

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-505919

(P2004-505919A)

(43) 公表日 平成16年2月26日(2004.2.26)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/525	A 6 1 K 31/525	4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/455	A 6 1 K 31/455	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/06	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
C 0 7 D 487/04	C 0 7 D 487/04 1 4 7	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 39 頁)

(21) 出願番号	特願2002-517067 (P2002-517067)	(71) 出願人	501445690 バレッタ ジアムピエロ
(86) (22) 出願日	平成13年7月20日 (2001.7.20)		イタリア国アイ - 03024 セブラ
(85) 翻訳文提出日	平成15年2月6日 (2003.2.6)		ノ, ピア カムピドグリオ, 188
(86) 国際出願番号	PCT/IT2001/000388	(74) 代理人	100066692 弁理士 浅村 皓
(87) 国際公開番号	W02002/011731	(74) 代理人	100072040 弁理士 浅村 肇
(87) 国際公開日	平成14年2月14日 (2002.2.14)	(74) 代理人	100088926 弁理士 長沼 暉夫
(31) 優先権主張番号	RM00A000448	(74) 代理人	100102897 弁理士 池田 幸弘
(32) 優先日	平成12年8月7日 (2000.8.7)	(72) 発明者	バレッタ ジアムピエロ
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)		イタリア国アイ - 03024 セブラ
			ノ, ピア カムピドグリオ, 188

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 一次性頭痛の処置におけるビタミン配合物の使用

## (57) 【要約】

2種のビタミン化合物、すなわちリボフラビン（ビタミンB<sub>2</sub>としても知られる）およびニコチン酸（ナイアシンとも呼ばれる）またはその代替として相当するアミドすなわちナイアシンアミドもしくはニコチン酸アミド（ビタミンPPとしても知られる）の配合物の、様々な形態の一次性頭痛、たとえば古典的片頭痛または前兆を伴う片頭痛、普通片頭痛または前兆を伴わない片頭痛、複雑片頭痛および群発性頭痛もしくはヒスタミン頭痛の処置のための使用。本発明はまた一次性頭痛の処置のための上記活性成分をベースとした組成物に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一次性頭痛の処置および/または予防のための医薬の製造におけるニコチン酸またはニコチン酸アミドとリボフラビンの配合物の使用。

## 【請求項 2】

上記医薬は、普通片頭痛、古典的片頭痛、複雑片頭痛および群発性頭痛からなる群より選択される一次性頭痛の形態の処置および/または予防用である「請求項 1」記載の使用。

## 【請求項 3】

全身投与用医薬の製造のための「請求項 1 または 2」記載の使用。

## 【請求項 4】

上記医薬は経口的または非経口的投与用である「請求項 3」記載の使用。

## 【請求項 5】

上記医薬は 0.5 ~ 750 mg のニコチン酸またはニコチン酸アミドおよび 0.1 ~ 250 mg のリボフラビンの重量比 40 : 1 ~ 10 : 1 (ニコチン酸またはニコチン酸アミド : リボフラビン) の配合物から構成され、これが任意に医薬的に許容される全身投与に適当なビヒクルまたは担体中に存在する「請求項 1 ~ 4」いずれかに記載の使用。

## 【請求項 6】

上記医薬はニコチン酸アミドおよびリボフラビンの重量比 20 : 1 から構成される「請求項 5」記載の使用。

## 【請求項 7】

一次性頭痛の処置および/または予防を必要とする対象における一次性頭痛の形態の処置および/または予防方法であり、上記方法は、上記対象に有効量のニコチン酸またはニコチン酸アミドおよび有効量のリボフラビンを全身的に投与することからなる方法。

## 【請求項 8】

上記医薬は、普通片頭痛、古典的片頭痛、複雑片頭痛および群発性頭痛からなる群より選択される一次性頭痛の形態の処置および/または予防のためである「請求項 7」記載の方法。

## 【請求項 9】

上記医薬は全身的に投与される「請求項 7 または 8」記載の方法。

## 【請求項 10】

上記医薬は経口的または非経口的に投与される「請求項 9」記載の方法。

## 【請求項 11】

上記対象に 1 日あたり 0.5 ~ 750 mg のニコチン酸またはニコチン酸アミドおよび 0.1 ~ 250 mg のリボフラビンを重量比 40 : 1 ~ 10 : 1 (ニコチン酸またはニコチン酸アミド : リボフラビン) で全身的に投与することからなる「請求項 7 または 10」いずれか一つに記載の方法。

## 【請求項 12】

上記重量比は 20 : 1 である「請求項 11」記載の方法。

## 【請求項 13】

ニコチン酸またはニコチン酸アミドおよびリボフラビンは、任意に、医薬的に許容される全身投与に適当なビヒクルまたは担体中に、単一の製剤として含有される「請求項 11 または 12」記載の方法。

## 【請求項 14】

活性成分としてニコチン酸またはニコチン酸アミドおよびリボフラビンの配合物を含有する一次性頭痛の処置および/または予防のための組成物。

## 【請求項 15】

普通片頭痛、古典的片頭痛、複雑片頭痛および群発性頭痛の処置および/または予防のための「請求項 14」記載の組成物。

## 【請求項 16】

全身投与用の製剤として提供される「請求項 14 または 15」記載の組成物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 17】

上記医薬は 0.5 ~ 750 mg のニコチン酸またはニコチン酸アミドおよび 0.1 ~ 250 mg のリボフラビンを重量比 40 : 1 ~ 10 : 1 (ニコチン酸またはニコチン酸アミド : リボフラビン) からなり、任意の医薬的に許容される全身投与に適当なビヒクルまたは担体中に含有される「請求項 16」記載の組成物。

## 【請求項 18】

上記重量比は 20 : 1 である「請求項 17」記載の組成物。

## 【請求項 19】

上記配合物は 50 mg のニコチン酸またはニコチン酸アミドおよび 2.5 mg のリボフラビンからなる「請求項 18」記載の組成物。

10

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

(技術分野)

本発明は、一次性頭痛の処置におけるビタミン配合物の使用に関する。さらに詳しくは、本発明は様々な形態の一次性頭痛、とくに普通片頭痛、古典的片頭痛または前兆を伴う片頭痛、群発性頭痛および複雑片頭痛の処置のために、2種のビタミン化合物、すなわちリボフラビン(ビタミンB<sub>2</sub>としても知られる)およびニコチン酸(ナイアシンとも呼ばれる)またはその代替として相当するアミドすなわちナイアシンアミドもしくはニコチン酸アミド(ビタミンPPとしても知られる)の配合物の使用に関する。

## 【0002】

20

(背景技術)

周知のように頭痛の語は、最近では頭部に局在する多かれ少なかれ強力な疼痛の任意の形態を意味するものと考えられている。この疼痛は様々な起源を有し、症例の約10%のみが特定臓器の病気によって引き起こされているにすぎない。このプロファイル下にその原因が正確に特定されない原発性頭痛または一次性頭痛を、常に他の一次性障害の症状として存在する二次性頭痛を識別することが可能である。二次性頭痛の例には、静脈洞炎、脳出血による頭痛、内分泌性高血圧による頭痛(とくに脳腫瘍による頭痛)、感染性髄膜炎、および動脈性高血圧による頭痛が包含される。すべての場合、診断は疼痛の性格を考慮するのみでなく、他の障害、原因因子および様々な薬剤との親密性および関連ならびに多くの場合、血液検査、頭蓋および頸柱のX線、EEGおよびechographiaのよ

30

## 【0003】

症状が別の基本障害に関連することが除外されたならば、その障害は、人口の約20~30%(女性の方が有病率は高い)が冒される「片頭痛」と呼ばれる一次性頭痛の一形態である可能性がある。現在の分類の一つによれば、これには以下の4つの形態、1)古典的な、すなわち前兆がある片頭痛、2)普通、すなわち前兆のない片頭痛、3)複雑片頭痛、および4)群発性頭痛がある。

## 【0004】

群発性頭痛は別として、上述の片頭痛における他の形態は一般的に頭蓋の一方の半分が冒される脈動的な周期性頭痛から構成され、しばしば悪心および/または嘔吐を伴っている。障害は幼年期、青春期および成人期の早期に始まり、年とともにその強度および頻度は低下し、とくに古典的片頭痛は30分間にわたって長引く神経症状からなるいわゆる前兆があり、光恐怖症、フラッシュ暗点(すなわち、眼の前の明るい、縁にぎざぎざのある屏風に似た閃光の感覚)、眩暈およびacufeniを誘導する。普通片頭痛では頭痛は前兆なしに起こるが、悪心または嘔吐を包含する。複雑片頭痛は代わって、それに先行または随伴する特定の神経症状を伴う頭痛を特徴とする。とくに半身の唇、顔面、手および足における感覚異常および感覚減退があり、時には形成不全障害を伴い、また腕もしくは足の一端が発作を刺激する衰弱もしくは麻痺を呈する。感覚障害または脆弱感数は数分間で生体の一方の側から他方の側へと徐々に広がる。通常、発作後には、完全な正常への回復がみられるが、とくに片側視野欠損、片麻痺および片側感覚喪失のような永久的な欠損を生

40

50

じることもある。群発性頭痛はまた発作性夜間頭痛、半頭蓋性神経痛、ヒスタミン頭痛およびホルトン症候群とも呼ばれ、女性よりも男性の方が4倍多く、一般に睡眠後2, 3時間に始まる一定の単側性眼窩痛を特徴とする。疼痛は強く一様であって、脈動性はなく、約1時間続く流涙、鼻の充血、鼻漏、および、ついで縮腫ならびに赤面および頬の浮腫を生じる。この形態の頭痛は、数週または数ヶ月夜間に繰り返し起こり(したがって群発の名称がある)、ついで何ヶ月もあるいは何年も完全に回復した状態が続く。群発性頭痛の2, 3週間続く病相は一生に数回起こる。

#### 【0005】

一次性頭痛の様々な形態の生理病理学的機構は多くの研究の課題となってきたが、すべての研究者が満足するようと思われる生理病理学的理論は今日まで提案されていない。片頭痛発作の原因の可能性としては多くの因子が提言されている。とくに、ストレス、物理的緊張、天候、ホルモンの変動、明るい光、およびある種の食品または飲料たとえばカフェインまたはアルコールの摂取である。いずれの場合も片頭痛の症状は常に、多分血管ディメンションの変化の結果としての脳血流の変動を伴い、すなわちその前兆は動脈の収縮および脳血流の低下を伴い、頭痛の発症に相当する血管の拡張がそれに続く。しかしながら、脳血流におけるこれらの変化、およびこのような変化を痛みに結びつける機構には議論がある。一つの仮説では、片頭痛は中枢神経系(とくに、視床下部および脳幹)における神経血管の障害によるものであり、血管運動の変化が関連すると主張し、また他の仮説では、この障害を全身性の代謝性不均衡と理解し、発作は代謝におけるセロトニン(もしくは5-ヒドロキシトリプタミン, 5-HT)の変動を伴う血管内因子によって引き起こされるとする。しかしながら片頭痛は血小板セロトニンの変動を伴い、片頭痛の発作時にはその主要代謝物、5-ヒドロキシインドール酢酸の尿中排泄の増加を伴うセロトニンの放出によるそのレベルの低下が見出されている。

