

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4171085号
(P4171085)

(45) 発行日 平成20年10月22日 (2008.10.22)

(24) 登録日 平成20年8月15日 (2008.8.15)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/205 (2006.01)	A 6 1 K 31/205
A 6 1 K 31/57 (2006.01)	A 6 1 K 31/57
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04

請求項の数 11 (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平9-149073	(73) 特許権者	591043248
(22) 出願日	平成9年6月6日 (1997.6.6)		シグマータウ・インドゥストリエ・ファル
(65) 公開番号	特開平10-59845		マチュウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル
(43) 公開日	平成10年3月3日 (1998.3.3)		・アチオニ
審査請求日	平成16年1月29日 (2004.1.29)		S I G M A - T A U I N D U S T R I E
(31) 優先権主張番号	RM96A000396		F A R M A C E U T I C H E R I U N
(32) 優先日	平成8年6月6日 (1996.6.6)		I T E S O C I E T A P E R A Z I
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)		O N I
			イタリア00144ローマ、ピアレ・シャ
			ケスペアレ47番
		(74) 代理人	100081422
			弁理士 田中 光雄
		(74) 代理人	100084146
			弁理士 山崎 宏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 慢性炎症腸疾患の治療のためのアルカノイル L-カルニチンの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アルカノイルL-カルニチン（アルカノイル基は直鎖または分枝で、2 - 6 の炭素原子を有する）または薬理的に許容されるその塩を含み、さらに薬理的に許容される賦形剤を含む、慢性炎症性腸疾患の治療のための直腸投与用医薬組成物。

【請求項 2】

アルカノイルL-カルニチンが、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリルおよびイソバレリル L-カルニチンからなる群から選択される、請求項 1 の組成物。

【請求項 3】

アルカノイルL-カルニチンの薬理的に許容される塩が、クロライド、ブロミド、オロチン酸塩、酸アスパラギン酸塩、酸クエン酸塩、酸リン酸塩、フマル酸塩、酸フマル酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、酸マレイン酸塩、酸シュウ酸塩、酸硫酸塩、グルコースリン酸塩、酒石酸塩および酸酒石酸塩からなる群から選択される、請求項 1 の組成物。

【請求項 4】

アルカノイルL-カルニチン1-4 gが一日用量である請求項 1 の組成物。

【請求項 5】

浣腸剤の形態である請求項 1 の組成物。

【請求項 6】

アルカノイルL-カルニチンが 500 ml の生理的溶液中にある請求項 5 の組成物。

10

20

【請求項 7】

起泡剤の形態である請求項1の組成物。

【請求項 8】

アルカノイル-L-カルニチンがプロピオニル-L-カルニチンである請求項1の組成物。

【請求項 9】

ヒドロコルチゾン、ベタメタゾンおよびプレドニゾンからなる群から選択されるコルチコステロイド、および、止瀉剤、抗生物質、麻酔剤、緩下剤および潤滑剤からなる群から選択される化合物をさらに含む請求項5の組成物。

【請求項 10】

400 ~ 600 mgのヒドロコルチゾンを含む請求項9の組成物。

10

【請求項 11】

20 ~ 50 mgのプレドニゾンを含む請求項9の組成物。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、慢性炎症腸疾患、特に潰瘍性大腸炎を治療するための医薬組成物の製造における低級アルカノイル-L-カルニチンおよびその薬理学的に許容される塩の新規な医療上の使用に関する。

本発明はまた、上記アルカノイル-L-カルニチンを含有し、直腸投与に適した形態、特に起泡剤または浣腸剤での医薬組成物に関する。

20

【0002】**【従来の技術】**

潰瘍性大腸炎は、結腸の炎症性、潰瘍性疾患で、病因は不明であるが、しばしば出血性下痢を特徴とする。

これは、通常、直腸-S状結腸部位に発生し、結腸全体に広がって行く。他方、発生の中から大腸の相当の部分を攻撃することもある。

【0003】

潰瘍性大腸炎の合併症は非常に重篤である。潰瘍性大腸炎患者における腸癌の危険性が大きく増加することは実際に報告されている。腸癌の罹患は、潰瘍性大腸炎の全結腸への波及および10年を越える病歴と共に増加する。

