sensitivity is impaired in patients with migraine*, Cephalgia 25:593-597, 2005, relataram gêmeos com alta frequência de enxaquecas que melhoraram durante uma dieta cetogênica. Os autores atribuem a patogênese da enxaqueca à diminuição da sensibilidade à insulina no cérebro, com consequente diminuição da utilização de glicose como fonte de energia. Rainero afirma: “Nossos dados mostram que a sensibilidade à

insulina é prejudicada na enxaqueca e sugere um papel para a resistência à insulina na comorbidade entre enxaqueca e doença vascular”.

[005] A dieta cetogênica envolve restrição severa de carboidratos e inclui uma alta proporção de gorduras. A primeira dieta cetogênica foi publicada em 1921 por Wilder (*The effects of ketonemia on the course of epilepsy*. Mayo Bull 2:307-308, 1981) relativa ao tratamento de crianças com epilepsia que é resistente às terapias farmacológicas então disponíveis. Em termos de distribuição de energia, a dieta cetogênica original era de 90% de gordura, 8% de proteína e 2% de carboidrato.

[006] A dieta cetogênica imita o estado metabólico da fome total. Ambas resultam em hipercetonemia de aproximadamente o mesmo grau, com teores de corpos cetônicos no sangue de 2 a 7 mM (Cahill, President's address: *Starvation*. Trans Am Clin Climatol Assoc, 94: 1-21, 1983). É importante ressaltar que esse grau de hipercetonemia é totalmente tamponado na circulação, não induz a acidose, e tem sido denominado como cetose “fisiológica” ou “terapêutica” (Hashim, et al; Ketone body therapy: from the ketogenic diet to the oral administration of ketone ester; J Lipid Res 44: 1818-1826, 2014).

[007] Mais recentemente, a dieta cetogênica foi utilizada no tratamento de 25 pacientes com enxaqueca crônica e repetitiva (DiLorenzo, et al; *Cortical junction correlates of responsiveness to short- lasting preventive intervention with ketogenic diet in migraine: a multimodal evoked potential study*, J Headache Pain 17: 58-67, 2016). (Pacientes com enxaqueca crônica e repetitiva, após apresentarem um primeiro episódio de enxaqueca geralmente com duração de 4 a 72 horas, também apresentam um episódio adicional em menos de 4 dias após o início do episódio anterior, com muitos tendo 15 ou mais episódios por mês. “Enxaquecas episódicas” apresentam-se como enxaquecas aparentemente discretas separadas por mais de 72 horas.) Além disso, a fim de investigar se a

dieta cetogênica tinha efeitos profiláticos na enxaqueca, os autores avaliaram, pela primeira vez, a influência da dieta por um mês na habituação dos potenciais evocados do córtex visual e somatossensorial em um grupo de pacientes com enxaqueca episódica. Após um mês na dieta, houve uma redução significativa na frequência média de ataque e duração das enxaquecas. Os autores concluem que a dieta cetogênica atua na regulação do equilíbrio entre a excitação e a inibição no nível cortical, através da indução da plasticidade neural e melhorias no metabolismo energético cerebral. No entanto, não há uma compreensão clara do mecanismo de ação apresentado.

[008] A dieta cetogênica não é a mais agradável das dietas. É bastante difícil de seguir e, quando seguido, pode aumentar o colesterol LDL, o ácido úrico e os ácidos graxos livres. Ocasionalmente, a dieta cetogênica pode resultar em aumento da incidência de nefrolitíase e outras complicações graves (Van Itallie, et al; *Ketone metabolism 's ugly duckling*; Nutr Rev. 61 :327-341 , 2003). Alguns desses efeitos adversos podem ser evitados, garantindo uma hidratação adequada; e a hiperlipidemia pode ser evitada aumentando-se a proporção de gorduras polinsaturadas e monoinsaturadas na dieta (Fuehrlein et al *Differential metabolic effects of saturated versus polyunsaturated fats in ketogenic diets*; J Clin Endocrinol Metab 89: 1641-1645, 2004). Além disso, a inclusão de triglicerídeos de cadeia média (ésteres de glicerol de ácidos graxos com tipicamente 8 e/ou 10 carbonos nos grupos de ácidos graxos) na dieta cetogênica pode melhorar a tolerabilidade da dieta cetogênica (Huttenlocher et al; *Medium-Chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy*, Neurology, Vol 11 , Nov 1971, pp 1097-1 103; Wu et al, *Medium-Chain Triglycerides in Infant Formulas and their Relation to Plasma Ketone Body Concentrations*, Pediatric Research, Vol 20, No. 4, pp 338-341, 1986; Balielli et al, *Ketogenic diets: An*

historical antiepileptic therapy with promising potentialities for the aging brain, Aging Research and Reviews 9 (2010) 273-279.

OBJETIVOS DA INVENÇÃO

[009] Um objetivo da invenção é fornecer um método de controle de um ou mais dos sintomas da enxaqueca em um indivíduo com necessidade do mesmo, sem a necessidade de terapias de fármaco atuais, tais como os alcaloides de ergot.

[0010] Outro objetivo da invenção é fornecer um método de controle de um ou mais dos sintomas da enxaqueca em um indivíduo com necessidade do mesmo como suplemento do tratamento com outros tratamentos terapêuticos para a enxaqueca.