#### 【0006】

さらに最近の一部の観察によれば、片頭痛の発作時には血漿タンパク質のオーバーフローおよび頭蓋内血管の限局した炎症の発症があり、それらとともに脳血液循環の三叉神経支配の活性化がみられる。この現象はまた、血管拡張作用を有し、三叉神経血管系の神経線維に含まれるある種のペプチド神経伝達物質、とくにCGRP(カルシトニン遺伝子関連ペプチド)およびSP(サブスタンスP)の作用にも認められる。これらの神経伝達物質は痛みの伝達にとくに重要であると思われる、局所組織反応型の炎症に関与しているものと考えられている。とくにサブスタンスPはタンパク質のオーバーフロー、ならびに脳血管およびそれらに付随する神経線維を含有する脳の硬膜および脳質を覆い保護する結合組織でも、mast cellsの脱顆粒によって誘発される典型的な炎症反応を生じることが証明されている(Moskowitz MA, Basic mechanism in vascular headache, Neurol. Clin. 8: 801-815, 1990, Moskowitz MA & Cutrer FM, Sumatriptan: a receptor-targeted treatment of migraine, Ann. Rev. Med. 44: 145-154, 1993; May A, Goadsby PJ, The Trigeminovascular System in Humans: Pathophysiological Implications for Primary Headache Syndromes of the Neural Influences on the Cerebral Circulation, J. Cereb. Blood Flow Metab. 19: 115-117, 1999)。

#### 【0007】

上述の2種の血管拡張性神経伝達物質およびセロトニンと同様に、頭痛の原因には場合により他の化学物質、たとえばヒスタミン(「ヒスタミン頭痛」の語は群発性頭痛に寄与するの意味である)、トロンボキサンA<sub>2</sub>, プロスタグランジンおよびキニンが包含されるものと思われる。最近の片頭痛の処置にはこれらの化学物質の作用を中和することを目標にした治療が一部考慮にいれられている。たとえば、特定の頭痛の症例に最近用いられ

10

20

30

40

50

ている抗炎症剤および鎮痛剤がその例である。他の最近用いられている処置は、古典的片頭痛および普通片頭痛に対して最も活性であると考えられているエルゴタミンおよびその誘導体、エルゴットアルカロイドであり、発作の早期に服用しさえすれば、抗セロトニン薬のメチセルギッド（5-HT<sub>2</sub>受容体の強力なアンタゴニスト）が予防方法としてとくに有用であり、中でも5-HT<sub>1</sub>受容体の選択的アゴニスト、スマトリプタンがとくに有用である。後者は、頸動脈レベルにおいて局在性の血管収縮を仲介し、それによって頭蓋内外組織への血流を低下させる5-HT<sub>1</sub>セロトニン受容体を誘導することができる。頭痛症状の低下に有効ではあるが、これらの製品は副作用を回避できない。しかも、速やかな応答を発生させるために、それらは皮下注射による投与を必要とする。

#### 【0008】

したがって本発明の目的は、投与が容易であり、有害な副作用を回避し、これまで不十分な処置しかないか、解消できなかった一次性頭痛の様々な形態の有効な解決に適した、一貫して有効な薬理的治療方法を提供することにある。このような目的を達成するために、本発明を導くに至った研究の枠内において、ニコチン酸もしくは3-ピリジンカルボン酸（ナイアシンとしても知られている）（またはその代替としてビタミンPPとも呼ばれるニコチン酸アミド）とリボフラビン（ビタミンB<sub>2</sub>としても知られる）からなる特定の配合物が考慮された。

#### 【0009】

上記配合物の第一の成分であるニコチン酸は多くの野菜および動物組織とくに獣肉、鳥肉、魚類、肝臓、腎臓、卵、ナッツ、バター、ミルクおよび酵母のような食品原料に一般に見出される周知のビタミン因子である。ヒトではまた、ニコチン酸はアミノ酸、トリプトファンから合成されるが、後者の原料は通常、このビタミンの食事からの要求に合致するのに十分ではない。実際、一般に使用されている別名ビタミンPP（もしくはPP因子、すなわちペレグラ防御因子）は、ペレグラの予防におけるその必須の活性によるものである。後者はビタミンの欠乏による疾患であり、主にトウモロコシおよびきわめてわずかな動物タンパク質の接種に基づく食餌のような、トリプトファン（または相当するナイアシンまたはニコチン酸アミド）の少ない食餌習慣で起こる。

#### 【0010】

生体内においてニコチン酸は生理学的な活性型のいずれか、ニコチン酸アミドアデニンジヌクレオチド（NAD）またはニコチン酸アミドアデニンジヌクレオチドホスフェート（NADP）に変換されたのちに機能する。これらは、組織呼吸に必須の酸化還元反応を触媒する広範囲のタンパク質の補酵素として働く。この生物学的過程は、エネルギー産生に使用されるように（血流を介して）細胞に到達した物質の部分を酸化するために、細胞内とくにミトコンドリア内で起こる幾つかの酸化還元反応の結果である。基質からH<sub>2</sub>分子を受け取ることによってそれらの機能を実施する酸化過程に関与する様々な酵素（オキシドレダクターゼ）の中で、デヒドロゲナーゼとして知られる酵素は、基質から受け取った水素の直接のアクセプターとして分子状酸素を使用することができず、アクセプターとしてピリジン補酵素を使用しなければならない。したがって、これらの補酵素の存在は、エネルギーを産生する生化学的サイクル、たとえば糖から（グリコリシス、クレブスサイクル）および脂肪酸（ $\beta$ -酸化）から、または尿素を導く代謝経路（オルニチンサイクル）の適当な展開のために生命維持にきわめて重要である。

#### 【0011】

上述の観点から、生体内におけるニコチン酸および/またはニコチン酸アミド（またはトリプトファン）の適切な存在は、胃腸管の規則的な機能、健康な皮膚、神経系の維持および性ホルモンの合成に必須の要求である。欠乏の症状は、筋肉の脆弱感、全身無力症、食欲不振、皮膚の発疹、口内炎、不眠症、悪心および片頭痛である。上述のように、ひどい欠乏はペラグラを招来する。ペラグラの処置に通常使用されるニコチン酸、ニコチン酸アミドまたは適当な誘導体（たとえばニコチン酸メチル）の用量は経口経路で約50 mgを1日10回までである。経口投与が不可能な場合には、このビタミン25 mgの静脈内注射が1日2回行われる。

10

20

30

40

50

## 【0012】

ニコチン酸およびニコチン酸アミドが、血液循環の改善およびコレステロールレベルの低下に有効なことも周知である。第一の効果については、局所発赤薬と筋肉痛およびリウマチの緩解のための機能を有するニコチン酸含有、局所投与用の製品が市販されている。これらの製品では、ナイアシンが皮膚を浸透したのちに皮下の血管を拡張するので、末梢血管の循環を増大させるものと推測される。

## 【0013】

上述の第二の効果については、ナイアシンは全身投与により、すなわち、経口または非経口経路において、ペレグラの予防および処置に関して上述した高用量（すなわち1日2～6g）でコレステロールの血中レベルを低下させる高コレステロール血症の治療のための製剤により使用される。しかしながら、この処置で要求される高い全身投与用量では、ニコチン酸およびニコチン酸アミドいずれも、ある数の有害な副作用を示し、これには胃腸管反応（腹痛および悪心）、肝毒性、およびとくに、多くの場合、発熱、刺痛および掻痒を伴う潮紅（皮膚の発赤）が包含される。

10

## 【0014】

鎮痙処置に要求される用量を維持しながらこれらの副作用を低減するためには、ニコチン酸分子を様々な誘導体の創製、ナイアシンまたはニコチン酸アミドの他の活性成分またはアジュバントとの組み合わせ、ならびに特定の処方および投与量による変化が提案されている。これらの変化の例には、ニコチン酸の経口投与に基づき、活性成分の望ましくない副作用はグアールゴムとの混合によって消失させた抗高脂血症組成物に関するEP-A-0349235（US 4,965,252に相当）および治療有効量のニコチン酸メチルと非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）を、ナイアシンを抗高脂血症剤として使用した場合に特徴的な刺激作用を低下させる目的で好ましくは持続放出型にした配合物に関する国際特許出願公開WO-A-9632942がある。

20

## 【0015】

本発明に至った研究では、第1相において、ニコチン酸またはニコチン酸アミドを、高コレステロール血症の処置に使用される用量すなわちこれらをペラグラの予防および処置に使用するときの典型的な投与量よりも十分に低い用量で全身投与した場合に、高用量で報告された第二の反応を導くことはないが、本発明において考慮される頭痛の形態に対してあまり有効ではないことを確認した。実際、実施され、一部報告され、なお進行中の臨床試験によれば、普通片頭痛、古典的片頭痛および、いわゆる複雑片頭痛また群発性頭痛のいずれでも、ニコチン酸アミドまたはニコチン酸の単独に基づく薬剤に対する満足できる応答はみらなかった。他方、ナイアシンまたはニコチン酸を他の既知のビタミン剤すなわちリボフラビンもしくはビタミンB<sub>2</sub>と配合して全身投与した場合には所望の効果が得られた。

30

## 【0016】

化学名、7,8-ジメチル-10-(D-リボ-2,3,4,5-テトラヒドロキシペンチル)イソアロキサジンの第二の活性成分はそれ自体、主としてミルク、卵、チーズ、肝臓、心臓、腎臓および緑色野菜に見出される一次的に重要な栄養因子である。リボフラビンは生体内におけるそれ自体の生物学的機能を、リボフラビンホスフェートの2種補酵素必須成分の形態で、すなわちフラビンモノヌクレオチド（FMN）およびフラビンアデニンヌクレオチド（FAD）として一般に知られる形態で実施する。後者の2つの補酵素は、上述の2つのピリジン酵素（すなわちNADおよびNADP）と同様に、呼吸フラボプロテインと共同し、基質から水素分子を受け取ることによって基質を酸化するが、NADおよびNADPとは異なり、水素分子を直接分子状酸素に放出する。しかも、FMNおよびFADの酸化還元電位は、これらの2成分が還元されたピリジン補酵素を酸化できる程度である。実際、フラボプロテイン（すでに述べたように、FMNおよびFADがこの補酵素を構成する）の機能は、一方では基質を直接酸化することであり、他方では、ピリジン補酵素が基質と相互作用して還元されたのち、それらを再び酸化してピリジン補酵素の機能化に寄与することである。