30

【0004】

緩和から中程度および中程度から非常に重い程度の該疾患において、コルチコステロイドは選択薬剤である。例えば、ヒドロコルチゾン、ベタメタゾンおよびプレドニゾンである。

【0005】

緩和から中程度において、ヒドロコルチゾンを含む生理的溶液は、できるだけ長く腸管に保持される浣腸剤として投与される。

【0006】

中程度から重い程度においては、全身的なコルチコステロイド療法が必要であって、プレドニゾン10 - 15 mg 1日3回または1日4回に分割した経口投与を含む。それは一般に劇的な緩解をもたらす得る。

40

より重い程度においては、入院を要し、コルチコステロイド療法が非経口でなされる。

【0007】

これら薬剤の全身のあるいは局所的投与のいずれにおいても、重い副作用があり、視床下部-下垂体-副腎軸に主に関係している。

これらの伝統的コルチコステロイドによる潰瘍性大腸炎の局所的治療による副作用は、例えば一時的あるいは長期的な副腎皮質の機能低下、体重減少、ざ瘡およびムーン・フェイスである。

【0008】

よく知られたところであるが、特に中程度に重い疾患において、コルチコステロイド量は

50

、治療 1 - 2 週間後に 10 - 20 mg / 週に徐々に減少せしめ得るけれども、このような低量のコルチコステロイドでも重い副作用が生じるので、副作用の消失あるいは少なくとも顕著な低下が第一の治療目標である。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、慢性炎症腸疾患、特に潰瘍性大腸炎の治療のための医薬組成物を提供することであって、これは、コルチコステロイド薬剤により引き起こされる副作用を顕著に低下せしめながら、従来の治療効果を維持しつつ、コルチコステロイドの低用量を使用することを可能にする。

【0010】

本発明の更なる目的は上記のタイプの組成物を提供することであって、それは、症状の完全な緩解を可能にし、起泡剤または浣腸剤の形態で経直腸投与することができ、最も重い症例においても、注射によるコルチコステロイド投与を回避することを可能とする。

【0011】

【課題を解決するための手段】

これらの目的は、本発明に従い、アルカノイル L - カルニチン（アルカノイル基は直鎖または分枝で、2 - 6 の炭素原子を有する）およびその薬理学的に許容される塩を用いる手段により上記の組成物を製造することで達成される。好ましいアルカノイル L - カルニチンはアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリルおよびイソパレリル L - カルニチンである。プロピオニル L - カルニチン、ブチリル L - カルニチンおよびこれらの薬理学的に許容される塩が特に好ましい。

【0012】

アルカノイル L - カルニチンの薬理学的に許容される塩とは、望ましくない毒性または副作用を起こさないアルカノイル L - カルニチンと酸とのいかなる塩をも意味する。これらの酸は薬理学者および薬学の専門家にはよく知られているところである。

【0013】

これらの酸の非限定的な例としては、例えばクロライド、ブロマイド、オロテート、酸アスパルテート、酸シトレート、酸ホスフェート、フマレート、酸フマレート、ラクテート、マレエート、酸マレエート、酸オキサレート、酸スルフェート、グルコース ホスフェート、タルトレートおよび酸タルトレートである。

【0014】

本発明に従い、アルカノイル L - カルニチンおよびコルチコステロイドの低減量が経口で投与され得るが、アルカノイル L - カルニチンの好ましい投与経路は経直腸である。特に、起泡剤および浣腸剤などの直腸投与形態が望ましく、アルカノイル L - カルニチンと炎症の潰瘍性疾患の腸管との長時間の接触を可能にする。

