

【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】令和3年2月4日(2021.2.4)

【公表番号】特表2020-504746(P2020-504746A)

【公表日】令和2年2月13日(2020.2.13)

【年通号数】公開・登録公報2020-006

【出願番号】特願2019-534680(P2019-534680)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/192 (2006.01)

A 6 1 P 25/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/198 (2006.01)

A 6 1 K 31/405 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/192

A 6 1 P 25/06

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 31/405

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/08

【手続補正書】

【提出日】令和2年12月18日(2020.12.18)

【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】

a. ベータ - ヒドロキシ酪酸 (H B) またはその薬学的に許容される塩、

b. アセトアセタート (A c A c) またはその薬学的に許容される塩、

c. 1, 3 - ブタンジオール (C A S 番号 1 0 7 8 8 0) および

トリアセチン (C A S 番号 1 0 2 - 7 6 - 1)

から選択される、 H B もしくは A c A c の代謝前駆体、またはその薬学的に許容される塩、ならびに

d. 以下のいずれかで表される、

・ D - ベータ - ヒドロキシブチラート - D - 1, 3 - ブタンジオール、

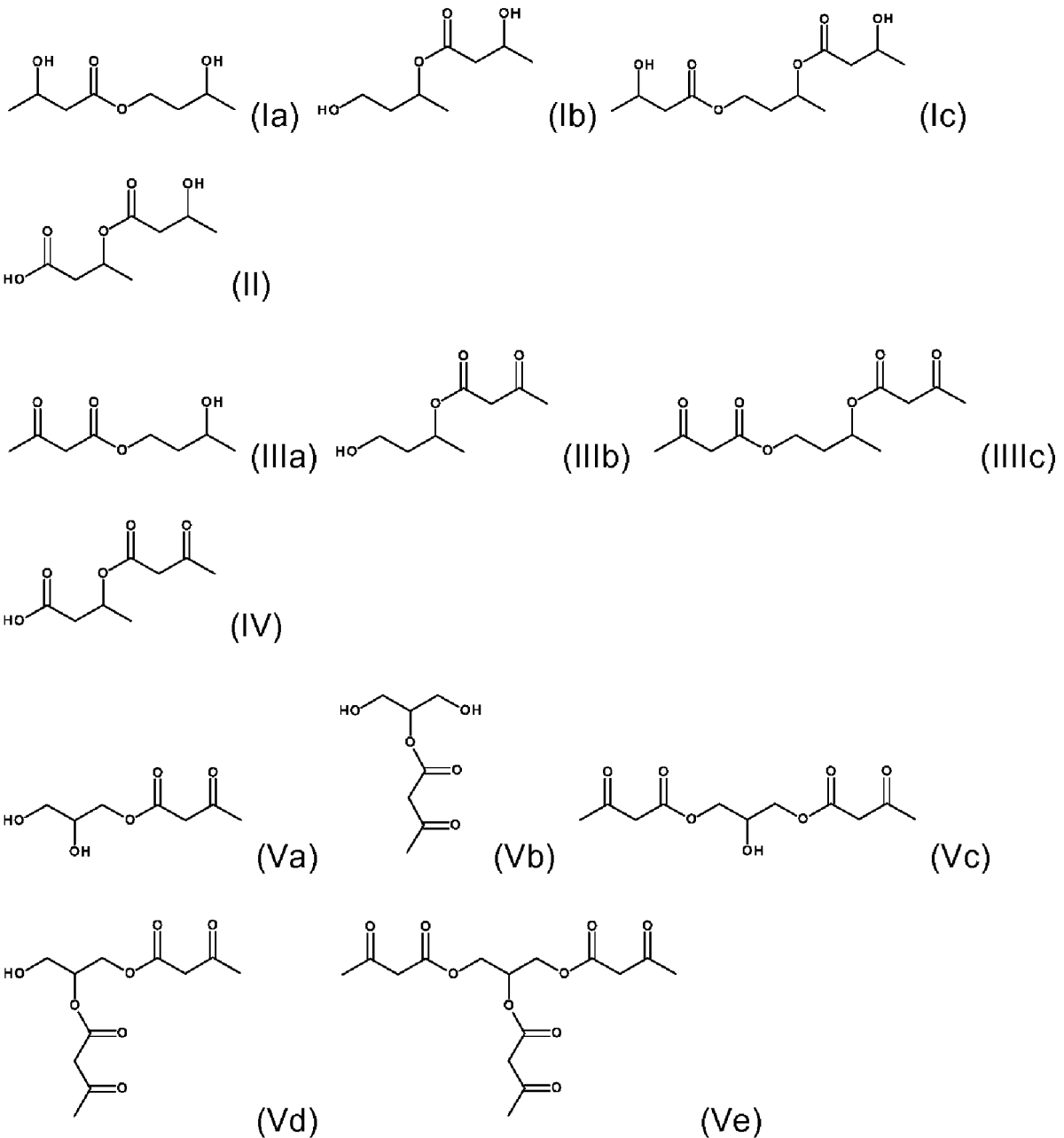
・ (3 R) - ヒドロキシブチル - (3 R) - ヒドロキシブチラート、