[0011] Um outro objetivo da invenção é fornecer um método de controle de um ou mais dos sintomas da enxaqueca em um indivíduo com necessidade do mesmo, sem necessidade de recorrer a uma dieta cetogênica.

[0012] Um objetivo da invenção é fornecer um método de tratamento de um ou mais dos sintomas da enxaqueca em um indivíduo com necessidade do mesmo, sem a necessidade de terapias de fármaco atuais, tais como os alcaloides de ergot.

[0013] Outro objetivo da invenção é fornecer um método de tratamento de um ou mais dos sintomas da enxaqueca em um indivíduo com necessidade do mesmo como suplemento do tratamento com outros tratamentos terapêuticos para a enxaqueca.

[0014] Um outro objetivo da invenção é fornecer um método de tratamento de um ou mais dos sintomas da enxaqueca em um indivíduo com necessidade do mesmo, sem necessidade de recorrer a uma dieta cetogênica.

[0015] Um objetivo da invenção é fornecer um método de prevenção de um ou mais dos sintomas da cefaleia por enxaqueca em um indivíduo com

necessidade do mesmo, sem a necessidade de terapias de fármaco atuais, tais como os alcaloides de ergot.

[0016] Outro objetivo da invenção é fornecer um método de prevenção de um ou mais dos sintomas da enxaqueca em um indivíduo com necessidade do mesmo como suplemento do tratamento com outros tratamentos terapêuticos para a enxaqueca.

[0017] Um outro objetivo da invenção é fornecer um método para prevenir um ou mais dos sintomas da enxaqueca em um indivíduo com necessidade do mesmo, sem necessidade de recorrer a uma dieta cetogênica.

[0018] Um objetivo da invenção é fornecer um método de prevenção de um ou mais dos sintomas da enxaqueca em um indivíduo com um histórico de enxaqueca episódica sem a necessidade de terapias com fármacos atuais tais como os alcaloides de ergot.

[0019] Outro objetivo da invenção é fornecer um método de controle de um ou mais dos sintomas da enxaqueca em um indivíduo com um histórico de enxaqueca episódica como um suplemento ao tratamento com outros tratamentos terapêuticos para a enxaqueca.

[0020] Um outro objetivo da invenção é fornecer um método de controle de um ou mais dos sintomas da enxaqueca em um indivíduo que tenha um histórico de enxaqueca episódica sem a necessidade de recorrer a uma dieta cetogênica.

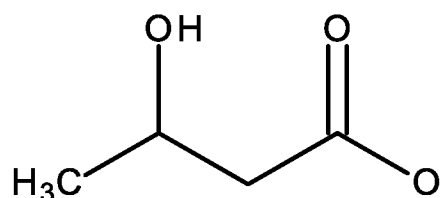
[0021] Um objetivo da invenção é fornecer um método de prevenção de um ou mais dos sintomas da enxaqueca em um indivíduo com um histórico de enxaqueca crônica repetitiva sem a necessidade de terapias com fármacos atuais tais como os alcaloides de ergot.

[0022] Outro objetivo da invenção é fornecer um método de controle de um ou mais dos sintomas da enxaqueca em um indivíduo com um histórico de

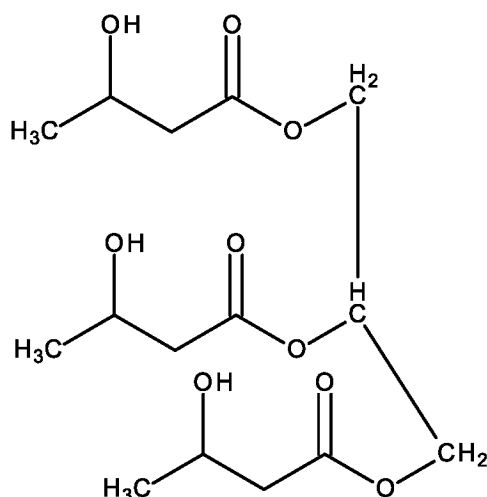
enxaqueca crônica repetitiva como suplemento ao tratamento com outros tratamentos terapêuticos para a enxaqueca.

[0023] Um outro objetivo da invenção é fornecer um método de controle de um ou mais dos sintomas da enxaqueca em um indivíduo com um histórico de enxaqueca crônica repetitiva sem a necessidade de recorrer a uma dieta cetogênica.

[0024] Ainda outro objetivo da invenção é alcançar os objetivos anteriores pela administração de um éster de 3-hidroxibutirato de glicerídeo em uma quantidade de 3-hidroxibutiroíla.



com teor correspondente para a administração oral de cerca de 0,5 g/kg a 2,0 g/kg de peso corporal por dia de tris(3-hidroxibutirato) de glicerila.



[0025] Ainda um outro objetivo da invenção é alcançar os objetos anteriores pela administração de um éster de glicerídeo de 3-hidroxibutiroíla em uma quantidade de modo a resultar em um teor de corpos cetônicos totais no sangue de cerca de 2 a cerca de 7,5 mM.

[0026] Ainda outro objetivo da invenção é alcançar os objetivos anteriores pela administração do(s) éster(es) de (3-hidroxibutirato) de glicerila em um regime de 2 a 3 x/dia por pelo menos 3 dias para aqueles com enxaqueca episódica e 2 a 3 vezes/dia por períodos mais longos, determinados com base na história de duração dos sintomas crônicos do paciente mais 4 dias adicionais.

