

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成29年9月7日 (2017.9.7)

【公表番号】特表2016-530279(P2016-530279A)

【公表日】平成28年9月29日 (2016.9.29)

【年通号数】公開・登録公報2016-057

【出願番号】特願2016-537894(P2016-537894)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 39/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/28 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/06

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 39/06

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 9/28

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/04

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/26

【手続補正書】

【提出日】平成29年7月25日 (2017.7.25)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2, 4 - ジニトロフェノール (D N P)、その塩、その溶媒和化合物、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される化合物の治療的に有効な量を含む、その必要のある対象における疾患または障害の防止または処置のための薬学的組成物であって、

組成物が、対象において化合物の持続放出を提供し、かつ

疾患または障害が、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D)、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、肝臓脂肪症、2 型糖尿病 (T 2 D)、後天性リポジストロフィー、(遺伝性) リポジストロフィー、部分的リポジストロフィー、高トリグリセリド血症、肥満、メタボリックシンドローム、レット症候群、加齢に関連したメタボリックシンドローム、活性酸素種 (R O S) の増加に関連した代謝疾患、フリートライヒ運動失調症、インスリン抵抗性、肝線維症、肝硬変、および肝細胞癌からなる群より選択される少なくとも 1 種である、薬学的組成物。

【請求項 2】

化合物の治療的に有効な用量が、約 1 m g / k g / 日 ~ 約 1 0 m g / k g / 日の範囲である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3】

対象において約 0 . 0 5 μ M ~ 約 2 0 0 μ M の範囲の化合物の定常状態血漿濃度をもち、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4】

対象において約 0 . 5 μ M ~ 約 5 0 μ M の範囲の化合物の定常状態血漿濃度をもち、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

対象において約 3 μ M ~ 約 5 μ M の範囲の化合物の定常状態血漿濃度をもち、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

対象における化合物の定常状態血漿濃度が、対象における化合物の毒性濃度の約 5 0 分の 1 ~ 約 1 0 0 分の 1 である、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

約 1 2 時間 ~ 約 2 4 時間の範囲の期間、対象において化合物の治療的に有効なレベルをもち、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

1 日 1 回、2 回、または 3 回、対象へ投与されるように用いられる、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

対象において重大な全身毒性または重大な体温上昇を引き起こさない、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

重大な全身毒性が、組成物の投与の非存在下での対象における対応するレベルと比較した、肝酵素、血中尿素窒素、またはクレアチニンのレベルの増加によって示される、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

経口投与用に製剤化されている、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

少なくとも 1 種の付加的な治療剤と組み合わせて対象へ投与されるように用いられる、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

組成物および少なくとも 1 種の付加的な治療剤が対象へ同時投与されるように用いられ

る、請求項 1 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 4】

組成物および少なくとも 1 種の付加的な治療剤が共製剤化されている、請求項 1 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 5】

対象が哺乳動物である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 6】

哺乳動物がヒトである、請求項 1 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 7】

2, 4 - ジニトロフェノール (DNP)、その塩、その溶媒和化合物、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される化合物の治療的に有効な量を含む、その必要のある対象におけるエネルギー消費を増加させるための薬学的組成物であって、

対象において化合物の持続放出を提供する、薬学的組成物。

【請求項 1 8】

対象が、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、肝臓脂肪症、2 型糖尿病 (T2D)、後天性リポジストロフィー、リポジストロフィー (遺伝性)、部分的リポジストロフィー、高トリグリセリド血症、肥満、メタボリックシンドローム、レット症候群、加齢に関連したメタボリックシンドローム、活性酸素種 (ROS) の増加に関連した代謝疾患、フリーラジカル運動失調症、インスリン抵抗性、肝線維症、肝硬変、および肝細胞癌からなる群より選択される少なくとも 1 種の疾患または障害に罹患している、請求項 1 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 9】

化合物の治療的に有効な用量が、約 1 mg / kg / 日 ~ 約 10 mg / kg / 日の範囲である、請求項 1 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 0】

対象において約 0.05 μ M ~ 約 200 μ M の範囲の化合物の定常状態血漿濃度をもたらす、請求項 1 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 1】

対象において約 0.5 μ M ~ 約 50 μ M の範囲の化合物の定常状態血漿濃度をもたらす、請求項 2 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 2】

