

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4724348号
(P4724348)

(45) 発行日 平成23年7月13日(2011.7.13)

(24) 登録日 平成23年4月15日(2011.4.15)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/7068 (2006.01) A 6 1 K 31/7068
A 6 1 P 25/32 (2006.01) A 6 1 P 25/32
C O 7 H 19/10 (2006.01) C O 7 H 19/10

請求項の数 4 (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願2001-570249 (P2001-570249)	(73) 特許権者	501108452
(86) (22) 出願日	平成13年3月28日 (2001.3.28)		フエルレル インターナショナル, ソシエ
(65) 公表番号	特表2003-528133 (P2003-528133A)		ダッド アノニマ
(43) 公表日	平成15年9月24日 (2003.9.24)		スペイン国 08028 バルセロナ, グ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/003536		ラン ビア カルロス ザ サード, 94
(87) 国際公開番号	W02001/072288	(74) 代理人	100066692
(87) 国際公開日	平成13年10月4日 (2001.10.4)		弁理士 浅村 皓
審査請求日	平成19年6月19日 (2007.6.19)	(74) 代理人	100072040
(31) 優先権主張番号	P2000 00765		弁理士 浅村 肇
(32) 優先日	平成12年3月29日 (2000.3.29)	(74) 代理人	100088926
(33) 優先権主張国	スペイン (ES)		弁理士 長沼 暉夫
		(74) 代理人	100102897
			弁理士 池田 幸弘
		(72) 発明者	フォゲット、ラファエル
			スペイン国 バルセロナ、ルカネス、8
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルコール禁断症状を治療するためのCDP-コリンの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アルコール禁断症状の治療用の医薬品を製造するためのCDP-コリンまたはその医薬品として許容し得る塩の使用。

【請求項 2】

CDP-コリンの医薬品として許容し得る塩が、無水物または水和物の形の、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、あるいは塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、マロン酸、酒石酸、アクリル酸、メタアクリル酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、サリチル酸、桂皮酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸及びニコチン酸のみからなる群から選ばれる無機または有機酸との塩である請求項 1 記載の使用。

【請求項 3】

0.5 から 2 g の範囲の遊離 CDP-コリンと当量における 1 日用量での請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 4】

用量範囲が 0.5 から 1 g である請求項 3 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、アルコール禁断症状を治療するためのCDP-コリンの使用に関する。

【0002】

中枢神経系に対するアルコールの毒性作用は基本的にはニューロンの膜及びシナプスにおいて発揮される (Leonard B. E., Alcohol Alcohol., 1986: 21(4), 325-338)。ニューロン構造の組織学的変化は海馬神経細胞及びプルキンエ細胞の分枝の減少である。アルコール中毒患者の脳を健康人の脳と比較すると上大脳皮質及び運動領皮質の神経に基本的なピラミッド状の樹状突起の分枝が減少していることが示された (Ledig M. and Mandel P., M S - Medicine Sciences, 1988: 4(6), 352-357)。

【0003】

慢性アルコール中毒ではドーパミン受容体感受性を障害することが報告されている。この効果はおそらく、ニューロン膜の流動性及び受容体の数と機能の変化、並びにアセチルコリン再取り込みの減少及びドーパミン不足に関係している (Carlen P. L. and col., Ann. Neurol., 1981: 9(1), 84-86)。

10

【0004】

CDP - コリン (シチジンリン酸コリン、シチコリン (Citicoline)) はニューロン膜に存在する構造リン脂質を合成する重要な中間体であり (Kennedy E. P. and Weiss S. B., J. Biol. Chem., 1956; 222, 193-214)、またシチジンの減少及びコリン再取り込みの減少を含む内因性あるいは外因性的原因によりリン脂質構造が障害された時にその形成及び修復に重要な役割を果たしている。

【0005】

20

CDP - コリンの投与はドーパミン合成及び放出の増強 (Martinet M. et al., Biochem. Pharmacol., 1981: 30(5), 539-541) 並びにコリン及びアセチルコリンの脳内濃度の上昇を生じる。CDP - コリンの反復投与は脳内リン脂質濃度の上昇を生じ、これが二次的にシチジン及びコリン血漿中濃度を上昇させる (Agut J. et al., Ann. New York Acad. Sci., 1993: 695, 318-320)。

【0006】

驚くべきことに出願人は、アルコール中毒患者への CDP - コリンの投与が禁断症状の持続と強さを減少させること及びかなりの比率の患者において明らかな回復を誘起することを発見した。

30

【0007】

アルコール禁断症状の治療を含め、本発明による CDP - コリンの使用は、CDP - コリンまたは医薬品として受容し得るその塩の有効量をアルコール中毒患者に投与することからなる。

【0008】

本発明によると、CDP - コリンを遊離化合物または医薬品として受容し得る塩として、無水物が水和物で、適当であれば医薬用担体及び / または賦形剤と混合し、ヒトに対する 1 日用量遊離 CDP - コリンとして 0.5 から 2 g、望ましくは 0.5 から 1 g で、経口及び非経口的に投与する。医薬品として受容し得る CDP - コリンの塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウムあるいはマグネシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、あるいは塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、マロン酸、酒石酸、アクリル酸、メタクリル酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、サリチル酸、桂皮酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸及びニコチン酸のような、無機または有機酸との酸付加塩である。