[0027] Ainda outros objetivos da invenção se tornarão evidentes para os técnicos no assunto após terem se beneficiado da presente invenção.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0028] Em resumo, os objetivos anteriores da invenção e outros podem ser obtidos pela administração de um éster de (3-hidroxibutirato) de glicerila a um indivíduo que está tendo ou teve recentemente uma enxaqueca ou a alguém que é propenso a enxaqueca. Quando o éster é tris(3-hidroxibutirato) de glicerila, o mesmo é administrado em uma quantidade que está tipicamente na faixa de 0,5 g/kg a 2,0 g/kg de peso corporal por dia em 2 a 3 doses divididas, que para uma mulher de 60 kg é cerca de 10 a 40 g/porção três vezes ao dia a cerca de 15 a 60 g/porção duas vezes ao dia e para um homem de 70 kg é cerca de 12 a 47 g/porção três vezes ao dia a cerca de 17,5 a 70 g/porção duas vezes ao dia. Estas doses e tamanhos de porção são projetadas para resultar em teores de corpos cetônicos totais no sangue (3-hidroxibutirato e acetoacetato combinados) em teores no sangue de 2 a 7,5 mM em um indivíduo típico comum a quem estes compostos são administrados. Os técnicos no assunto saberão como ajustar estas quantidades de dosagem em indivíduos que apresentem distribuição e/ou metabolismos não típicos, de modo que as doses anteriores não resultem no teor no sangue estando na faixa correta. Quando o éster é um dos outros ésteres discutidos mais detalhadamente abaixo, a dose é calculada para fornecer uma quantidade comparável da porção 3-hidroxibutirila que é

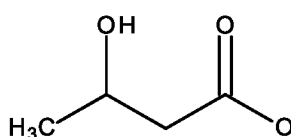
finalmente fornecida pelo tris(3-hidroxibutirato) de glicerila administrado como indicado acima.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

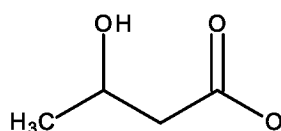
[0029] Não aplicável

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0030] A presente invenção é dirigida ao uso de compostos que possuem o grupo 3-hidroxibutirola



esterificado para um grupo glicerol no controle, tratamento ou prevenção de um ou mais dos sintomas associados à enxaqueca e/ou controle, tratamento ou prevenção da base neurológica subjacente para os sintomas. Para fins da presente invenção, o tratamento pretende significar que a administração é durante um episódio de sintomas de enxaqueca: a prevenção pretende significar a administração do éster a um indivíduo conhecido por ter enxaquecas e que é propenso a ter a mesma, especialmente propenso a ter múltiplos episódios (que podem ser tão poucos quanto 1 dentro de cerca de 72 horas do início de um episódio anterior e tão frequentes quanto mais de 15 episódios ou mais dentro de um mês), e adicionalmente “propenso a” pretende incluir, sem limitação, aqueles que têm um histórico de enxaqueca após um evento de precipitação conhecido ou suspeito, em que o tempo de latência entre o evento de precipitação conhecido ou suspeito e a apresentação de sintomas sendo determinada a partir do histórico do indivíduo ou de uma associação geralmente reconhecida na técnica. Os ésteres podem ser aqueles em que os grupos 3-hidroxibutirola



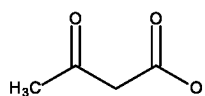
esterificam 1, 2, ou todos os 3 dos grupos hidróxi em uma única molécula de glicerol. Quando menos do que todos os três grupos hidróxi do glicerol são esterificados pelo grupo 3-hidroxibutiroíla, os grupos hidróxi restantes do glicerol podem permanecer não esterificados, ser esterificados por ácidos graxos ômega-3, ácidos graxos ômega-6, ácidos graxos ômega-3,6, ácidos graxos de cadeia média ou misturas dos mesmos. (ácidos graxos de cadeia média são ácidos graxos com cadeias de carbono geralmente de 8 e/ou 10 carbonos, tal como, por exemplo, um desses ácidos graxos de cadeia média em uma forma purificada é o ácido caprílico). Cada grupo 3-hidroxibutiroíla em cada molécula está independentemente na forma D ou L e o composto a granel a ser administrado pode ser uma mistura de qualquer um ou de todos do mesmo (isto é, uma mistura de compostos tendo (a) todos os grupos na forma D, (b) todos os grupos na forma L, (c) alguns na forma D e alguns na forma L, (d) bem como misturas de compostos selecionados de (1) a e b (2) a e c, e (3) a, b e c). Ambas as formas D e L dos grupos 3-hidroxibutiroíla estão ativas, no entanto, a forma L é utilizada mais lentamente e assim, é preferível que os grupos 3-hidroxibutiroíla estejam substancialmente na forma D. Em uma modalidade particularmente preferida, cerca de 90% a 98%, mais preferivelmente, cerca de 96% dos grupos 3-hidroxibutirila estão na forma D. No entanto, a utilização de outras quantidades de formas D versus L está dentro da invenção e pode ser selecionado de 100% de D a 100% de L e qualquer mistura das formas D e L em quaisquer proporções. Além disso, as misturas de ésteres com um, dois ou 3 grupos (3-hidroxibutirila) com (a) nenhuma outra esterificação ou (b) esterificação adicional com um ácido graxo ômega (ou ômega 3, ômega 6 ou ômega 3, 6 ou misturas dos mesmos) ou (c) adicionalmente esterificado com um