40

50

## 【0017】

上記観点から、またピリジン補酵素（NADおよびNADP）が実際にそれらの機能をフラボプロテインすなわちリボフラビンの存在下にのみ実施できることを考慮すれば、細胞の代謝を支配する生化学的機構の正しい機能化のため、これらの2剤両者の存在がいかに必要であるかが分かる。提案された活性成分の組み合わせの作用機構に関して、何らかの特定の理論に拘泥することを望むものではないが、ナイアシンおよびリボフラビンの両者はmastocytesの代謝に重要な役割を果たすことが考えられる。これらの物質いずれかの欠乏は、主に上述の生化学的メディエーターおよび神経伝達物質の放出に關与するこれらの細胞の活性化を導く代謝連鎖のエネルギー産生相に有害な影響を与える。周知のように、mastocytesは結合組織に富む臓器たとえば皮膚、呼吸器および胃腸管ならびに本発明の態様との関連では硬膜に見出され、上述のメディエーターおよび神経伝達物質を放出する様式でmastocytesの活性化後に分泌される顆粒の存在を特徴とする。

10

## 【0018】

本発明によれば、mastocytesが活性化されれば、続いてその細胞内で一連の酵素反応が起こり、これらはエネルギー産生相が包含され、mastocytesの脱顆粒で終結し、予め形成されていたまたは新たに合成されたメディエーターの放出である。以下に提供する臨床試験の結果をみると、片頭痛または群発性疼痛が代謝機構におけるエネルギーコントロールの変化によって起こり、上記生化学的メディエーターおよび神経伝達物質のmastocytesによる分泌を招くこと、およびこれらの細胞を適当に修飾するため、適当な用量のナイアシンまたはニコチン酸アミドをリボフラビンとともに全身投与すると生体に必要なNAD/NADPおよびFAD/FMNが提供されるとの仮説は合理的である。

20

## 【0019】

とくに片頭痛に関しては、とくに月経前症候群たとえば疼痛、うつ状態、片頭痛および疲労に関連した場合について、国際特許公開WO-A-9917612には、多分片頭痛時のセロトニンレベルを低下させるというすでに報告された考え方に出発したものであると思われる、セロトニンをベースとした製剤の使用が示唆されている。この書類によれば、頭痛に含まれる様々な問題の処置のためにセロトニン投与の提案はすでに開示されているが、この活性成分の胃腸管内での酸化分解により経口投与は不可能と考えられていたという。これは、セロトニン自体の代わりに、投与後セロトニンに変換されるセロトニンの前駆体、たとえばL-トリプトファンを使用する必要があることを意味する。問題のこの公報によれば、これに対し、セロトニンの有効量の経口投与は、胃腸管におけるセロトニンの分解を防止するために、適当な抗酸化剤（たとえば、ビタミンCまたはビタミンE）と配合することが示唆されている。この公報にはまた2つの上述の薬剤は広範囲のビタミン因子から選択されるアジュバントと配合できることも示唆され、これらの中にはリボフラビンおよびナイアシンまたはニコチン酸アミドも含まれている。この明細書はもっぱらセロトニンに帰するものであり、この神経伝達物質の正常レベル以上の血中レベルを達成するのに十分な、月経前症候群の処置のための治療活性用量を投与されるものであることは言うまでもない。提供されている実験データには、この障害の自覚症状はうつ状態、片頭痛および「月経前症候群」に特有なものであることが示されている。以上すべての観点から、この関連公報に記載された製剤はここで考慮される一次性頭痛の有効な処置に有利に使用できるものではないこと明白である。

30

40

## 【0020】

したがって、本発明はとくに、一次性頭痛の処置および/または予防のための医薬の製造におけるニコチン酸またはニコチン酸アミドとリボフラビンの配合物の使用を提供する。さらに詳しくは、この製剤は普通片頭痛、古典的片頭痛、複雑片頭痛および群発性頭痛の処置および/または予防に有効である。

## 【0021】

本発明の治療的指示では、2つの活性成分は全身的に、とくに経口または非経口的経路よ

50

り、1日あたり0.5～750 mgのニコチン酸またはニコチン酸アミドおよび0.1～250 mgのリボフラビンが投与される。この配合物は好ましくはナイアシンまたはニコチン酸アミドとリボフラビンを40:1～10:1(ニコチン酸またはニコチン酸アミド:リボフラビン)の比で含有し、最善の比は20:1(ナイアシンアミド:リボフラビン)である。とくに有効なプロトコールによれば、ニコチン酸アミド50 mg+リボフラビン2.5 mgを1日2回経口的に投与し、この処置を片頭痛が消失するまで継続する。ついで、一部の特定の症例においては、さらに短期間処置を継続し、必要ならばビタミン配合物の用量を半分にして、さらに約15日間継続する。

#### 【0022】

本発明の化合物は、たとえば経口または非経口経路により、様々な方法で投与することができる。このような投与に際しては、2つの活性成分を、旧来の医薬処方中に固体または液体剤形として導入する。これらには、製薬技術で用いられる通常の添加物、たとえば甘味剤、賦香剤、着色剤、コーティング剤および防腐剤、不活性希釈剤たとえば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトースおよびタルク、結合剤たとえばアミド、ゼラチンおよびポリビニルピロリドン、懸濁剤たとえばメチルセルロースまたはヒドロキシエチルセルロース、および阻害剤たとえばレシチン、ステアリン酸ポリオキシエチレンおよびポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、還元剤たとえばアスコルビン酸およびその塩を含有させることができる。非経口投与用の処方(さらに特定すれば、静脈内注射または筋肉内注射)には、蒸留水に溶解または懸濁した活性成分を、最も一般的な医薬的に許容される賦形剤とともに含有する。

#### 【0023】

様々な形態の頭痛の処置にとくに有効な治療プロトコールは次の通りである。すなわち、第1相は、ニコチン酸アミド50 mg+リボフラビン2.5 mgを1日2回、頭痛が消失するまで、ついで1日あたりニコチン酸アミド50 mg+リボフラビン2.5 mgを15日間継続する。第2相(任意)は、1ヶ月間予防のために15日だけ1日当りニコチン酸アミド50 mg+リボフラビン2.5 mgを投与する。化合物を主な食事後に経口服用する場合、十分な水(少なくともコップ半分)とともに服用する。処置を中断している間に痛みがぶり返した場合には、第1相から再開する必要がある。

#### 【0024】

すでに述べたように、経口投与に代えて注射を使用することもできる。この場合、好ましい投与量はニコチン酸アミド20 mg+リボフラビン1 mgを1日1回または2回である。

#### 【0025】

特異的な更なる態様によれば、本発明はまた、ニコチン酸またはニコチン酸アミドおよびリボフラビンの配合物を活性成分として使用する、一次性頭痛の処置および/または予防の組成物に関する。これらの組成物のとくに好ましい特徴は前述の特許請求の範囲に記載した通りである。しかしながら、本発明の2つの活性成分は必ずしも同じ製品中に含有されている必要はなく、したがって、投与量および治療プロトコールが上に例示したものである限りそれらを別個に投与することも可能である。

#### 【0026】

本発明によって得られた一部の実験結果は、提案された配合物について実施された臨床試験データを含めて、単に例示の目的でのニコチン酸またはニコチン酸アミドの単独の使用と比較して報告する。

#### 【0027】

(実施例)

#### 第一の系列の試験 - ニコチン酸アミドとリボフラビン配合物による処置

症例1: 49歳、古典的片頭痛(もしくは前兆のある片頭痛)を有する女性。この患者は30年間、古典的片頭痛の症状に悩まされていた。最初、症状は右側頭部領域に局限されていたが、その後、頂部および左側頭部に広がり、脈動性であり、光恐怖症、眩暈および耳鳴りを随伴していた。発作は月ベースで約10日間続いた。患者はある時期 F l o r e

10

20

30

40

50



n c e 大学の頭痛ユニットで治療を受けていた。治療は血管収縮剤（エルゴタミン）および抗炎症性鎮痛剤に基づくものであったが、有効ではなかった。

【0028】

その後、片頭痛の発作中に、この患者は1日に2回、ニコチン酸アミド50 mg + リボフラビン2.5 mgの経口投与による処置を開始した。処置を開始してちょうど2日目に症状は著しく低下し、3日目には症状は完全に消失した。この期間には、患者は以前の治療を完全に中断していた。本発明による新しい治療をさらに7日間続け、その後一時的に中断した。その後予防の目的で1ヶ月間に10日間、投与量を半分にした。処置の開始からの4ヶ月間患者はもはや片頭痛の発作を示すことはなかった。

【0029】

症例2：25歳、普通片頭痛（もしくは前兆のない片頭痛）を有する女性。この患者は右側から始まり、脈動性の特徴と悪心を有する普通片頭痛に悩まされていた。問題症状は9ヶ月前にローマの“La Sapienza”大学の頭痛ユニットにおいて診断された。患者は2週ごとに連続して約8日間、鎮痛剤と血管収縮剤を投与されたが、それによる利益はほとんどなかった。

【0030】

その後、医学的忠告に基づいて片頭痛発作の発症時に、1日に2回、ニコチン酸アミド50 mg + リボフラビン2.5 mgの経口服用を開始した。2日後、痛みは減弱し、ついで消失した。患者はこのプロトコールによる処置を10日間続けたのち、投与量を半減した。この処置の開始から以後の6ヶ月に患者はもはや片頭痛の発作を示すことはなかった。

【0031】

症例3：36歳、複雑片頭痛を有する女性。この患者は23歳時から複雑片頭痛の症状に悩まされていた。患者はローマの“La Sapienza”大学の頭痛ユニットにおいて、鎮痛剤、抗炎症性エルゴタミンによる処置を受け、最終的には抗セロトニン剤も投与された。これらの処置は、きわめてわずかな改善しかもたらさなかったのみでなく、かなりの有害な副作用、たとえば筋肉痛、頸部および四肢痛、ならびに無力症を生じた。本発明による処置を開始する前には、患者は右側半頭蓋痛を有し、これに光恐怖症、耳鳴りおよび左半身の運動障害を随伴した。

【0032】

患者は1日に2回、ニコチン酸アミド50 mg + リボフラビン2.5 mgに基づく治療を処方された。3日後に症状は著しく減弱し、ついで5日目に完全に消失した。患者は同じ処置をさらに15日間継続されたのち、投与量を半減して毎月15日の処置が継続された。この処置の開始から7ヶ月後まで15日毎にチェックアップしたが、片頭痛の発作を示すことはなかった。