対象において約 3 μ M ~ 約 5 μ M の範囲の化合物の定常状態血漿濃度をもたらす、請求項 2 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 3】

約 12 時間 ~ 約 24 時間の範囲の期間、対象において化合物の治療的に有効なレベルをもたらす、請求項 1 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 4】

1 日 1 回、2 回、または 3 回、対象へ投与されるように用いられる、請求項 1 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 5】

対象において重大な全身毒性または重大な体温上昇を引き起こさない、請求項 1 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 6】

重大な全身毒性が、組成物の投与の非存在下での対象における対応するレベルと比較した、肝酵素、血中尿素窒素、またはクレアチニンのレベルの増加によって示される、請求項 2 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 7】

経口投与用に製剤化されている、請求項 1 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 8】

少なくとも 1 種の付加的な治療剤と組み合わせて対象へ投与されるように用いられる、

請求項 17 に記載の薬学的組成物。

【請求項 29】

対象が哺乳動物である、請求項 17 に記載の薬学的組成物。

【請求項 30】

対象がヒトである、請求項 29 に記載の薬学的組成物。

【請求項 31】

2, 4 - ジニトロフェノール (DNP)、その塩、その溶媒和化合物、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される化合物の治療的に有効な量を含む持続放出製剤であって、

対象において約 0.05 μ M ~ 約 200 μ M の範囲の化合物の定常状態血漿濃度をもち、持続放出製剤。

【請求項 32】

対象において約 0.5 μ M ~ 約 50 μ M の範囲の化合物の定常状態血漿濃度をもち、請求項 31 に記載の持続放出製剤。

【請求項 33】

対象において約 3 μ M ~ 約 5 μ M の範囲の化合物の定常状態血漿濃度をもち、請求項 32 に記載の持続放出製剤。

【請求項 34】

対象における化合物の定常状態血漿濃度が、対象における化合物の毒性濃度の約 50 分の 1 ~ 約 100 分の 1 である、請求項 31 に記載の持続放出製剤。

【請求項 35】

約 12 時間 ~ 約 24 時間の範囲の期間、対象において化合物の治療的に有効なレベルをもち、請求項 31 に記載の持続放出製剤。

【請求項 36】

1 日 1 回、2 回、または 3 回、対象へ投与されるように用いられる、請求項 31 に記載の持続放出製剤。

【請求項 37】

対象において重大な全身毒性または重大な体温上昇を引き起こさない、請求項 31 に記載の持続放出製剤。

【請求項 38】

重大な全身毒性が、製剤の投与の非存在下での対象における対応するレベルと比較した、肝酵素、血中尿素窒素、またはクレアチニンのレベルの増加によって示される、請求項 37 に記載の持続放出製剤。

【請求項 39】

経口投与用に製剤化されている、請求項 31 に記載の持続放出製剤。

【請求項 40】

少なくとも 1 種の付加的な治療剤をさらに含む、請求項 31 に記載の持続放出製剤。

【請求項 41】

ヒドロキシプロピルセルロースおよびエチルセルロースからなる群より選択される少なくとも 1 種を含むコーティングによってコーティングされている、請求項 31 に記載の持続放出製剤。

【請求項 42】

コーティングが、タルクおよびセバシン酸ジブチルからなる群より選択される少なくとも 1 種をさらに含む、請求項 41 に記載の持続放出製剤。

【請求項 43】

ビーズまたは球体の形態にある、請求項 31 に記載の持続放出製剤。

【請求項 44】

化合物を含むビーズまたは球体が、マンニトール、微結晶セルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群より選択される少なくとも 1 種をさらに含む、請求項 43 に記載の持続放出製剤。

【請求項 4 5】

対象が哺乳動物である、請求項 3 1 に記載の持続放出製剤。

【請求項 4 6】

哺乳動物がヒトである、請求項 4 5 に記載の持続放出製剤。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 8】

ある種の態様において、組成物中の化合物は、ヒドロキシプロピルセルロースおよびエチルセルロースからなる群より選択される少なくとも1種を含むコーティングによってコーティングされている。他の態様において、コーティングは、タルクおよびセバシン酸ジブチルからなる群より選択される少なくとも1種をさらに含む。さらに他の態様において、化合物はビーズまたは球体の形態にある。さらに他の態様において、化合物を含むビーズまたは球体は、マンニトール、微結晶セルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群より選択される少なくとも1種をさらに含む。