ácido graxo de cadeia média ou misturas de diferentes ácidos graxos de cadeia média ou (d) adicionalmente esterificado com um ácido graxo ômega e um ácido graxo de cadeia média, são também contempladas dentro do escopo dos compostos para uso na presente invenção. Uma modalidade altamente preferida é aquela em que o composto utilizado para a presente invenção é tris(3-hidroxibutirato) de glicerila; um composto ainda mais altamente preferido é o tris(DL 3-hidroxibutirato) de glicerila, o DL se referindo ao composto a granel e não necessariamente uma mistura em uma molécula específica; e uma modalidade ainda mais altamente preferida é o uso de tris(D a 96%/L a 4% de 3-hidroxibutirato) de glicerila, D a 96%/L a 4% referente ao composto a granel e não necessariamente a uma mistura em uma molécula específica. Estes compostos e um método de fabricação dos mesmos são descritos mais detalhadamente no documento US 7,807,718, que é aqui incorporado em relação à descrição dos compostos e a sua fabricação.

[0031] Em resumo, os objetivos anteriores da invenção e outros podem ser obtidos pela administração de um éster de (3-hidroxibutirato) de glicerila a um indivíduo que está tendo ou teve recentemente uma enxaqueca ou a alguém que é propenso a enxaquecas. Quando o éster é tris(3-hidroxibutirato) de glicerila, ele é geralmente administrado oralmente em uma quantidade que está tipicamente na faixa de 0,5 g/kg a 2,0 g/kg de peso corporal por dia (mais especificamente 0,5 g/kg, 0,55 g/kg, 0,6 g/kg, 0,65 g/kg, 0,7 g/kg, 0,75 g/kg, 0,8 g/kg, 0,85 g/kg, 0,9 g/kg, 0,95 g/kg, 1 g/kg, 1,1 g/kg, 1,2 g/kg, 1,3 g/kg, 1,4 g/kg, 1,5 g/kg, 1,6 g/kg, 1,7 g/kg, 1,8 g/kg, 1,9 g/kg ou 2 g/kg, bem como quantidades intermediárias entre qualquer uma dessas quantidades especificamente recitadas) em 2 a 3 doses divididas, que para uma mulher de 60 kg é de cerca de 10 a 40 g/porção (mais especificamente 10 g/porção, 12,5 g/porção, 15 g/porção, 17,5 g/porção, 20 g/porção, 22,5 g/porção, 25 g/porção, 30 g/porção,

35 g/porção, 40 g/porção, bem como quantidades intermediárias entre qualquer uma dessas quantidades especificamente recitadas) três vezes ao dia (aproximadamente a cada 8 horas) a cerca de 15 a 60 g/porção (mais especificamente de 15 g/porção, 17,5 g/porção, 20 g/porção, 22,5 g/porção, 25 g/porção, 27,5 g/porção, 30 g/porção, 35 g/porção, 40 g/porção, 45 g/porção, 50 g/porção, 55 g/porção, ou 60 g/porção, bem como quantidades intermediárias entre qualquer uma dessas quantidades especificamente recitadas) duas vezes ao dia (aproximadamente a cada 12 horas) e para um homem de 70 kg, cerca de 12 a 47 g/porção (mais especificamente 12 g/porção, 15 g/porção, 17,5 g/porção, 20 g/porção, 22,5 g/porção, 25 g/porção, 30 g/porção, 35 g/porção, 40 g/porção, 45 g/porção, 47 g/porção, bem como quantidades intermediárias entre qualquer um desses valores especificamente recitados) três vezes (aproximadamente a cada 8 horas) diariamente para cerca de 17,5 a 70 g/porção (mais especificamente 17,5 g/porção, 20 g/porção, 22,5 g/porção, 25 g/porção, 27,5 g/porção, 30 g/porção, 35 g/porção, 40 g/porção, 45 g/porção, 50 g/porção, 55 g/porção, 60 g/porção, 65 g/porção, 70 g/porção, bem como quantidades intermediárias entre qualquer uma dessas quantidades especificamente recitadas) duas vezes (aproximadamente a cada 12 horas) diariamente. Estas doses e tamanhos de porção pretendem resultar em teor de corpos cetônicos totais no sangue (3-hidroxibutirato e acetoacetato combinados) nos teores no sangue de 2 a 7,5 mM (mais especificamente 2 mM, 2,25 mM, 2,5 mM, 2,75 mM, 3 mM, 3,25 mM, 3,5 mM, 4 mM, 4,25 mM, 4,5 mM, 4,6 mM, 4,7 mM, 4,8 mM, 4,9 mM, 5,0 mM, 5,1 mM, 5,2 mM, 5,3 mM, 5,4 mM, 5,5 mM, 5,6 mM, 5,7 mM, 5,8 mM, 5,9 mM, 6,0 mM, 6,1 mM, 6,2 mM, 6,3 mM, 6,4 mM, 6,5 mM, 6,6 mM, 6,7 mM, 6,8 mM, 6,9 mM, 7,0 mM, 7,1 mM, 7,2 mM, 7,3 mM, 7,4 mM, 7,5 mM, bem como teores intermediários entre qualquer um desses teores especificamente recitados e qualquer um desses pode servir como

uma extremidade inferior de uma faixa ou extremidade superior de uma faixa desde que a extremidade superior da faixa seja maior do que a extremidade inferior dessa faixa) em um indivíduo típico comum a quem esses compostos são administrados. (Acetoacetato é uma forma oxidada de 3-hidroxiacetato em que o grupo 3-hidróxi é substituído por um grupo 3-oxo