【0033】

症例4：32歳、男性、群発性頭痛。患者は約15年前から夜間の頭痛に悩まされていた。頭痛は睡眠後約3時間に起こり、左眼窩痛、流涙、鼻漏および左頸部の浮腫を示した。症状の開始時からローマの“La Sapienza”大学の頭痛ユニットにおいて処置を受け、ここで群発性頭痛（もしくはヒスタミン頭痛またはホルトン症候群）と診断された。処置はエルゴタミンおよび抗うつ剤から構成されたが、これはきわめて軽度の緩解を与えたのみであった。

【0034】

したがって、患者には1日に2回、経口的ニコチン酸アミド50 mg およびリボフラビン2.5 mgの処置が行われた。3日後に夜間の頭痛症状は完全に消失した。そこでさらに15日間この治療を継続し、ついで1ヶ月に15日に投与量を半分にした。以後の19ヶ月の観察期間には、患者は群発性頭痛の病相をもはや示さなかった。

【0035】

第二の系列の試験：2相での処置、第一はニコチン酸アミドのみ、ついでニコチン酸アミドとリボフラビン配合物による処置

10

20

30

40

50

症例 1 : 35 歳、古典的片頭痛 (または前兆のある片頭痛) を有する女性。この患者は 15 年前から古典的片頭痛の症状に悩まされ、光恐怖症、フラッシュ暗転および眩暈を有していた。この疾患はローマの “L a S a p i e n z a” 大学の頭痛ユニットにおいて診断が下され、エルゴタミン、鎮痛剤および抗炎症剤に基づく処置を処方されたが、これらはほとんど成功しなかった。症状は右側に局在し、1 月に 2 回起こり、平均して 1 週間続いた。片頭痛に苦しんでいるときは、患者は全く活動することができなかった。急性の病相には光恐怖症、耳鳴りおよび視覚障害 (視野暗点) が先行した。

【0036】

したがって、片頭痛の発作中に患者は 1 日に 2 回の経口的ニコチン酸アミド 50 mg の投与を開始され、5 日後に片頭痛の症状は緩和したが、完全には消失しなかった。患者にこの処置を継続したところ、強度は幾分低下したが約 10 日後に片頭痛が戻ってきた。その後、患者に 1 日に 2 回、経口的ニコチン酸アミド 50 mg およびリボフラビン 2.5 mg の処置を行ったところ、3 日後に片頭痛は消失した。患者にはさらに 15 日間ビタミン配合物を継続し、ついで 1 ヶ月に 15 日間、1 回 1 回のビタミン配合物投与に切り替えた。処置開始 6 月後、患者は片頭痛発作をもはや全く示さなかった。

10

【0037】

症例 2 : 32 歳の複雑片頭痛を有する男性。患者は 25 歳時から複雑片頭痛に悩んでいた。症状は右側に局在する脈動タイプの片頭痛であり、光恐怖症およびフラッシュ暗点が先行した。片頭痛発作時に、患者は衰弱状態にあることが多く、左腕および左肢の感受性は低下した。これらの症状は 1 月にほぼ 2 回発症した。最初、ローマの G e m e l l i 病院の頭痛ユニットで抗炎症剤およびエルゴタミン薬物の処置を受けたが、その後、抗セロトニン剤も投与された。これらの処置では、きわめて軽度の改善を示したのみであった。

20

【0038】

したがって、片頭痛の発作中に 1 日に 2 回の経口的ニコチン酸アミド 50 mg に基づく処置が開始され、6 日後に問題は緩和した。上記治療に 1 日に 2 回の経口的リボフラビン 2.5 mg を追加したところ、さらに 2 日後にすべての症状は消失した。患者には 1 ヶ月に 15 日、半分の投与量で 2 つのビタミン配合物の投与が継続された。処置開始後 1 年のチェックアップにより、片頭痛発作は全く起こらないことが明らかになった。

【0039】

症例 3 : 32 歳の普通片頭痛を有する女性。患者は 15 年前からこの障害に冒されていて、片頭痛は左側に起こり、悪心を伴っていた。疼痛病相は、平均して 15 日毎に起こった。普通片頭痛と診断されて以来、彼女は F l o r e n c e 大学頭痛ユニットで処置が開始された。患者は抗炎症剤、鎮痛剤およびエルゴタミン薬物で処置され、その後抗セロトニン剤を追加されたが片頭痛の緩解はほとんどなかった。

30

【0040】

患者にはついで、1 日に 2 回の経口的ニコチン酸アミド 50 mg による処置が行われ、約 5 日で片頭痛は部分的に緩和した。その後のチェックアップにおいて、患者にはニコチン酸アミドに加えてリボフラビン 2.5 mg 1 日 2 回が追加処方され、片頭痛はさらに 2 日後に消失した。患者にはさらに 15 日間、同じ処置が継続され、その後投与量を 1 ヶ月 15 日間の半量にした。処置の開始から以後の 16 ヶ月、患者はさらに片頭痛の発作を見ることはなかった。

40

【0041】

症例 4 : 42 歳の群発性頭痛を有する男性。この患者は引き裂くような頭痛で夜中に眼を覚まさせる群発性頭痛に悩まされていた。これらの頭痛は流涙および鼻漏を伴った。20 年前にローマの “L a S a p i e n z a” 大学の頭痛ユニットにおいて診断され、エルゴタミンおよび抗うつ剤による処置を受けていたが、これらはきわめてわずかの効果しか与えなかった。

【0042】

したがって患者に、1 日 2 回の経口的ニコチン酸アミド 50 mg による処置が開始され、5 または 6 日後に頭痛は緩和された。その後、ニコチン酸アミドによる処置にリボフラ

50

ビン 2.5 mg を追加したところ頭痛は 2 日後には完全に消失した。この患者は 1 ヶ月間に 15 日間、1 日 50 mg のニコチン酸アミドと 2.5 mg のリボフラビンの経口的服用を継続した。以後の 20 ヶ月間追跡したが、この患者がさらに群発性頭痛の病相を示すことはなかった。

【0043】

上述の実験レポートは、本発明によって提案されたビタミン配合物が、一次性頭痛の様々な形態の処置に、先行技術およびニコチン酸アミドまたはナイアシン単独によって示唆されている類似の処置の両者に比べて、はるかに優れた有効性を有することを明瞭に示している。

【0044】

以上、本発明を一部の特定の実施態様を参照しながら開示してきたが、前述の特許請求の範囲に定義された発明の範囲から逸脱することなく、本技術分野の熟練者には、本発明に様々な修飾および改変が可能であることを理解すべきである。

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
14 February 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 02/11731 A2**(51) International Patent Classification: **A61K 31/525**,  
31/455, A61P 25/06 // (A61K 31/52, 31:455)CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,  
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZW.

(21) International Application Number: PCT/IT01/00388

(22) International Filing Date: 20 July 2001 (20.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
RM00A000448 7 August 2000 (07.08.2000) IT(71) Applicant and  
(72) Inventor: VALLETTA, Giampiero [IT/IT]; Via Campi-  
doglio, 188, I-03024 Ceprano (IT).(74) Agents: BANCHETTI, Marina et al.; Ing. Barzanó &  
Zanardo Roma S.p.A., Via Piemonte, 26, I-00187 Roma  
(IT).(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian  
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European  
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,  
IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BI, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,  
TG).Published:  
— without international search report and to be republished  
upon receipt of that report(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/11731 A2

(54) Title: USE OF A VITAMIN COMBINATION FOR THE TREATMENT OF PRIMARY HEADACHES

(57) Abstract: Use of a combination of two vitamin compounds, i.e. riboflavin (also known as vitamin B<sub>2</sub>) and nicotinic acid (also referred to as niacin) or, as an alternative thereto, the corresponding amine, i.e. niacinamide or nicotinamide (also known as vitamin PP) for the treatment of various forms of primary headache, such as classical migraine or migraine with an aura, common migraine or migraine without an aura, complicated migraine and cluster headache or histamine headache. The invention also concerns compositions for the treatment of primary headaches which are based on the two aforesaid active ingredients.

**USE OF A VITAMIN COMBINATION FOR THE TREATMENT  
OF PRIMARY HEADACHES**

5

## SPECIFICATION

The present invention concerns the use of a vitamin combination for the treatment of primary headaches. More particularly, this invention relates to the use of a combination of two vitamin compounds, i.e. riboflavin (also known as vitamin B<sub>2</sub>) and nicotinic acid (also referred to as niacin) or, as an alternative thereto, the corresponding amide, i.e. niacinamide or nicotinamide (also known as vitamin PP) for the treatment of various forms of primary headaches, among which common migraine, classical migraine or migraine with aura, cluster headache and complicated migraine.

As it is known, the term headache is currently taken to mean any form of more or less intense pain localised in the head. This pain may have various origins and in only about 10% of the cases it is caused by a specific organic illness. Under this profile it is possible to distinguish primitive or primary headaches, the cause of which is not accurately identifiable, and secondary headaches, which always constitute the symptom of another primary disorder. Examples of secondary headaches include sinusitis, headache due to cerebral haemorrhage, headache due to endocranial hypertension (in particular, caused by brain tumours), headache caused by infective meningitis and headache due to arterial hypertension. In all cases, the diagnosis calls for an accurate examination that not only takes the pain characteristics into account, but also the familiarity and relations with other disorders, causal factors and reactions to various pharmaceuticals, and in most cases requires a series of tests such as a blood test, X-rays of the cranium and cervical column, EEG and echographia.

Once having excluded that the symptoms are linked to a different basic disorder, then it is likely that the disorder is one of the possible forms of primary headaches, often referred to as a "migraine", which affect about 20-

30% of the population (prevalently women). According to one of the current classifications, this may be of one of the following four forms: 1) classical migraine, i.e. with an aura; 2) common migraine, i.e. without an aura; 3) complicated migraine; 4) cluster headache.

5        Apart from the cluster headache, the aforesaid other forms of migraine generally consist of a pulsating periodic headache affecting one half of the cranium, and often associated with nausea and/or vomiting. The disorder generally starts in childhood, during adolescence and early adulthood and decreases in intensity and frequency over the years. In particular, a *classical*  
10 *migraine* starts with the so-called aura, consisting of protracted neurological symptoms for 30 minutes and includes photophobia, flashing scotoma (i.e. bright flashing sensations before the eyes, with jagged edging similar to a wall), vertigo and acufeni. With *common migraines* the headache arises without a prior aura, but often involves nausea or vomiting. *Complicated migraines*  
15 are instead characterised by headaches associated with particular neurological symptoms that may precede or accompany them. In particular, there may be paresthesia and hypoesthesia of the lips, face, hand and leg of a hemisoma, sometimes associated with aphasic disorders, or one end of an arm or leg may become hyposthenic or plegic simulating an ictus. The sensitive dis-  
20 orders or feelings of weakness extend slowly from one side of the body to the other for a period a few minutes. Usually, after an attack, there is a complete return to normality, but there may also be permanent deficiencies among which hemianopsia, hemiplegia and hemianesthesia. *Cluster headache*, also referred to as paroxysmal nocturnal headache, hemicranial neuralgia, histamine headache and Horton's syndrome, is four times more common in men  
25 than in women, and is characterised by a constant unilateral orbital pain generally beginning two or three hours after sleep onset. The pain is intense and steady but not pulsating, and involves lachrymation, nasal congestion, rhinorrhea and then myosis, reddening and oedema of the cheek that lasts for about  
30 an hour. This form of headache tends to occur cyclically during the night for several weeks or months (hence the name "cluster") and is then followed by a complete recovery for months or even years. Episodes of cluster headache of

2-3 week duration may arise several times in a lifetime.