・ アセトアセチル - 1, 3 - ブタンジオール、

・ アセトアセチル - R - 3 - ヒドロキシブチラート および

・ アセトアセチルグリセロール、

または下記式のいずれかで表される、アセトアセチル - もしくは 3 - ヒドロキシブチラート部分を含む化合物またはその薬学的に許容される塩



から選択される化合物を含む、片頭痛および/またはその症状の治療または予防方法における使用のための組成物。

【請求項 2】

前記化合物が、HB、HBの代謝前駆体、3-ヒドロキシブチレート部分を含む化合物およびそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項1記載の片頭痛および/またはその症状の治療または予防方法における使用のための組成物。

【請求項 3】

前記化合物がHBまたはその薬学的に許容される塩である、請求項1または2記載の片頭痛および/またはその症状の治療または予防方法における使用のための組成物。

【請求項 4】

前記化合物がD-HBまたはその薬学的に許容される塩である、請求項1~3のいずれか1項記載の片頭痛および/またはその症状の治療または予防方法における使用のための組成物。

【請求項 5】

前記の薬学的に許容される塩が、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシ

ウム塩、アルギニン塩、リジン塩、ヒスチジン塩、オルニチン塩、クレアチン塩、アグマチン塩、シトルリン塩、メチルグルカミン塩およびカルニチン塩、またはこれら塩の組合せ、特に、カルシウム塩およびナトリウム塩の組合せから選択される、請求項1～4のいずれか1項記載の片頭痛および/またはその症状の治療または予防方法における使用のための組成物。

【請求項6】

塩の前記組合せがリジン塩とカルシウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩および/またはナトリウム塩との組合せ、特に、リジン塩、カルシウム塩およびナトリウム塩の組合せを含む、請求項5記載の片頭痛および/またはその症状の治療または予防方法における使用のための組成物。

【請求項7】

前記治療または予防が、片頭痛発作の頻度を減少させること、片頭痛発作の重症度を軽減すること、片頭痛症状の重症度を軽減すること、疾患進行を予防すること、疾患慢性化を予防することを含む、請求項1～6のいずれか1項記載の片頭痛および/またはその症状の治療または予防方法における使用のための組成物。

【請求項8】

片頭痛の症状が、以下の症状、すなわち、中等度ないし強度の主に片側性の頭痛、光、騒音および/または臭いに対する敏感性、悪心または吐き気、顔面痛、眼の痛み、バランス障害、換語困難、他の神経症状、例えば感覚または運動障害、異痛症、あるいは片頭痛発作に付随、先行もしくは続発することが知られている特徴の任意の他のもの、例えば疲労、悪心、認知困難、疲労感、激しい空腹感または口渇、性欲減退、うつ病、躁病、気分変動、ならびに脳の構造および機能における変化、例えば白質病変または機能的連結性の障害の少なくとも2つを含む、請求項1～7のいずれか1項記載の片頭痛および/またはその症状の治療または予防方法における使用のための組成物。