(acetoacetato). Quando os ésteres utilizados na presente invenção são ingeridos oralmente, os ésteres são primeiramente hidrolisados no trato intestinal devido à lipase pancreática, liberando a porção de 3-hidroxiacetato que é absorvida, e o corpo utiliza o 3-hidroxiacetato convertendo-o em acetoacetato que, por sua vez, é realmente usado pelas células.) Os técnicos no assunto saberão como ajustar estas quantidades de dosagem em indivíduos que apresentem distribuição e/ou metabolismos não típicos, de modo que as doses anteriores não resultem no teor no sangue estando na faixa correta. Quando o éster é um dos outros ésteres discutidos mais detalhadamente abaixo, a dose é calculada para fornecer uma quantidade comparável da porção 3-hidroxiacetato que é finalmente fornecida pelo tris(3-hidroxiacetato) de glicerila.

[0032] No presente relatório descritivo, em qualquer caso em que uma faixa de valores para um determinado parâmetro é dada e uma recitação mais específica de valores dentro dessa faixa é dada, cada valor específico pode ser a base para um novo limite de faixa, desde que o limite inferior seja na verdade, menor do que o limite superior. A título de exemplo, no parágrafo anterior, a faixa de dosagem é dada como “0,5 g/kg a 2,0 g/kg” com uma recitação mais específica de “0,5 g/kg, 0,55 g/kg, 0,6 g/kg, 0,65 g/kg, 0,7 g/kg, 0,75 g/kg, 0,8 g/kg, 0,85 g/kg, 0,9 g/kg, 0,95 g/kg, 1 g/kg, 1,1 g/kg, 1,2 g/kg, 1,3 g/kg, 1,4 g/kg, 1,5 g/kg, 1,6 g/kg, 1,7 g/kg, 1,8 g/kg, 1,9 g/kg ou 2 g/kg”. Com base nisto,

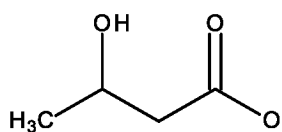
qualquer uma das quantidades mais específicas recitadas pode ser o limite inferior de uma nova faixa e qualquer quantidade específica maior pode ser o limite superior dessa nova faixa e cada uma dessas faixas construídas deve ser considerada como especificada especificamente neste relatório descritivo. Como tal, as faixas de 0,5 a 0,6; 0,55 a 1,9, 0,75 a 1,7, 1,8 a 1,9, etc., todas são consideradas aqui citados. O mesmo é aplicável aos outros parâmetros relacionados a dosagens com base no peso corporal, tamanhos de porções, etc., também.

[0033] A constelação de sintomas tipicamente associados a enxaquecas inclui distúrbios visuais e/ou gastrointestinais transitórios. A cefaleia é muitas vezes precedida por uma aura visual de pontos em movimento piscando ou linhas cintilantes que obscurecem parcialmente a visão, áreas discretas de perda de visão, desfocagem da visão e/ou fotofobia (“distúrbios prodrômicos”). Estes distúrbios prodrômicos duram entre 5 a 30 minutos e são seguidos pela cefaleia (geralmente unilateral) que pode durar de 4 a 72 horas. A presente invenção é dirigida ao alívio da cefaleia inteiramente, redução da apresentação da cefaleia em sua frequência de aparecimento e/ou de sua intensidade de apresentação, e prevenção de sua apresentação em um indivíduo em quem se sabe que ela vai aparecer ou em quem as enxaquecas apareceram anteriormente após um evento de precipitação conhecido ou suspeito. Geralmente, o histórico do paciente e a própria associação do paciente de um evento ou estímulo com o início de uma enxaqueca é invocado para a identificação de um “evento de precipitação suspeito”, uma vez que estes não estão bem caracterizados para a população geral com enxaqueca. A aparência de um ou mais dos sintomas prodrômicos (mencionados adicionalmente mais adiante neste relatório descritivo) são geralmente considerados indícios para iniciar a terapia com éster de 3-hidroxitirato, mas estes são sintomas “associados”, em vez de “eventos

de precipitação”. O “tratamento”, “prevenção”, “redução da frequência” e/ou “redução da intensidade” é de pelo menos uma cefaleia em si e/ou distúrbios gastrointestinais, e/ou efeitos visuais, e/ou os sintomas de fotofobia que podem acompanhar a cefaleia, e geralmente são mais especificamente aplicáveis a pelo menos a cefaleia e, preferivelmente, a cefaleia e um ou mais destes sintomas associados. Embora o tratamento, a redução da frequência ou a redução da intensidade dos sintomas prodrômicos que normalmente precedem a cefaleia possam ser simultaneamente alcançados, eles não são necessários como parte da presente invenção. Contudo, na ausência de um reconhecimento de qualquer outra razão para iniciar uma rodada de administração dos ésteres de (3-hidroxibutirato) de glicerila, a apresentação de um ou mais dos sintomas prodrômicos pode ser usada como um indício para iniciar tal administração ou se já tiver iniciado a administração, para talvez aumentar a quantidade a ser administrada.