[本発明1001]

2,4-ジニトロフェノール (DNP)、その塩、その溶媒和化合物、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される化合物を含む薬学的組成物の治療的に有効な量を対象へ投与する段階を含む、その必要のある対象における疾患または障害の防止または処置の方法であって、

組成物が、対象において化合物の持続放出を提供し、かつ

疾患または障害が、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、肝臓脂肪症、2型糖尿病 (T2D)、後天性リポジストロフィー、(遺伝性)リポジストロフィー、部分的リポジストロフィー、高トリグリセリド血症、肥満、メタボリックシンドローム、レット症候群、加齢に関連したメタボリックシンドローム、活性酸素種 (ROS) の増加に関連した代謝疾患、フリートライヒ運動失調症、インスリン抵抗性、肝線維症、肝硬変、および肝細胞癌からなる群より選択される少なくとも1種であり、

それによって、対象における疾患または障害が対象において処置されるかまたは防止される、方法。

[本発明1002]

化合物の治療的に有効な用量が、約1mg/kg/日～約10mg/kg/日の範囲である、本発明1001の方法。

[本発明1003]

組成物の投与が、対象において約0.05 μ M～約200 μ Mの範囲の化合物の定常状態血漿濃度をもたらす、本発明1001の方法。

[本発明1004]

組成物の投与が、対象において約0.5 μ M～約50 μ Mの範囲の化合物の定常状態血漿濃度をもたらす、本発明1003の方法。

[本発明1005]

組成物の投与が、対象において約3 μ M～約5 μ Mの範囲の化合物の定常状態血漿濃度をもたらす、本発明1004の方法。

[本発明1006]

対象における化合物の定常状態血漿濃度が、対象における化合物の毒性濃度の約50分の1～約100分の1である、本発明1003の方法。

[本発明1007]

組成物の投与が、約12時間～約24時間の範囲の期間、対象において化合物の治療的に有効なレベルをもたらす、本発明1001の方法。

[本発明1008]

組成物が、1日1回、2回、または3回、対象へ投与される、本発明1001の方法。

[本発明1009]

組成物の投与が、対象において重大な全身毒性または重大な体温上昇を引き起こさない、本発明1001の方法。

[本発明1010]

重大な全身毒性が、組成物の投与の非存在下での対象における対応するレベルと比較した、肝酵素、血中尿素窒素、またはクレアチニンのレベルの増加によって示される、本発明1009の方法。

[本発明1011]

組成物が経口投与用に製剤化されている、本発明1001の方法。

[本発明1012]

少なくとも1種の付加的な治療剤を対象へ投与する段階をさらに含む、本発明1001の方法。

[本発明1013]

組成物および少なくとも1種の付加的な治療剤が対象へ同時投与される、本発明1012の方法。

[本発明1014]

組成物および少なくとも1種の付加的な治療剤が共製剤化されている、本発明1013の方法。

[本発明1015]

対象が哺乳動物である、本発明1001の方法。

[本発明1016]

哺乳動物がヒトである、本発明1015の方法。

[本発明1017]

2,4-ジニトロフェノール（DNP）、その塩、その溶媒和化合物、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される化合物を含む薬学的組成物の治療的に有効な量を対象へ投与する段階を含む、その必要のある対象におけるエネルギー消費を増加させる方法であって、

組成物が、対象において化合物の持続放出を提供し、

それによって、対象におけるエネルギー消費が増加する、方法。

[本発明1018]

対象が、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、肝臓脂肪症、2型糖尿病（T2D）、後天性リポジストロフィー、リポジストロフィー（遺伝性）、部分的リポジストロフィー、高トリグリセリド血症、肥満、メタボリックシンドローム、レット症候群、加齢に関連したメタボリックシンドローム、活性酸素種（ROS）の増加に関連した代謝疾患、フリーラジカル運動失調症、インスリン抵抗性、肝線維症、肝硬変、および肝細胞癌からなる群より選択される少なくとも1種の疾患または障害に罹患している、本発明1017の方法。