40

【0009】

無水物であれ水和物であれ、本発明の CDP - コリン及びその塩は錠剤、カプセル、散剤、顆粒剤、カシェ剤、口内錠 (lozenge)、溶液、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、ゲル剤などの形で経口投与 ; または静脈内または筋肉内注射用の溶液、懸濁剤、乳剤の形で非経口的に注射投与することができる。

50

【 0 0 1 0 】

例

本発明を以下の例によって説明する。修飾されていない本発明の特殊な態様に当業者は変更を加えることが可能であるので、したがって、本発明は本例の特殊な内容に限定されるものではない。

【 0 0 1 1 】

例 1 : 5 0 0 m g 錠

C D P - コリン、ナトリウム塩	5 2 2 . 5 m g
タルク	3 0 . 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	3 . 0 m g
二酸化ケイ素	2 . 5 m g
クロスカルメロースナトリウム	2 0 . 0 m g
トウモロコシデンプン	2 0 . 0 m g
微結晶セルロース 適量	7 8 0 . 0 m g

10

【 0 0 1 2 】

例 2 : 2 5 % 経口溶液

C D P - コリン、ナトリウム塩	2 6 . 1 2 g
7 0 % ソルビトール	2 0 . 0 0 g
p - ヒドロキシ安息香酸メチル	0 . 1 6 g
p - ヒドロキシ安息香酸プロピル	0 . 0 4 g
クエン酸二ナトリウム	0 . 6 0 g
サッカリンナトリウム	0 . 0 2 g
イチゴエッセンス	0 . 0 4 g
Red Punzo 4 R	0 . 5 0 m g
無水クエン酸	0 . 0 5 g
精製水 適量	1 0 0 . 0 0 m l

20

【 0 0 1 3 】

例 3 : 注射用溶液

C D P - コリン、ナトリウム塩	5 2 2 . 5 0 m g
塩酸、p H 6 . 0 - 6 . 5 適量	
注射用水 適量	4 . 0 0 m l

30

【 0 0 1 4 】

例 4 : アルコール禁断症状に対する C D P - コリンのオープン臨床試験

アルコール禁断症状の経過について 1 9 7 名の患者で行なったオープン試験で評価した。C D P - コリンは 5 0 0 m g / 日筋肉内あるいは 6 0 0 m g / 日経口の用量で 6 0 日間投与した。治療後 3 0 日及び 6 0 日に行なった評価に有意差 ($p < 0 . 0 0 1$) が認められた。6 0 日に患者の 5 5 . 8 3 % が飲酒を止め、患者の 3 1 . 9 7 % では飲酒量が減った。不安、振せん、見当識喪失、不眠、構音障害、自殺傾向及び神経痛に関して著しい改善が認められた。

【 0 0 1 5 】

40

例 5 : アルコール禁断症状における C D P - コリン対クロメチアゾール及びビタミン B のオープン、無作為比較臨床試験。

アルコール禁断症状の通常治療におけるオープン、無作為及び比較試験を患者 4 0 名で行なった。患者を 2 0 名ずつの 2 群に無作為に分配した。1 群は対照とし、クロメチアゾール及びビタミン B₁、B₆ 及び B₁₂ を投与した。この治療方法を 8 日間維持し、次いで患者に治療終了まで (6 0 日) ジアゼパムを投与した。他の群の患者には同じ治療方法プラス C D P - コリン 5 0 0 m g i . m . 1 2 時間毎を最初の 3 0 日間そして C D P - コリン 2 0 0 m g i . m . 8 時間毎を残りの 3 0 日間行なった。C D P - コリンプラス通常治療を受けた患者は治療 3 0 日後に振せん発生率 ($p < 0 . 0 5$)、痙攣 ($p < 0 . 0 5$)、無力 ($p < 0 . 0 5$)、感情不安定 ($p < 0 . 0 1$)、神経過敏 ($p < 0 . 0 5$)

50

）及び社会的引きこもり（ $p < 0.05$ ）について対照に対して有意差を示した。

フロントページの続き

- (72)発明者 ラメントル、ホルゲ
スペイン国 バルセロナ、レオ エル オクターボ 2
- (72)発明者 ロザノ、ラファエル
スペイン国 バルセロナ、ベルトラン 4 5
- (72)発明者 アグト、フリアン
スペイン国 サント クガト、リエラ 1 3 イー
- (72)発明者 トレス、イエスズ
スペイン国 バルセロナ、プレスティーヘオ フォラステ 4 ビス
- (72)発明者 ラガ、マヌエル、エム
スペイン国 バルセロナ、ソルス 1 7 - 2 1
- (72)発明者 カステロ、ホセブ、エム
スペイン国 バルセロナ、アヴェニダ プリンセプ ダストゥリース 3 5
- (72)発明者 オルティス、ホセ、ア
スペイン国 バルセロナ、コルセガ、4 2 9

審査官 淵野 留香

- (56)参考文献 国際公開第 9 9 / 0 0 7 3 8 5 (W O , A 1)
特表平 1 0 - 5 0 5 5 7 8 (J P , A)
特表平 0 9 - 5 0 4 0 3 6 (J P , A)
RENSHAW P.F. , PSYCHOPHARMACOLOGY , 1 9 9 9 年 2 月 , V142N2 , P132-138

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A61K 31/7068
A61P 25/32
C07H 19/10
CA/REGISTRY/BIOSIS/MEDLINE/EMBASE
(STN)