【請求項9】

前記化合物が、請求項8記載の片頭痛発作の症状の1つまたは幾つかの発生の前に投与される、請求項1～8のいずれか1項記載の片頭痛および/またはその症状の治療または予防方法における使用のための組成物。

【請求項10】

投与すべき1日量が0.05g/kg～1g/kg体重、特に、0.1g/kg～0.7g/kg体重、より詳細には、0.2g/kg～0.4g/kg体重である、請求項1～9のいずれか1項記載の片頭痛および/またはその症状の治療または予防方法における使用のための組成物。

【請求項11】

前記1日量が1～6用量、特に2または3用量に分割される、請求項10記載の片頭痛および/またはその症状の治療または予防方法における使用のための組成物。

【請求項12】

前記1日量が、少なくとも1ヶ月間、特に、少なくとも6ヶ月間、より詳細には、少なくとも1年間、より一層詳細には、2年間にわたって投与される、請求項10または11記載の片頭痛および/またはその症状の治療または予防方法における使用のための組成物。

【請求項13】

対象への該医薬組成物の投与が、0.3mM～6mMへの、特に、0.4mM～4mMへの、より一層詳細には、1mM～4mMへの、血中ケトン体(KB)レベルの上昇を引き起こす、請求項1～12のいずれか1項記載の片頭痛および/またはその症状の治療または予防方法における使用のための組成物。

【請求項14】

ロイシン、リジン、イソロイシン、トリプトファン、チロシンおよびフェニルアラニンを含む群から選択されるアミノ酸を更に含む組合せ医薬である、請求項1～13のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記化合物の含有量が少なくとも25% (w/w)、特に、少なくとも35% (w/w)、より詳細には、50%~100% (w/w)である、請求項1~14のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 16】

経口投与用に処方されている、請求項1~15のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 17】

経口投与用の粉末として処方されている、請求項16記載の医薬組成物。

【請求項 18】

該医薬組成物が飲料である、請求項1~15のいずれか1項記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0167