The physiopathological mechanisms of the various forms of primary headache have been the subject of many studies and to date no pathogenetic theory that appears satisfactory to all researchers has been proposed. Many factors have been put forward as possible causes of a migraine attack, among which stress, physical strain, the weather, hormone fluctuations, bright lights and the intake of certain foods or beverages, such as those containing caffeine or alcohol. In any case, the migraine symptoms are always associated with variations in cerebral blood flow, presumably as a result of changes in blood vessel dimensions: normally, the prodromes are accompanied by arterial constriction and a reduction in cerebral blood flow, and are followed by blood vessel dilation corresponding to the actual headache onset. However, the factors which determine these changes in cerebral blood flow and the mechanisms through which such changes are linked to pain are controversial. One of the hypotheses claims that a migraine is due to a neurovascular disorder of the central nervous system (in particular, of the hypothalamus and brainstem) which involves alterations in vasomotor regulation, while another hypothesis interprets the disorder as a systemic metabolic imbalance with attacks caused by intravascular factors associated with serotonin (or 5-hydroxytryptamine, 5-HT) variations in the metabolism. It has been found, though, that migraines are accompanied by variations in platelet serotonin levels with a fall in these levels, during a migraine attack, due to the release – associated with increased urinary excretion – of its main metabolite, 5-hydroxyindolacetic acid.

According to some more recent observations, during a migraine attack there is an overflow of plasmatic proteins and the development of localised inflammation of intracranial blood vessels, together with the activation of trigeminal innervation of cerebral blood circulation. This phenomenon also sees the action of certain peptidic neurotransmitters which have a vasodilatory effect and are contained in the nerve fibres of the trigeminovascular system, in particular the CGRP (calcitonin gene-related peptide) and SP (substance P). These neurotransmitters appear to be particularly important in pain transmis-

- 4 -

sion and they are thought to be also involved in local tissue reactions of an inflammatory type. In particular, it has been demonstrated that substance P causes protein overflow and the typical inflammatory reaction triggered by the degranulation of mastocytes even in the brain dura mater, the connective tissue covering and protecting the brain matter, and which contains the cerebral blood vessels and their accompanying nerve fibres (Moskowitz M.A., Basic mechanisms in vascular headache, *Neurol. Clin.* 8:801-815, 1990; Moskowitz M.A. and Cutrer F.M., Sumatripan: a receptor-targeted treatment of migraine, *Ann. Rev. Med.*, 44:145-154, 1993; May A., Goadsby P.J., The Trigeminovascular System in Humans: Pathophysiological Implications for Primary Headache Syndromes of the Neural Influences on the Cerebral Circulation, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 19:115-117, 1999).

As well as the two aforesaid vasodilating neurotransmitters and serotonin, other chemical agents seem to be involved, depending on the cases, in causing headache pain, such as histamine (as the term "histamine headache" attributed to the cluster headache implies), thromboxan A<sub>2</sub>, prostaglandins and quinines. Current migraine treatment partly takes these chemical agents into account with therapies that aim to neutralise their action. This is the case, for example, with anti-inflammatory drugs and analgesics currently used in particular cases of headache. Other currently used treatments are ergotamine and its derivatives; ergot alkaloids that appear to be mostly active against classical and common migraines, and only if taken early during an attack; metisergide, an antiserotonergic drug (a strong antagonist of 5-HT<sub>2</sub> receptors), especially useful as a preventive measure; and the selective agonists of the 5-HT<sub>1</sub> receptors, above all, sumatriptan. The latter can trigger 5-HT<sub>1</sub> serotonin receptors which mediate localised vasoconstriction at the carotid level, thereby reducing blood flow to the extra- and intracranial tissues. Although effective in reducing the headache pain symptom, these products are not devoid of side-effects. Moreover, to develop a quick response, they need to be administered by subcutaneous injection.

An object of the present invention is therefore to provide a consistently effective pharmacological therapy, that is easy to administer and devoid of



harmful side-effects, suitable for the successful resolution of various forms of primary headache that have hitherto been unsatisfactorily treated or unresolved. To achieve such purpose, in the frame of the research leading to the present invention a particular vitamin combination has been taken into consideration, composed of nicotinic or 3-pyridinocarboxylic acid, also known as niacin (or, in alternative thereto, nicotinamide, also referred to as vitamin PP) and riboflavin (also known as vitamin B<sub>2</sub>).

The first ingredient of the aforesaid combination, nicotinic acid, is a well-known vitamin factor commonly found in a great many vegetable and animal tissues, and particularly in food sources such as meat, poultry, fish, liver, kidney, eggs, nuts, butter, milk and yeast. In human beings, nicotinic acid may also be synthesised from the amino acid tryptophan, but the latter source is normally insufficient to meet the dietary requirements for this vitamin. In fact, the alternative name of vitamin PP (or P.P. factor, i.e. pellagra preventive factor) that is commonly used is due to its critical activity in the prevention of pellagra. The latter is a disease caused by vitamin deficiency, that occurs in dietary regimens poor in tryptophan (or, correspondingly, niacin or nicotinamide), such as a diet mainly based on maize and with very little animal protein intake.

Nicotinic acid functions in the body only after it has been converted into one or the other of the physiologically active forms – nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) or nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP). These serve as coenzymes for a wide variety of proteins that catalyse oxidation-reduction reactions essential for tissue respiration. This biological process is the result of several oxidation-reduction reactions occurring within the cells, in particular in the mitochondria, in order to oxidise that part of material reaching the cells (through the bloodstream) so as to be used for energy production. Among the various enzymes responsible for oxidative processes (oxidoreductases), that perform their function by accepting a H<sub>2</sub> molecule from the substrate, the enzymes known as dehydrogenases cannot use molecular oxygen as an immediate acceptor of the hydrogen taken from the substrate, but have to use the pyridine coenzymes (NAD and NADP) as acceptors.

Hence, the presence of these coenzymes is vitally important for the proper development of the biochemical cycles that produce energy, such as from sugars (glycolysis and Krebs cycle) and from fatty acids (beta-oxidation), or in the metabolic pathway leading to urea (ornithine cycle).

5 In view of the above, the presence of adequate levels of nicotinic acid and/or nicotinamide (or tryptophan) in the body is an essential requirement for the regular functioning of the gastrointestinal tract, for a healthy skin, for nervous system maintenance and for the synthesis of the sex hormones. Symptoms of deficiency may be muscular weakness, generalised asthenia, loss of  
10 appetite, cutaneous eruptions, stomatitis, insomnia, nausea and migraine. As recalled above, severe deficiencies lead to pellagra. The doses of nicotinic acid, nicotinamide or of suitable derivatives (such as methyl nicotinate) normally used for treating pellagra are of about 50 mg, by the oral route, up to 10 times a day. If oral administration is not possible, then intravenous injections  
15 of 25 mg of the vitamin may be administered twice a day.

It is also well-known that nicotinic acid and nicotinamide are effective in improving blood circulation and in lowering cholesterol levels. As regards the first effect, some products for the topical administration containing nicotinic acid are available, having the function of a topical rubefacient and analgesic,  
20 for the relief of muscular pain and rheumatism. In these products, niacin assumedly enhances the peripheral blood circulation since it dilates subcutaneous blood vessels after penetrating the skin.

As regards the second effect mentioned above, niacin is used in systemic administration, i.e. by the oral or parenteral route, at higher doses than  
25 those mentioned above for the prophylaxis and treatment of pellagra (i.e. 2-6 g per day) in preparations for hyperlipidemia therapy, for lowering cholesterol levels in the blood. However, at the high systemic doses required by this treatment, both nicotinic acid and nicotinamide have shown a certain number of adverse side-effects, including gastrointestinal reactions (abdominal pain  
30 and nausea), hepatotoxicity and, above all, flushing (cutaneous erythema) often accompanied by warmth, tingling and itching.

In order to reduce these side-effects while maintaining the doses

required for antilipemic treatment, changes have been proposed for the nicotinic acid molecule by creating various derivatives as well as combinations of niacin or nicotinamide with other active ingredients or adjuvants, and particular formulations and dosages. Examples of these variants are described in the  
5 European patent application EP-A-0349235 (and the corresponding US patent no. 4,965,252), concerning an antihyperlipidemic composition based on nicotinic acid for oral administration where the undesired side-effects of the active ingredient are eliminated by mixing with guar gum, and in the international patent publication WO-A-9632942, concerning a combination of a therapeutically effective amount of methyl nicotinate and a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), preferably in a sustained release form, in the aim  
10 of reducing the irritating action characterising niacin when used as an antihyperlipemic agent.

Within the studies leading to the present invention, in the first phase it  
15 was checked that, while the systemic administration of nicotinic acid or nicotinamide in doses well below those employed for the treatment of hypercholesterolemia – i.e. the typical dosage used when using the same agents for the prevention and treatment of pellagra – does not lead to the secondary reactions that have been reported for high doses, nevertheless it is not very effective in combating the forms of headache considered by this invention. Actually,  
20 according to the clinical experimentation carried out and reported in part further on, neither the common migraine, classical migraine and the so-called complicated migraine, nor the cluster headache have appeared to satisfactorily respond to drugs based on only nicotinamide or on only nicotinic acid. On  
25 the other hand, the desired effect is obtained when niacin or nicotinamide are administered systemically in a combination with another known vitamin agent, i.e. riboflavin or vitamin B<sub>2</sub>.

This second active ingredient, having chemical name 7,8-dimethyl-10-(D-ribo-2,3,4,5-tetrahydroxypentyl)isoalloxazine, is itself also a nutritional  
30 factor of primary importance that is mainly found in milk, eggs, cheese, liver, heart, kidney and green vegetables. Riboflavin performs its own biological functions in the body in the form of an essential component of two coenzymes,

riboflavin phosphate, commonly known as flavin mononucleotide (FMN) and flavin adenin dinucleotide (FAD). The latter two coenzymes, like the two aforesaid pyridine enzymes (i.e. NAD and NADP), cooperate with respiratory flavo-  
5 proteins in oxidising the substrate by accepting a hydrogen molecule from it but, unlike NAD and NADP, may release the hydrogen molecule directly to the molecular oxygen. Moreover, the oxidation-reduction potential of FMN and FAD is such that these two compounds are able to oxidise the reduced pyridine coenzymes. In fact, the function of flavoproteins (of which, as already mentioned, FMN and FAD constitute the coenzymes) is, on the one hand, to  
10 directly oxidise the substrates and, on the other, to contribute to pyridine coenzyme functioning by re-oxidising them once the latter have been reduced after interacting with a substrate.