【0015】

これらの起泡剤および浣腸剤の製造、適当な担体および賦形剤の選択は、薬学専門家によく知られたところである。

これらの経直腸で投与される組成物は、止瀉剤、抗生物質、麻酔剤、緩下剤および潤滑剤などの追加の活性成分を含有し得る。

【0016】

【発明の実施の形態】

例えば、浣腸剤の組成物は、生理的溶液 1 l 当たりアルカノイル L - カルニチンを約 3 - 15 g、好ましくは 6 - 12 g、場合によりヒドロコルチゾン 400 - 600 mg またはプレドニゾン 20 - 50 mg を含有する。

【0017】

1 日用量は、主治医の判断により患者の体重、年齢および一般的症状により異なるが、アルカノイル L - カルニチンの 1 - 4 g / 日、望ましくは 2 - 3 g / 日またはその薬理学的に許容される塩のいずれかの化学量論的当量を投与することが一般的に推奨される。望ましい経直腸投与形態においては、生理的溶液 500 ml の浣腸剤はアルカノイル L -

10

20

30

40

50

カルニチン 5 - 10 g、例えばプロピオニル L - カルニチン 6 g を含有し、1 日 2 回投与される。

【0018】

より高用量がアルカノイル L - カルニチンの実質的な非毒性からして完全に投与され得る。

【0019】

本発明の化合物の活性を表わす臨床試験について、詳細を下記に述べる。

内視鏡および生検サンプルの組織検査で 3 人の男性が潰瘍性直腸結腸炎と診断された。BMI (身体マス指数) は $25 \text{ mg} / \text{m}^2$ および DCAI (クローン病活性指数) は約 180 であった (Gastroenterology 70:439-444, 1976; Vol. 70, no. 3)。生理的溶液 500 ml に溶かしたプロピオニル L - カルニチン 6 g を含有する浣腸剤と共にステロイド (プレドニゾン $0.20 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$) を 1 日 2 回投与する治療が 2 カ月間行われた。

10

【0020】

僅か 1 週間後に臨床症状の改善がすでに認められ、日常の腸運動数の減少、便のかたさの改善、血液および粘液の消失の低下がみられた。

治療の後程にも、主観的症狀および客観的臨床所見の改善が続き、CDAI は 2 カ月後に約 120 に低下した。

【0021】

この改善によって患者へのコルチコステロイド療法は、約 $0.08 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ に下げることができた。

20

内視鏡検査では、潰瘍病変に顕著な改善が認められ、この器具との接触部位で再上皮形成および脆くない粘膜が見られた。

組織学的検査では炎症の顕著な低下を示した。

副作用は観察されず、患者の反応は最上であった。

【0022】

得られた結果は、治療の終了時点で、プロピオニル L - カルニチンの使用が患者に投与されていたステロイド剤の用量を顕著に減少して (約 40%)、その副作用を実質的に低下せしめるに至ったことを示している。

フロントページの続き

- (74)代理人 100106518
弁理士 松谷 道子
- (74)代理人 100127638
弁理士 志賀 美苗
- (74)代理人 100062144
弁理士 青山 葆
- (74)代理人 100072730
弁理士 小島 一晃
- (72)発明者 クラウディオ・カバッツァ
イタリア 0 0 1 8 6 ローマ、ピアッツァ・カンピテリ 2 番

審査官 安居 拓哉

- (56)参考文献 特開平 0 6 - 0 1 6 5 7 0 (J P , A)
国際公開第 9 7 / 0 0 5 8 6 2 (W O , A 1)
JOHNSON, J.A. , L-carnitine for treatment of distal ulcerative colitis , Gastroenterology
 , 1 9 9 2 年 , Vol.103, No.5 , p.1709-10
JOHNSON, J.A. , L-carnitine for treatment of nonspecific proctosigmoiditis , Dis Colon Re
ctum , 1 9 9 3 年 , Vol.36, No.5 , p.518

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A61K31/00-31/80
CA(STN)
REGISTRY(STN)
JSTPlus(JDreamII)
JMEDPlus(JDreamII)
JST7580(JDreamII)