[本発明1019]

化合物の治療的に有効な用量が、約1mg/kg/日～約10mg/kg/日の範囲である、本発明1017の方法。

[本発明1020]

組成物の投与が、対象において約0.05 μ M～約200 μ Mの範囲の化合物の定常状態血漿濃度をもたらす、本発明1017の方法。

[本発明1021]

組成物の投与が、対象において約0.5 μ M～約50 μ Mの範囲の化合物の定常状態血漿濃度をもたらす、本発明1020の方法。

[本発明1022]

組成物の投与が、対象において約3 μ M～約5 μ Mの範囲の化合物の定常状態血漿濃度をもたらす、本発明1021の方法。

[本発明1023]

組成物の投与が、約12時間～約24時間の範囲の期間、対象において化合物の治療的に有効なレベルをもたらす、本発明1017の方法。

[本発明1024]

組成物が、1日1回、2回、または3回、対象へ投与される、本発明1017の方法。

[本発明1025]

組成物の投与が、対象において重大な全身毒性または重大な体温上昇を引き起こさない、本発明1017の方法。

[本発明1026]

重大な全身毒性が、組成物の投与の非存在下での対象における対応するレベルと比較した、肝酵素、血中尿素窒素、またはクレアチニンのレベルの増加によって示される、本発明1025の方法。

[本発明1027]

組成物が経口投与用に製剤化されている、本発明1017の方法。

[本発明1028]

少なくとも1種の付加的な治療剤を対象へ投与する段階をさらに含む、本発明1017の方法。

[本発明1029]

対象が哺乳動物である、本発明1017の方法。

[本発明1030]

対象がヒトである、本発明1029の方法。

[本発明1031]

2,4-ジニトロフェノール(DNP)、その塩、その溶媒和化合物、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される化合物を含む薬学的組成物の治療的に有効な量であって、

化合物が持続放出製剤の中に存在し、かつ

その量の組成物の対象への投与が、対象において約0.05 μM ～約200 μM の範囲の化合物の定常状態血漿濃度をもたらす、量。

[本発明1032]

その量の組成物の対象への投与が、対象において約0.5 μM ～約50 μM の範囲の化合物の定常状態血漿濃度をもたらす、本発明1031の量。

[本発明1033]

その量の組成物の対象への投与が、対象において約3 μM ～約5 μM の範囲の化合物の定常状態血漿濃度をもたらす、本発明1032の量。

[本発明1034]

対象における化合物の定常状態血漿濃度が、対象における化合物の毒性濃度の約50分の1～約100分の1である、本発明1031の量。

[本発明1035]

その量の組成物の投与が、約12時間～約24時間の範囲の期間、対象において化合物の治療的に有効なレベルをもたらす、本発明1031の量。

[本発明1036]

その量の組成物が、1日1回、2回、または3回、対象へ投与される、本発明1031の量。

[本発明1037]

その量の組成物の投与が、対象において重大な全身毒性または重大な体温上昇を引き起こさない、本発明1031の方法。

[本発明1038]

重大な全身毒性が、組成物の投与の非存在下での対象における対応するレベルと比較した、肝酵素、血中尿素窒素、またはクレアチニンのレベルの増加によって示される、本発明1037の量。

[本発明1039]

組成物が経口投与用に製剤化されている、本発明1031の量。

[本発明1040]

組成物が少なくとも1種の付加的な治療剤をさらに含む、本発明1031の量。

[本発明1041]

組成物中の化合物が、ヒドロキシプロピルセルロースおよびエチルセルロースからなる群より選択される少なくとも1種を含むコーティングによってコーティングされている、本発明1031の量。

[本発明1042]

コーティングが、タルクおよびセバシン酸ジブチルからなる群より選択される少なくとも1種をさらに含む、本発明1041の量。

[本発明1043]

化合物がビーズまたは球体の形態にある、本発明1031の量。

[本発明1044]

化合物を含むビーズまたは球体が、マンニトール、微結晶セルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群より選択される少なくとも1種をさらに含む、本発明1043の量。

[本発明1045]

対象が哺乳動物である、本発明1031の量。

[本発明1046]

哺乳動物がヒトである、本発明1045の量。