In view of the above and considering that in practice the pyridine coenzymes (NAD and NADP) can perform their function only in the presence of  
15 flavoproteins, i.e. of riboflavin, it may be seen how the presence of both these agents is necessary for the correct functioning of the biochemical mechanisms governing cell metabolism. Without wishing to be bound by any particular theory concerning the mechanism of action of the proposed combination of active ingredients, it is considered that both niacin and riboflavin play a crucial  
20 role in the metabolism of mastocytes. A deficiency of either of these agents would adversely affect the energy production phase of the metabolic chain that leads to the activation of these cells, that is mainly responsible for releasing the biochemical mediators and neurotransmitters mentioned above. As is known, mastocytes or mast cells are found in organs rich in connective  
25 tissue, such as the skin and the respiratory and gastrointestinal tracts, and – as regards those aspects concerning the present invention – the cerebral dura mater, and are characterised by the presence of granules which may be secreted by the mast cell following its activation, in this way releasing the various mediators and neurotransmitters mentioned above.

30 According to the present invention, it has been considered that once the mastocytes are activated then a series of enzymatic reactions take place in the cell that include an energy-requiring phase and terminate with the de-

granulation of the mastocyte and the release of pre-formed or newly synthesised mediators. In view of the results of the clinical trials presented below, it is reasonable to hypothesise that migraine or cluster headache pain is caused by an energy-controlled alteration in the metabolic mechanism leading to the mastocitary secretion of the mentioned biochemical mediators and neurotransmitters, and that the systemic administration of a suitable dose of niacin or nicotinamide together with riboflavin will provide the body with the necessary NAD/NADP and FAD/FMN in order to appropriately modulate the activity of these cells.

10 With specific reference to migraines, and particularly to instances linked to premenstrual syndrome such as pain, depression, migraine and fatigue, the international patent publication WO-A-9917612 suggests using a formulation based on serotonin, probably starting from the already reported idea of the drop in serotonin levels during a migraine. According to this document, the proposal of administering serotonin for treating various problems including headaches had already been put forward, but oral administration was considered impossible due to the oxidising degradation of this active ingredient in the gastrointestinal tract. This meant that it was necessary to use a precursor of serotonin instead of serotonin itself – L-tryptophan – for it to be converted into serotonin after administration. According to the publication at issue, on the contrary, the oral administration of an effective quantity of serotonin was suggested in combination with a suitable antioxidant (e.g. vitamin C or vitamin E), in order to prevent serotonin degradation in the gastrointestinal tract. The publication also suggested formulations in which the two mentioned agents are combined with adjuvants selected from within the broad group of vitamin factors and, among these, also riboflavin and niacin or nicotinamide. It is worth noting that the specification exclusively attributes to serotonin – dosed in a sufficient quantity to take the haematic level of this neurotransmitter above normal levels – a therapeutic action for the treatment of premenstrual syndrome. The experimental data presented show that the subjective symptoms of this disorder are depression, migraines and generic "premenstrual symptoms". In view of all the above, it is obvious that the formulation de-

scribed in the publication concerned is not exploitable for a valid effective treatment of the primary headache forms considered here.

Accordingly, the present invention specifically provides the use of a combination of nicotinic acid or of nicotinamide with riboflavin for the production of a medicament for the treatment and/or the prophylaxis of primary headache forms. More specifically, this preparation is effective for the treatment and/or prophylaxis of common migraines, classical migraines, complicated migraines and cluster headaches.

For the therapeutic indications of the present invention, the two active ingredients must be administered systemically – particularly via the oral or parenteral route – using a dosage of between 0.5 and 750 mg per day of niacin or of nicotinamide, and between 0.1 and 250 mg per day of riboflavin. Preferably, this combination will include niacin or nicotinamide and riboflavin in a ratio between 40:1 and 10:1 (nicotinic acid or nicotinamide : riboflavin), while the best ratio is 20:1 (niacinamide : riboflavin). According to a particularly effective therapeutic protocol, 50 mg of nicotinamide + 2.5 mg of riboflavin are administered orally twice a day, continuing the treatment until the migraine disappears. Then, in some particular cases, the treatment is continued for another short period and, if necessary, continuing with half doses of the vitamin combination for about another 15 days.

The compounds of the invention may be administered in different ways, for example via the oral or parenteral route. In such administrations, the two active ingredients may be incorporated in traditional pharmaceutical formulations in the form of solid or liquid dosages. These may contain the usual additives employed in pharmaceutical techniques such as, for example, sweeteners, flavourings, colourings, coverings and preservatives, inert diluents such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose and talc, binding agents such as amide, gelatine and polyvinylpyrrolidone, suspending agents such as methyl cellulose or hydroxyethyl cellulose and inhibitors such as lecithin, polyoxyethylene stearate and polyoxyethylene sorbitan monooleate, reducing agents such as ascorbic acid and its salts. The formulations for parenteral administration (more specifically, to be injected intravenously or intra-

muscularly) may also contain the active ingredients dissolved or suspended in distilled water, together with the most common pharmaceutically acceptable excipients.

A particularly effective therapeutic protocol for the treatment of various forms of headache is the following. 1<sup>st</sup> phase: 50 mg of nicotinamide + 2.5 mg of riboflavin twice a day until the headache disappears; then continue with 50 mg of nicotinamide + 2.5 mg of riboflavin per day for 15 days; 2<sup>nd</sup> phase (optional): 50 mg of nicotinamide + 2.5 mg of riboflavin per day for 15 days a month for the prophylaxis. It is advisable to take the compounds via the oral route, after the main meals, with abundant water (at least half a glass). In cases where pain returns after suspending the treatment, it will be necessary to start from the 1<sup>st</sup> phase again.

As already noted, alternatively to oral administration it is also possible to use injections, with a preferred dosage of 20 mg of nicotinamide + 1 mg of riboflavin once or twice a day.

According to a further specific aspect, the present invention also concerns a composition for the treatment and/or prophylaxis of primary headaches using as active ingredients a combination of nicotinic acid or nicotinamide and riboflavin. The particularly preferred characteristics of these compositions are provided in the attached claims. It is obvious, however, that the two active ingredients of the invention must not necessarily be contained in the same product, since it is also possible to administer them separately as long as the dosage and therapeutic protocol are the ones illustrated above.

Some experimental results obtained according to the present invention, including clinical data on the performance of the proposed combination in comparison with the use of nicotinic acid or nicotinamide alone, are reported below for merely illustrative purposes.

1<sup>st</sup> series of tests - Treatment with the nicotinamide-riboflavin combination

1<sup>st</sup> case - a 49-year-old woman with a classical migraine (or a migraine with an aura). The patient had been suffering from classical migraine symptoms for 30 years. Initially, the symptoms were located in the right tem-

poral region and later spread to the top and to the left temple with characteristic pulsations, accompanied by photophobia, vertigo and buzzing ears. The attacks lasted for about 10 days on a monthly basis. She had been undergoing treatment for a certain period at the Cephalalgia Unit of Florence University, where her therapy was based on vasoconstrictors (ergotamines) and anti-inflammatory analgesics, which were not successful.

Later, during a migraine attack, the patient started a treatment based on 50 mg of nicotinamide + 2.5 mg of riboflavin taken orally twice a day. Just two days into the treatment the symptoms were greatly reduced and they completely disappeared on the third day. During this period the patient had completely suspended the old therapy. She continued with the new treatment, according to the present invention, for another 7 days to then temporarily suspend it. Later on, the dosage was halved for 10 days a month for preventive purposes. In the next 4 months from starting the treatment, the patient no longer had any migraine attacks.

2<sup>nd</sup> case – a 25-year-old woman with a common migraine (or a migraine without an aura). The patient suffered from a common migraine starting on the right side with the pulsating characteristic and accompanied by nausea. The problem had been diagnosed about 9 years before at a neurology department of Rome's "La Sapienza" University. Since then she had taken analgesics and vasoconstrictors for about 8 consecutive days every two weeks, but benefited little from them.

Later, on medical advice, at the onset of a migraine attack the patient started taking 50 mg of nicotinamide + 2.5 mg of riboflavin orally twice a day. After two days the pain dropped and then disappeared. She continued treatment for another 10 days with this protocol and then the dosage was halved. In the next 6 months from the start of the treatment she had no further migraine attacks.

3<sup>rd</sup> case – a 36-year-old woman with complicated migraine. The patient had been suffering from complicated migraines since the age of 23 years. She had undergone treatment at the Cephalalgia Unit of Rome's "La Sapienza" University with analgesics, anti-inflammatory ergotamines and, finally,



also anti-serotonergic drugs. These treatments not only led to very slight improvements, but even brought on considerable adverse side-effects such as myalgia, neck and limb pains, and asthenia. Before starting the treatment of the present invention, the patient had a right-side hemicranial pain with photophobia, buzzing ears and left hemisoma motility disorders.

5 She was prescribed a therapy based on 50 mg of nicotinamide + 2.5 mg of riboflavin taken orally twice a day. After 3 days the symptoms were greatly reduced and then disappeared completely on the fifth day. The patient continued to follow the same treatment for another 15 days and then went on  
10 a 15-day treatment every month with half the dosage. After 7 months from the start of treatment the check-ups every 15 days showed the absence of any migraine attacks.

4<sup>th</sup> case – a 32-year-old man with cluster headaches. The patient had been suffering from nocturnal headaches for about 15 years. The headaches  
15 started about 3 hours after sleep onset and presented a left orbital pain, lachrymation, nasal congestion and an oedema of the left cheek. He had been treated from the start of the symptoms at the Cephalalgia Unit of Rome's "La Sapienza" University, where a cluster headache (or histamine headache or Horton's syndrome) was diagnosed. The treatment consisted of ergotamines  
20 and antidepressants which only gave very slight relief.

The patient was thus treated with 50 mg of nicotinamide + 2.5 mg of riboflavin taken orally twice a day. After 3 days the nocturnal headache symptoms completely disappeared. He continued with the therapy for another 15 days and then the dosage was halved and treatment continued for 15 days  
25 a month. In the next 19 months of observation he had no further cluster headache episodes.