[0034] Os compostos de éster para uso na presente invenção são administrados em quantidades que fornecem a mesma quantidade de porção 3-hidroxibutiroíla do que quando 0,5 mg/kg a 2,0 mg/kg de peso corporal do tris(3-hidroxibutirato) de glicerila é administrado oralmente. Novamente, o ponto focal é conseguir o corpo cetônico apropriado (teor de 3-hidroxibutiroíla mais teor de acetoacetato) no sangue entre 2 mM e 7 mM, de preferência, 4,5 mM a 7 mM, com mais preferência, 5 mM a 7 mM. Nos casos em que o volume ou peso real desta quantidade é muito incômodo ou indesejável para dar uma dose única, a dose pode ser dividida em múltiplas doses divididas de tamanho desejável, administradas múltiplas vezes por dia ou em dosagens múltiplas administradas em uma dose única (ou seja, dentro de alguns momentos de um outro, como desejado). Preferencialmente, a dose é dividida em 2 a 3 doses divididas, espaçadas aproximadamente igualmente ao longo de um período de

24 horas, de modo que a dosagem de duas vezes por dia é aproximadamente a cada 12 horas e a dosagem de três vezes ao dia é aproximadamente de 8 em 8 horas. A título de exemplo, se se desejar administrar 50 g, a dose pode ser feita como uma dose única de 50 g em uma forma de dosagem única ou distribuída em um alimento ou bebida ou pode ser administrada em 1/2 dessas quantidades duas vezes ao dia, ou pode ser administrada em uma forma tendo 1/2 da dose em duas unidades de dosagem dadas dentro de alguns momentos uma da outra (preferencialmente, dentro de alguns segundos uma da outra quando é desejada uma dosagem substancialmente única). Quando são desejadas múltiplas doses por dia ou são desejadas múltiplas unidades de dosagem por dia em uma dosagem única, outras dosagens fracionadas e unidades de dosagem múltiplas serão conhecidas dos técnicos no assunto e incluem sem limitação a administração de 1/3 das quantidades anteriores administradas 3 vezes ao dia ou em três unidades administradas substancialmente ao mesmo tempo; 1/4 das quantidades acima administradas 4 vezes ao dia ou em quatro unidades administradas substancialmente ao mesmo tempo ou 2 unidades duas vezes ao dia. A intenção e objetivo é induzir uma hipercentonemia terapêutica caracterizada por teores sanguíneos do grupo 3-hidroxibutirola



de 2 mM a 7,5 mM, (tal como 4,5 mM, 5,0 mM, 5,5 mM, 6,0

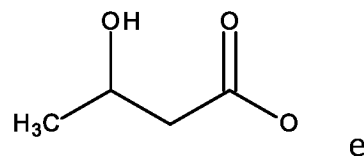
mM, 6,5 mM, 7,0 mM ou 7,5 mM, e todos os teores de mM entre qualquer uma destas quantidades expressamente explicitadas são consideradas explicitamente divulgadas também) comparáveis àquelas alcançadas pela dieta cetogênica ou fome. Os técnicos no assunto apreciarão outras variações do tema.

[0035] Geralmente, após administração oral, os teores necessários de corpos cetônicos no sangue podem ser alcançados dentro de 24 horas, mais geralmente dentro de 12 horas, ainda mais tipicamente dentro de 6 horas, ainda mais tipicamente dentro de 2 horas, ainda mais provavelmente dentro de 1 hora. Na administração oral, os teores de corpo cetônico no sangue aumentam rapidamente e atingem o pico em cerca de 30 minutos ou 45 minutos a 1 hora. Uma vez iniciada a administração devido à apresentação de (a) uma enxaqueca ou (b) uma apresentação de um subgrupo de sintomas de enxaqueca, (c) uma apresentação de um ou mais sintomas prodrômicos da enxaqueca, ou (d) o reconhecimento da ocorrência de um evento de precipitação da enxaqueca ou reconhecimento da ocorrência de um evento de precipitação suspeito de enxaqueca ter ocorrido, a administração deve continuar diariamente durante 2, 3 ou 4 dias, no caso de um indivíduo que se sabe ou acredita ser um indivíduo com enxaqueca episódica ou no caso de um indivíduo conhecido por ter enxaquecas crônicas repetitivas, por até um mês, e mais tempo após a última enxaqueca repetitiva em um determinado grupamento. No caso do indivíduo com enxaqueca crônica repetitiva, o histórico do paciente quanto ao tempo de duração das crises de enxaqueca repetitiva (ou seja, sem limitação, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, etc) pode ser usado como um guia para indicar quanto tempo a dosagem deve continuar, que deve ser de pelo menos 4 dias além da última enxaqueca esperada em uma série. Por exemplo, sem estar limitado a isso, um indivíduo com um histórico de enxaquecas repetitivas crônicas que começam no dia 1, duram alguns dias e se repetem em cerca de 4 dias, e continuam a se repetir durante 2 semanas de modo que a última enxaqueca esperada começa no dia 15, a administração deve continuar pelo menos até 19, e provavelmente por um dia ou dois a mais. Na situação em que se tem um histórico de enxaqueca que se apresenta após um evento específico, a