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0167】

統計分析は、R (<http://www.r-project.org/>) を使用して行われる。

本発明は一態様において、以下を提供する。

【項目 1】

a. ベータ-ヒドロキシ酪酸 (HB) またはその薬学的に許容される塩、

b. アセトアセタート (AcAc) またはその薬学的に許容される塩、

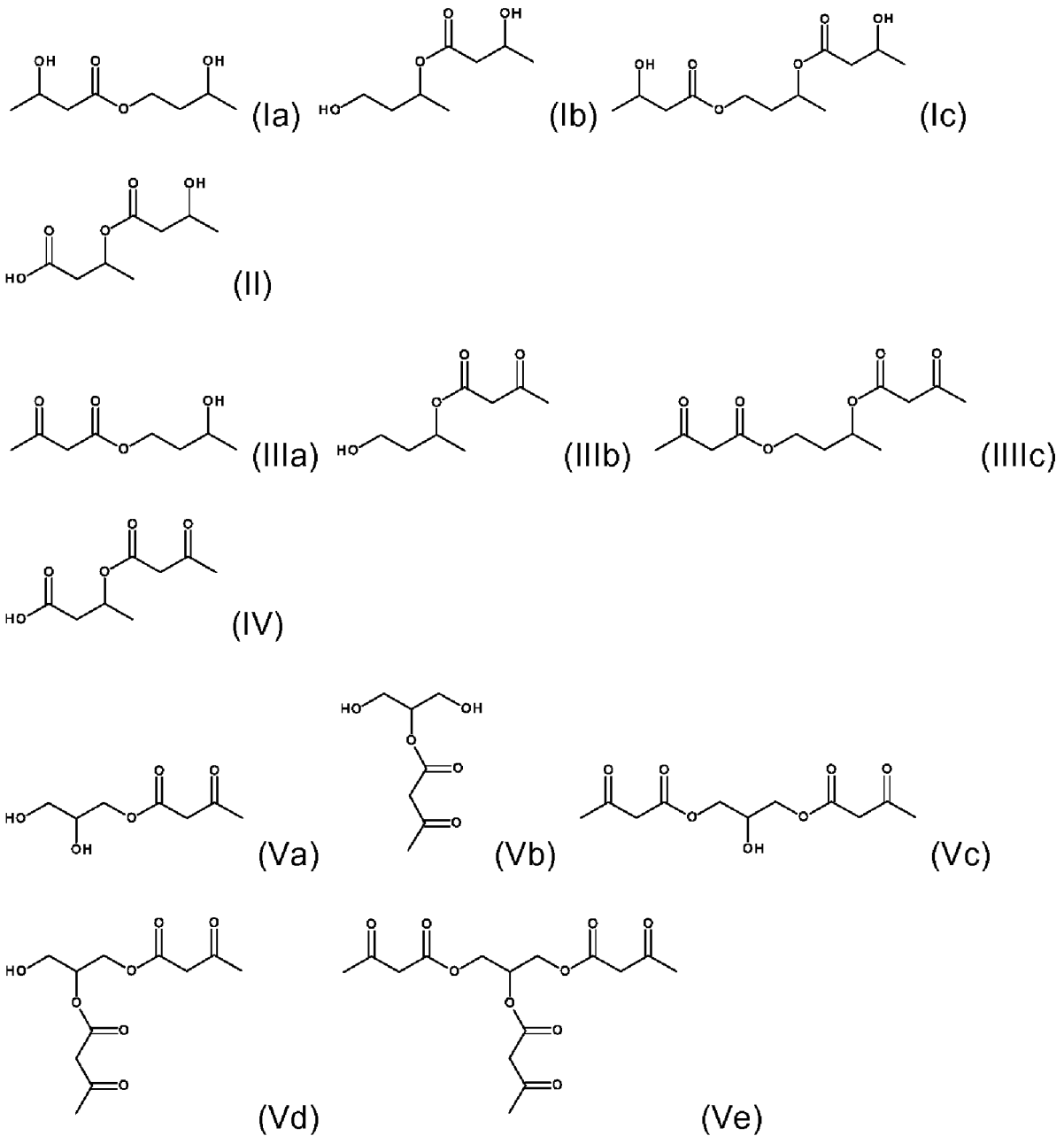
c. 1,3-ブタンジオール (CAS 番号 107 88 0) および

トリアセチン (CAS 番号 102 - 76 - 1)

から選択される、HB もしくは AcAc の代謝前駆体、またはその薬学的に許容される塩、ならびに

d. 式

【化 1】



・ I a、I b、I c : 「D - ベータ - ヒドロキシブチラート - D - 1 , 3 - ブタンジオール」、

・ I I : 「(3 R) - ヒドロキシブチル - (3 R) - ヒドロキシブチラート」、

・ I I I a、I I I b、I I I c : 「アセトアセチル - 1 , 3 - ブタンジオール」、

・ I V : 「アセトアセチル - R - 3 - ヒドロキシブチラート」および

・ V a、V b、V c、V d、V e : 「アセトアセチルグリセロール」

のいずれか 1 つにより示される、アセトアセチル - もしくは 3 - ヒドロキシブチラート部分を含む化合物、またはその薬学的に許容される塩

から選択される、片頭痛および / またはその症状の治療または予防方法における使用のための化合物。

[項目 2]

該化合物が、 H B、 H B の代謝前駆体、3 - ヒドロキシブチラート部分を含む化合物およびそれらの薬学的に許容される塩から選択される、項目 1 記載の片頭痛および / ま

たはその症状の治療または予防方法における使用のための化合物。

[項目 3]

該化合物が HB またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 または 2 記載の片頭痛および / またはその症状の治療または予防方法における使用のための化合物。

[項目 4]

該化合物が D - HB またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の片頭痛および / またはその症状の治療または予防方法における使用のための化合物。

[項目 5]