2<sup>nd</sup> Series of tests - Treatment in two phases: first with only nicotinamide and then with the nicotinamide-riboflavin combination

30 1<sup>st</sup> case – a 35-year-old woman with a classical migraine (or migraine with an aura). The patient had been suffering from classical migraine symptoms for 15 years and had photophobia, flashing scotoma and vertigo. The

problem had been diagnosed at the at the Cephalalgia Unit of Rome's "La Sapienza" University, where she was prescribed a treatment based on ergotamines, analgesic and anti-inflammatory drugs which were not very successful. The symptoms were located on the right side, occurred about twice a month and lasted a week, on average. When suffering from migraines the patient could not perform any activity. The acute episodes were preceded by photophobia, buzzing ears and visual disorders (scotoma).

During a migraine attack the patient had started taking 50 mg of nicotinamide orally twice a day and the migraine symptoms attenuated after 5 days but did not disappear completely. She continued with the treatment and after about 10 days the migraine returned, even if of a lesser intensity.

The patient was then treated with 50 mg of nicotinamide + 2.5 mg of riboflavin taken orally twice a day and the migraine disappeared after 3 days. She continued with the vitamin combination for another 15 days and then switched to taking the vitamin combination just once a day for 15 days a month. After 6 months from starting the treatment, the patient no longer had any migraine attacks.

2<sup>nd</sup> case – a 32-year-old man with complicated migraine. The patient had been suffering from complicated migraines since the age of 25 years. The symptoms were a pulsating type migraine localised on the right and preceded by photophobia and flashing scotoma. During migraine attacks he at times also had hyposthenia and a reduced sensibility of the left arm and leg. These symptoms arose about twice a month. He had initially undergone treatment at the Cephalalgia Unit of Rome's Gemelli Hospital with anti-inflammatory and ergotamine drugs and later also anti-serotonergic drugs. These treatments only led to very slight improvements.

Thus, during a migraine attack, the patient started treatment based on 50 mg of nicotinamide taken orally twice a day and the problem was attenuated after 6 days. After adding 2.5 mg of riboflavin, taken orally twice a day, to the above therapy every symptom disappeared after another 2 days. The patient continued to take the two-vitamin combination at half dosage for 15 days a month. A check-up one year after starting the treatment revealed that

he no longer had any migraine attacks.

3<sup>rd</sup> case – a 32-year-old woman with a common migraine. The patient had been suffering from the disorder for 15 years and the migraine occurred on the left side, accompanied by nausea. The painful episodes occurred every  
5 15 days, on average. After being told she had a common migraine, she started treatment at the Cephalalgia Unit of Florence University. She was treated with anti-inflammatory, analgesic and ergotamine drugs and later also with anti-serotonergic drugs, but had little relief from them.

The patient was then treated with 50 mg of nicotinamide taken orally  
10 twice a day and the migraine was partially attenuated in about 5 days. In a later check-up she was prescribed 2.5 mg of riboflavin taken orally twice a day in addition to the nicotinamide, and the migraine disappeared in another 2 days. The patient continued the same treatment for another 15 days and then the dosage was halved for 15 days a month. In the next 16 months from the  
15 start of the treatment she had no further migraine attacks.

4<sup>th</sup> case – a 42-year-old man with cluster headaches. The patient suffered from cluster headaches that made him wake up in the night with lacerating head pains. The pains were accompanied by lachrymation and rhinorrhea. The diagnosis had been made 20 years earlier at the Cephalalgia  
20 Unit of Rome's "La Sapienza" University and he had received treatment with ergotamines and antidepressants which only gave very slight relief.

The patient thus started treatment with 50 mg of nicotinamide taken orally twice a day and the headaches attenuated after 5-6 days. Later, 2.5 mg of riboflavin were also added to the treatment with nicotinamide and the head-  
25 aches completely disappeared after 2 days. He continued to take 50 mg of nicotinamide and 2.5 mg of riboflavin orally per day for 15 days a month. In the next 20 months of follow-up he had no further cluster headache episodes.

The foregoing experimental report clearly shows the superior effectiveness of the vitamin combination proposed in the present invention for the  
30 treatment of various forms of primary headaches, both in comparison with similar treatments suggested by the prior art and with those based on nicotinamide or niacin only.

WO 02/11731

PCT/IT01/00388

- 16 -

The present invention has been disclosed with particular reference to some specific embodiments thereof, but it should be understood that modifications and changes may be made by the persons skilled in the art without departing from the scope of the invention as defined in the appended claims.

WO 02/11731

PCT/IT01/00388

- 17 -

## CLAIMS

1. Use of a combination of nicotinic acid or nicotinamide with riboflavin for the manufacture of a medicament for the treatment and/or the prophylaxis of primary headaches.  
5
2. Use according to claim 1, wherein the said medicament is for the treatment and/or prophylaxis of forms of *primary headaches selected from the group consisting of: common migraine, classic migraine, complicated migraine and cluster headache.*
- 10 3. Use according to claims 1 or 2, for the manufacture of a medicament for systemic administration.
4. Use according to claim 3, wherein said medicament is for oral or parenteral administration.
- 15 5. Use according to any one of claims 1-4, wherein said medicament consists of from 0.5 to 750 mg of nicotinic acid or of nicotinamide, and from 0.1 to 250 mg of riboflavin, in a ratio by weight of from 40:1 to 10:1 (nicotinic acid or nicotinamide : riboflavin), optionally in a pharmaceutically acceptable vehicle or carrier suitable for systemic administration.
- 20 6. Use according to claim 5, wherein said medicament consists of nicotinamide and riboflavin in a ratio by weight of 20:1.
7. A method for the treatment and/or the prophylaxis of primary headache forms in a subject in need of the same, said method comprising systemically administering to the said subject an effective amount of nicotinic acid or nicotinamide and an effective amount of riboflavin.
- 25 8. The method according to claim 7, wherein said medicament is for the treatment and/or the prophylaxis of forms of primary headache selected from the group consisting of: common migraine, classic migraine, complicated migraine and cluster headache.
9. The method according to claims 7 or 8, wherein said medicament is administered systemically.  
30
10. The method according to claim 9 wherein said medicament is administered by the oral or the parenteral route.

WO 02/11731

PCT/IT01/00388

- 18 -

11. The method according to any one of claims 7-10, comprising systemically administering to said subject from 0.5 to 750 mg of nicotinic acid or of nicotinamide, and from 0.1 to 250 mg of riboflavin per day, in a ratio by weight of from 40:1 to 10:1 (nicotinic acid or nicotinamide : riboflavin).
- 5 12. The method according to claim 11 wherein said ratio by weight is 20:1.
13. The method according to claims 11 or 12, wherein said nicotinic acid or nicotinamide and said riboflavin are contained in a single preparation, optionally in a pharmaceutically acceptable vehicle or carrier suitable for systemic administration.
- 10 14. A composition for the treatment and/or prophylaxis of primary headaches, containing, as the active ingredients, a combination of nicotinic acid or nicotinamide and riboflavin.
- 15 15. The composition according to claim 14, for the treatment and/or prophylaxis of common migraine, classic migraine, complicated migraine and cluster headache.
16. The composition according to claims 14 or 15, presented in a preparation for systemic administration.
- 20 17. The composition according to claim 16, wherein said medicament contains from 0.5 to 750 mg of nicotinic acid or nicotinamide, and from 0.1 to 250 mg of riboflavin, in a ratio by weight of from 40:1 to 10:1 (nicotinic acid or nicotinamide : riboflavin), optionally in a pharmaceutically acceptable vehicle or carrier suitable for systemic administration.
- 25 18. The composition according to claim 17, wherein said ratio by weight is 20:1.
19. The composition according to claim 18, wherein said combination consists of 50 mg of nicotinic acid or nicotinamide and 2.5 mg of riboflavin.

## 【国際公開パンフレット(コレクション)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
14 February 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/011731 A3

- (51) International Patent Classification: A61K 31/525, 31/455, A61P 25/06 // (A61K 31/525, 31/455)
- (21) International Application Number: PCT/IT01/00388
- (22) International Filing Date: 20 July 2001 (20.07.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: RM00A000448 7 August 2000 (07.08.2000) IT
- (71) Applicant and  
(72) Inventor: VALLETTA, Giampiero (IT/IT); Via Campidoglio, 188, I-03024 Ceprano (IT).
- (74) Agents: BANCHETTI, Marina et al.; Ing. Barzanó & Zanardo Roma S.p.A., Via Piemonte, 26, I-00187 Roma (IT).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TT, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- Published: with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 15 August 2002
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/011731 A3

(54) Title: USE OF THE COMBINATION OF NICOTINIC ACID OR DERIVATIVES WITH RIBOFLAVIN IN THE MANUFACTURE OF A MEDICAMENT FOR THE TREATMENT OF PRIMARY HEADACHES

(57) Abstract: Use of a combination of two vitamin compounds, i.e. riboflavin (also known as vitamin B<sub>2</sub>) and nicotinic acid (also referred to as niacin) or, as an alternative thereto, the corresponding amine, i.e. nicotinamide or nicotinamide (also known as vitamin PP) for the treatment of various forms of primary headache, such as classical migraine with an aura, common migraine or migraine without an aura, complicated migraine and cluster headache or histamine headache. The invention also concerns compositions for the treatment of primary headaches which are based on the two aforesaid active ingredients.