administração deve ser a mais breve possível após a ocorrência do evento conhecido ligado ao início dos sintomas, até pelo menos 4 ou mais dias após o aparecimento normal do sintoma de enxaqueca associado com o evento. Na situação em que um indivíduo tem um histórico de ocorrências de enxaqueca de seguimento aproximadamente regulares depois de uma mais cedo, com intervalos relativamente regulares, a administração deve ser iniciada a partir de um momento antes que a enxaqueca repetida ocorra antecipadamente por pelo menos 4 dias após a expectativa de tal enxaqueca de seguimento antecipada. Na presente invenção, o uso profilático (preventivo) dos ésteres (3-hidroxibutirato) de glicerila para prevenir os sintomas da enxaqueca é geralmente direcionado para estas duas últimas situações. Na situação em que o indivíduo apresenta a sintomatologia prodrômica de uma enxaqueca, a administração deve começar o mais cedo possível e durar como indicado acima para o indivíduo episódico ou o indivíduo repetitivo e crônico como indicado acima, mas devido à curta duração entre a sintomatologia prodrômica. apresentação e início de cefaleia, uma vez iniciados os sintomas prodrômicos, a administração é considerada tratamento e não prevenção.

[0036] Como afirmado anteriormente, espera-se que a faixa de dosagem acima do tris(3-hidroxibutirato) de glicerila forneça um teor total de corpos

cetônicos no sangue (grupo 3-hidroxibutiroíla).
 acetoacetato) de 2 mM a 7 mM.



EXEMPLOS

[0037] Os seguintes exemplos exemplificam, mas não limitam, a presente invenção.

Exemplo 1

[0038] Uma mulher de 60 kg apresenta-se com enxaquecas episódicas ocorrendo uma dessas cefaleias de ocorrência e então não ocorrendo novamente por vários meses. Em cada evento, pouco antes da cefaleia começar, o indivíduo apresenta distúrbios visuais clássicos da enxaqueca. O indivíduo é solicitado a se autoadministrar com 15 gramas de tris(3-hidroxibutirato) de glicerila ao notar o próximo momento que a perturbação visual deste tipo aparece e continua a se autoadministrar 3 vezes por dia durante 4 dias. O indivíduo percebe tais sintomas e ingere 15 g de tris(3-hidroxibutirato) de glicerila em poucos minutos após perceber os sintomas. A cefaleia que se segue é de menor duração e menor intensidade do que os episódios anteriores.

Exemplo 2

[0039] Um homem de 70 kg apresenta-se com enxaqueca crônica repetitiva onde o histórico prévio mostra uma vez que em que um episódio repetitivo começa, o indivíduo tem uma primeira enxaqueca que dura em média 24 horas e outra surge em 2 a 3 dias com esse padrão continuando por cerca de 30 dias após que as enxaquecas desaparecem por 1 a 2 meses e o ciclo se repete novamente. Não há evento conhecido ou suspeito que acione esses eventos. O indivíduo é instruído a se autoadministrar com 20 g de tris(3-hidroxibutirato) de glicerila após o início da enxaqueca e a continua a se autoadministrar nesta dosagem 3 vezes ao dia durante 35 dias. A enxaqueca inicial usual é menos grave e de duração mais curta do que as ocorrências de histórico prévio. As enxaquecas repetitivas são ainda mais reduzidas em frequência e intensidade do que as do histórico prévio sugeriria.

Exemplo 3

[0040] O indivíduo do Exemplo 2 interrompe a administração após 35 dias, fica livre de enxaqueca por dois meses e um outro episódio ocorre e o Exemplo 2 é seguido novamente, contando o início desta segunda enxaqueca como dia 1,

exceto que após cessar a administração no dia 35, o indivíduo começa a administração novamente no dia 90 (cerca de 5 a 6 dias antes de um início esperado de uma nova enxaqueca com base no histórico deste indivíduo) e continua a administração por um período adicional de 40 dias (isto é, para os dias 90 a 130). Embora fosse esperado que uma enxaqueca ocorresse nos dias 94 a 95, esta enxaqueca não aparece durante o período de administração, terminando no dia 130.

Exemplo 4

[0041] Uma mulher de 60 kg apresenta-se com enxaqueca crônica repetitiva com um padrão repetitivo semelhante ao indivíduo do sexo masculino dos Exemplos 2 e 3. Ela é instruída a se autoadministrar com 15 g de tris(3-hidroxibutirato) de glicerila no início da enxaqueca, em vez dos 20 g como nos Exemplos 2 e 3, mas de outro modo seguindo o regime dos Exemplos 2 e 3. O alívio é semelhante ao mostrado nos resultados dos Exemplos 2 a 3.

REIVINDICAÇÕES

1. Um método de uso de um éster de (3-hidroxiбутирато) de glicerila no controle da sintomatologia da enxaqueca que compreende:

administrar uma quantidade de um (3-hidroxiбутирато) de glicerila

(a) a um indivíduo que apresente pelo menos um sintoma de enxaqueca, em que a referida quantidade é suficiente para eliminar, controlar, limitar ou reduzir o referido pelo menos um sintoma ou

(b) a um indivíduo de modo a prevenir o início de pelo menos um dos referidos sintomas a partir de um padrão previamente estabelecido de início dos sintomas da enxaqueca.