前記の薬学的に許容される塩が、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルギニン塩、リジン塩、ヒスチジン塩、オルニチン塩、クレアチン塩、アグマチン塩、シトルリン塩、メチルグルカミン塩およびカルニチン塩、またはこれら塩の組合せ、特に、カルシウム塩およびナトリウム塩の組合せから選択される、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の片頭痛および / またはその症状の治療または予防方法における使用のための化合物。

[項目 6]

塩の該組合せがリジン塩とカルシウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩および / またはナトリウム塩との組合せ、特に、リジン塩、カルシウム塩およびナトリウム塩の組合せを含む、項目 5 記載の片頭痛および / またはその症状の治療または予防方法における使用のための化合物。

[項目 7]

該治療または予防が、片頭痛発作の頻度を減少させること、片頭痛発作の重症度を軽減すること、片頭痛症状の重症度を軽減すること、疾患進行を予防すること、疾患慢性化を予防することを含む、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の片頭痛および / またはその症状の治療または予防方法における使用のための化合物。

[項目 8]

片頭痛の症状が、以下の症状、すなわち、中等度ないし強度の主に片側性の頭痛、光、騒音および / または臭いに対する敏感性、悪心または吐き気、顔面痛、眼の痛み、バランス障害、換語困難、他の神経症状、例えば感覚または運動障害、異痛症、あるいは片頭痛発作に付随、先行もしくは続発することが知られている特徴の任意の他のもの、例えば疲労、悪心、認知困難、疲労感、激しい空腹感または口渇、性欲減退、うつ病、躁病、気分変動、ならびに脳の構造および機能における変化、例えば白質病変または機能的連結性の障害の少なくとも 2 つを含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の片頭痛および / またはその症状の治療または予防方法における使用のための化合物。

[項目 9]

該化合物が、項目 8 記載の片頭痛発作の症状の 1 つまたは幾つかの発生の前に投与される、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の片頭痛および / またはその症状の治療または予防方法における使用のための化合物。

[項目 10]

投与すべき 1 日量が 0.05 g / kg ~ 1 g / kg 体重、特に、0.1 g / kg ~ 0.7 g / kg 体重、より詳細には、0.2 g / kg ~ 0.4 g / kg 体重である、項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の片頭痛および / またはその症状の治療または予防方法における使用のための化合物。

[項目 11]

該 1 日量が 1 ~ 6 用量、特に 2 または 3 用量に分割される、項目 10 記載の片頭痛および / またはその症状の治療または予防方法における使用のための化合物。

[項目 12]

該 1 日量が、少なくとも 1 ヶ月間、特に、少なくとも 6 ヶ月間、より詳細には、少なくとも 1 年間、より一層詳細には、2 年間にわたって投与される、項目 10 または 11 記載の片頭痛および / またはその症状の治療または予防方法における使用のための化合物。

[項目 1 3]

対象への該医薬組成物の投与が、0.3 mM ~ 6 mM への、特に、0.4 mM ~ 4 mM への、より一層詳細には、1 mM ~ 4 mM への、血中ケトン体 (KB) レベルの上昇を引き起こす、項目 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項記載の片頭痛および / またはその症状の治療または予防方法における使用のための化合物。

[項目 1 4]

項目 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項記載の化合物を含む、片頭痛および / またはその症状の治療または予防方法における使用のための医薬組成物。

[項目 1 5]

該医薬組成物が、ロイシン、リジン、イソロイシン、トリプトファン、チロシンおよびフェニルアラニンを含む群から選択されるアミノ酸を更に含む組合せ医薬である、項目 1 4 記載の医薬組成物。

[項目 1 6]

項目 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項記載の化合物の含有量が少なくとも 25 % (w/w)、特に、少なくとも 35 % (w/w)、より詳細には、50 % ~ 100 % (w/w) である、項目 1 4 ~ 1 5 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

[項目 1 7]

経口投与用に処方されている、項目 1 4 ~ 1 6 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

[項目 1 8]

経口投与用の粉末として処方されている、項目 1 7 記載の医薬組成物。

[項目 1 9]

該医薬組成物が飲料である、項目 1 4 ~ 1 6 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。