## 【手続補正書】

【提出日】平成14年8月2日(2002.8.2)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0002】

(背景技術)

周知のように頭痛の語は、最近では頭部に局在する多かれ少なかれ強力な疼痛の任意の形態を意味するものと考えられている。この疼痛は様々な起源を有し、症例の約10%のみが特定臓器の病気によって引き起こされているにすぎない。このプロファイル下にその原因が正確に特定されない原発性頭痛または一次性頭痛を、常に他の一次性障害の症状として存在する二次性頭痛を識別することが可能である。二次性頭痛の例には、静脈洞炎、脳出血による頭痛、内分泌性高血圧による頭痛(とくに脳腫瘍による頭痛)、感染性髄膜炎、および動脈性高血圧による頭痛が包含される。すべての場合、診断は疼痛の性格を考慮するのみでなく、他の障害、原因因子および様々な薬剤との親密性および関連ならびに多くの場合、血液検査、頭蓋および頸柱のX線、EEGおよび超音波検査のような一連の検査が要求される。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0004】

群発性頭痛は別として、上述の片頭痛における他の形態は一般的に頭蓋の一方の半分が冒される脈動的な周期性頭痛から構成され、しばしば悪心および/または嘔吐を伴っている。障害は幼年期、青春期および成人期の早期に始まり、年とともにその強度および頻度は低下し、とくに古典的片頭痛は30分間にわたって長引く神経症状からなるいわゆる前兆があり、光恐怖症、フラッシュ暗点(すなわち、眼の前の明るい、縁にぎざぎざのある屏風に似た閃光の感覚)、眩暈および耳鳴りを誘導する。普通片頭痛では頭痛は前兆なしに起こるが、悪心または嘔吐を包含する。複雑片頭痛は代わって、それに先行または随伴する特定の神経症状を伴う頭痛を特徴とする。とくに半身の唇、顔面、手および足における感覚異常および感覚減退があり、時には形成不全障害を伴い、また腕もしくは足の一端が発作を刺激する衰弱もしくは麻痺を呈する。感覚障害または脆弱感数は数分間で生体の一方の側から他方の側へと徐々に広がる。通常、発作後には、完全な正常への回復がみられるが、とくに片側視野欠損、片麻痺および片側感覚喪失のような永久的な欠損を生じることもある。群発性頭痛はまた発作性夜間頭痛、半頭蓋性神経痛、ヒスタミン頭痛およびホルトン症候群とも呼ばれ、女性よりも男性4倍多く、一般に睡眠後2, 3時間に始まる一定の単側性眼窩痛を特徴とする。疼痛は強く一様であって、脈動性はなく、約1時間続く流涙、鼻の充血、鼻漏、および、ついで縮腫ならびに赤面および頬の浮腫を生じる。この形態の頭痛は、数週または数ヶ月夜間に繰り返し起こり(したがって群発の名称がある)、ついで何ヶ月もあるいは何年も完全に回復した状態が続く。群発性頭痛の2, 3週間続く病相は一生涯に数回起こる。

## 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0006】



さらに最近の一部の観察によれば、片頭痛の発作時には血漿タンパク質のオーバーフロー流出および頭蓋内血管の限局した炎症の発症があり、それらとともに脳血液循環の三叉神経支配の活性化がみられる。この現象はまた、血管拡張作用を有し、三叉神経血管系の神経線維に含まれるある種のペプチド神経伝達物質、とくにCGRP（カルシトニン遺伝子関連ペプチド）およびSP（サブスタンスP）の作用にも認められる。これらの神経伝達物質は痛みの伝達にとくに重要であると思われ、局所組織反応型の炎症に関与しているものと考えられている。とくにサブスタンスPはタンパク質のオーバーフロー、ならびに脳血管およびそれらに付随する神経線維を含有する脳の硬膜および脳質を覆い保護する結合組織でも、肥満細胞の脱顆粒によって誘発される典型的な炎症反応を生じることが証明されている（Moskowitz MA, Basic mechanism in vascular headache, Neurol. Clin. 8: 801-815, 1990, Moskowitz MA & Cutrer FM, Sumatripan: a receptor-targeted treatment of migraine, Ann. Rev. Med. 44: 145-154, 1993; May A, Goatsby PJ, The Trigeminovascular System in Humans: Pathophysiological Implications for Primary Headache Syndromes of the Neural Influences on the Cerebral Circulation, J. Cereb. Blood Flow Metab. 19: 115-117, 1999）。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

上記観点から、またピリジン補酵素（NADおよびNADP）が実際にそれらの機能をフラボプロテインすなわちリボフラビンの存在下でのみ実施できることを考慮すれば、細胞の代謝を支配する生化学的機構の正しい機能化のため、これらの2剤両者の存在がいかに必要であるかが分かる。提案された活性成分の組み合わせの作用機構に関して、何らかの特定の理論に拘泥することを望むものではないが、ナイアシンおよびリボフラビンの両者は肥満細胞の代謝に重要な役割を果たすことが考えられる。これらの物質いずれかの欠乏は、主に上述の生化学的メディエーターおよび神経伝達物質の放出に関与するこれらの細胞の活性化を導く代謝連鎖のエネルギー産生相に有害な影響を与える。周知のように、肥満細胞は結合組織に富む臓器たとえば皮膚、呼吸器および胃腸管ならびに本発明の態様との関連では硬膜に見出され、上述のメディエーターおよび神経伝達物質を放出する様式で肥満細胞の活性化後に分泌される顆粒の存在を特徴とする。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

本発明によれば、肥満細胞が活性化されれば、続いてその細胞内で一連の酵素反応が起こり、これらはエネルギー産生相が包含され、肥満細胞の脱顆粒で終結し、予め形成されていたまたは新たに合成されたメディエーターの放出である。以下に提供する臨床試験の結果をみると、片頭痛または群発性疼痛が代謝機構におけるエネルギーコントロールの変化によって起こり、上記生化学的メディエーターおよび神経伝達物質の肥満細胞による分泌を招くこと、およびこれらの細胞を適当に修飾するため、適当な用量のナイアシンまたはニコチン酸アミドをリボフラビンとともに全身投与すると生体に必要なNAD/NADPおよびFAD/FMNが提供されるとの仮説は合理的である。

## 【手続補正書】

【提出日】平成14年10月28日(2002.10.28)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一次性頭痛の処置および/または予防のための医薬の製造におけるニコチン酸またはニコチン酸アミドとリボフラビンの配合物の使用。

【請求項2】

上記医薬は、普通片頭痛、古典的片頭痛、複雑片頭痛および群発性頭痛からなる群より選択される一次性頭痛の形態の処置および/または予防用である「請求項1」記載の使用。

【請求項3】

全身投与用医薬の製造のための「請求項1または2」記載の使用。

【請求項4】

上記医薬は経口的または非経口的投与用である「請求項3」記載の使用。

【請求項5】

上記医薬は0.5~750 mgのニコチン酸またはニコチン酸アミドおよび0.1~250 mgのリボフラビンの重量比40:1~10:1(ニコチン酸またはニコチン酸アミド:リボフラビン)の配合物から構成され、これが任意に医薬的に許容される全身投与に適当なビヒクルまたは担体中に存在する「請求項1~4」いずれかに記載の使用。

【請求項6】

上記医薬はニコチン酸アミドおよびリボフラビンの重量比20:1から構成される「請求項5」記載の使用。

【請求項7】

一次性頭痛の処置および/または予防を必要とする対象における一次性頭痛の形態の処置および/または予防方法であり、上記方法は、上記対象に有効量のニコチン酸またはニコチン酸アミドおよび有効量のリボフラビンを全身的に投与することからなる方法。

【請求項8】

上記医薬は、普通片頭痛、古典的片頭痛、複雑片頭痛および群発性頭痛からなる群より選択される一次性頭痛の形態の処置および/または予防のためである「請求項7」記載の方法。

【請求項9】

上記医薬は全身的に投与される「請求項7または8」記載の方法。

【請求項10】

上記医薬は経口的または非経口的に投与される「請求項9」記載の方法。

【請求項11】

上記対象に1日あたり0.5~750 mgのニコチン酸またはニコチン酸アミドおよび0.1~250 mgのリボフラビンを重量比40:1~10:1(ニコチン酸またはニコチン酸アミド:リボフラビン)で全身的に投与することからなる「請求項7または10」いずれかに記載の方法。

【請求項12】

上記重量比は20:1である「請求項11」記載の方法。

【請求項13】

ニコチン酸またはニコチン酸アミドおよびリボフラビンは、任意に、医薬的に許容される全身投与に適当なビヒクルまたは担体中に、単一の製剤として含有される「請求項11または12」記載の方法。

【請求項14】

活性成分としてニコチン酸またはニコチン酸アミド 0.5 ~ 750 mg とリボフラビン 0.1 ~ 250 mg の混合物を含有し、これが任意に医薬的に許容される全身投与に適当なビヒクルまたは担体中に存在する一次性頭痛の処置および/または予防のための組成物。

【請求項 15】

普通片頭痛、古典的片頭痛、複雑片頭痛および群発性頭痛の処置および/または予防のための「請求項 14」記載の組成物。

【請求項 16】

全身投与用の製剤として提供される「請求項 14 または 15」記載の組成物。

【請求項 17】

上記医薬はニコチン酸またはニコチン酸アミドおよびリボフラビンを重量比 40 : 1 ~ 10 : 1 (ニコチン酸またはニコチン酸アミド : リボフラビン) で含む「請求項 16」記載の組成物。

【請求項 18】

上記重量比は 20 : 1 である「請求項 17」記載の組成物。

【請求項 19】

上記配合物は 50 mg のニコチン酸またはニコチン酸アミドおよび 2.5 mg のリボフラビンからなる「請求項 18」記載の組成物。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/IT 01/00388
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/525 A61K31/455 A61P25/06 //(A61K31/525,31:455)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 00 69426 A (VALLETTA GIAMPIERO) 23 November 2000 (2000-11-23) * * p.12, l.12-p.13, l.18; claims 16-21 *	14-19
X	US 2 480 517 A (PAUL STECHER) 30 August 1949 (1949-08-30) claims 1-6	14-16
Y	US 6 017 946 A (POSNER ROBERT) 25 January 2000 (2000-01-25) * Formulations 1 and 2; claims 1-11 * -/--	1-6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 February 2002		Date of mailing of the international search report 21/02/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P. B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Uiber, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/IT 01/00388

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SCHOENEN J ET AL: "HIGH-DOSE RIBOFLAVIN AS A PROPHYLACTIC TREATMENT OF MIGRAINE: RESULTS OF AN OPEN PILOT STUDY" CEPHALALGIA, SCANDINAVIAN PRESS, NO, vol. 14, no. 5, 1994, pages 328-329, XP000996120 ISSN: 0333-1024 abstract	1-6
A	WO 99 66943 A (HENDRIX CURT) 29 December 1999 (1999-12-29) claims 1-14	1-6, 14-19
A	WO 97 26897 A (PIPER EDWINA MARGARET) 31 July 1997 (1997-07-31) claims 1-9	1-6, 14-19

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/IT 01/00388

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0069426	A	23-11-2000	IT RM990309 A1 17-11-2000
			AU 5100300 A 05-12-2000
			WO 0069426 A2 23-11-2000
US 2480517	A	30-08-1949	NONE
US 6017946	A	25-01-2000	AU 9780598 A 27-04-1999
			BR 9813856 A 19-09-2000
			CN 1279582 T 10-01-2001
			EP 1021087 A1 26-07-2000
			JP 2001518481 T 16-10-2001
			NO 20001717 A 03-04-2000
			WO 9917612 A1 15-04-1999
WO 9966943	A	29-12-1999	US 6068999 A 30-05-2000
			AU 4832199 A 10-01-2000
			EP 1087781 A1 04-04-2001
			WO 9966943 A1 29-12-1999
WO 9726897	A	31-07-1997	AU 1452597 A 20-08-1997
			CA 2218588 A1 31-07-1997
			EP 0814816 A1 07-01-1998
			WO 9726897 A1 31-07-1997
			US 6159505 A 12-12-2000
			ZA 9700631 A 04-08-1997

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

Fターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB08 CC08 EE04 FF02 GG03 HH01  
4C086 AA01 AA02 BC19 CB09 MA02 MA04 NA14 ZA08 ZC75