2. O método da reivindicação 1, em que o referido (3-hidroxiбутирато) de glicerila é selecionado do grupo que consiste em um tris (3-hidroxiбутирато) de glicerila, um bis (3-hidroxiбутирато) de glicerila, um mono (3-hidroxiбутирато) de glicerila, um bis(3-hidroxiбутирато)-mono(éster de acila graxa ômega 3) de glicerila, um bis(3-hidroxiбутирато)-mono(éster de acila graxa ômega 6) de glicerila, um mono(3-hidroxiбутирато)-di(éster de acila graxa ômega 6) de glicerila, um mono(3-hidroxiбутирато)-mono(éster de acila graxa ômega 3)-mono(éster de acila graxa ômega 6) de glicerila, um bis(3-hidroxiбутирато)-mono(éster de acila graxa ômega 3,6) de glicerila, um mono(3-hidroxiбутирато)-di(éster de acila graxa ômega 3) de glicerila, um mono(3-hidroxiбутирато)-di(éster de acila graxa ômega 3,6) de glicerila, um mono(3- hidroxiбутирато)-mono(éster de acila graxa ômega 3)-mono(éster de acila graxa ômega 3,6) de glicerila, um mono(3-hidroxiбутирато)-mono(éster de acila graxa ômega 6)-mono(éster de acila graxa ômega 3,6) de glicerila, qualquer um dos anteriores tendo um ou mais dos grupos acila graxa ômega ou hidroxila não esterificada substituídos por um grupo éster de acila graxa de cadeia média e misturas dos mesmos, em que múltiplos grupos acila graxa ômega em uma única molécula

podem ser os mesmos ou diferentes, e em que múltiplos grupos acila graxa de cadeia média em uma única molécula podem ser os mesmos ou diferentes; e cada grupo 3-hidroxibutirato é independentemente selecionado das suas formas D e L.

3. O método da reivindicação 1, em que o referido (3-hidroxibutirato) de glicerila é tris (3-hidroxibutirato) de glicerila, em que cada grupo 3-hidroxibutirato está independentemente na forma D ou L e misturas dos mesmos.

4. O método da reivindicação 3, em que o tris (3-hidroxibutirato) de glicerila é selecionado do grupo que consiste em tris (D-3-hidroxibutirato) de glicerila, tris (L-3-hidroxibutirato) de glicerila, tris (DL-3-hidroxibutirato) de glicerila, e misturas dos mesmos, em que a designação “DL” se refere ao volume global de grupos hidroxibutirato e não a qualquer molécula específica.

5. O método da reivindicação 4, em que o tris (3-hidroxibutirato) de glicerila é tris (DL-3-hidroxibutirato) de glicerila.

6. O método da reivindicação 5, em que o tris (DL-3-hidroxibutirato) de glicerila tem uma razão aproximada de grupos de D-3-hidroxibutirato para grupos de L-3-hidroxibutirato de 96:4.

7. O método da reivindicação 1, em que a referida quantidade é uma quantidade oral de cerca de 0,5 g/kg de peso corporal/dia a cerca de 2,0 g/kg de peso corporal/dia com base em tris (3-hidroxibutirato) de glicerila e as quantidades correspondentes que fornecem a mesma quantidade do grupo 3-hidroxibutirila para os outros ésteres, assumindo a hidrólise completa dos ésteres, tomadas como dose única ou doses divididas.

8. O método da reivindicação 7, em que a referida administração é continuada (a) durante 2 a 4 dias para um indivíduo que apresenta uma enxaqueca episódica ou (b) para um indivíduo que apresenta um histórico de

enxaqueca repetitiva crônica durante pelo menos 2 a 4 dias além do histórico de ciclo repetitivo crônico como determinado a partir do histórico médico dos indivíduos ou onde tal histórico é desconhecido ou não confiável, por aproximadamente 1 mês.

9. O método da reivindicação 1, em que a referida quantidade é suficiente para liberar um teor de corpos cetônicos totais no sangue compreendendo a soma da porção de 3-hidroxibutirola e acetoacetato selecionada de uma faixa tendo um limite inferior e superior selecionado de cerca de 2 mM, 2,25 mM, 2,5 mM, 2,75 mM, 3 mM, 3,25 mM, 3,5 mM, 3,75 mM, 4 mM, 4,25 mM, 4,5 mM, 5 mM, 5,5 mM, 6 mM, 6,5 mM, 7 mM e cerca de 7,5 mM nas primeiras 24 horas de administração do referido composto de (3-hidroxibutirato) de glicerila, desde que o referido limite superior da faixa seja maior que o limite inferior da faixa.

10. O método da reivindicação 9, em que o referido teor de corpos cetônicos totais no sangue é alcançado nas primeiras 6 horas de administração do referido composto de (3-hidroxibutirato) de glicerila.

11. O método da reivindicação 9, em que o referido teor de corpos cetônicos totais no sangue é alcançado nas primeiras 2 horas de administração do referido composto de (3-hidroxibutirato) de glicerila.

12. O método da reivindicação 9, em que o referido teor de corpos cetônicos totais no sangue é alcançado dentro da primeira hora de administração do referido composto de (3-hidroxibutirato) de glicerila.

13. O método da reivindicação 1, em que a administração é iniciada devido ao aparecimento de um ou mais sintomas prodrômicos da enxaqueca.

14. O método da reivindicação 1, em que a administração é iniciada após a apresentação de cefaleia.

RESUMO

**3-HIDROXIBUTIRATOS DE GLICERILA PARA O CONTROLE DO SINTOMA DA
ENXAQUECA**

Um método de controle da redução e/ou controle e/ou profilaxia dos sintomas da enxaqueca com o uso de glicerídeos de 3-hidroxbutirato é divulgado.