

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4217017号  
(P4217017)

(45) 発行日 平成21年1月28日(2009.1.28)

(24) 登録日 平成20年11月14日(2008.11.14)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/365	(2006.01) A 61 K 31/365
A 61 K 47/14	(2006.01) A 61 K 47/14
A 61 K 47/24	(2006.01) A 61 K 47/24
A 61 K 47/26	(2006.01) A 61 K 47/26
A 61 K 47/36	(2006.01) A 61 K 47/36

請求項の数 12 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-523010 (P2001-523010)
(86) (22) 出願日	平成12年9月11日 (2000.9.11)
(65) 公表番号	特表2003-509373 (P2003-509373A)
(43) 公表日	平成15年3月11日 (2003.3.11)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2000/008857
(87) 國際公開番号	W02001/019378
(87) 國際公開日	平成13年3月22日 (2001.3.22)
審査請求日	平成14年3月7日 (2002.3.7)
(31) 優先権主張番号	99118179.3
(32) 優先日	平成11年9月13日 (1999.9.13)
(33) 優先権主張国	歐州特許庁 (EP)

前置審査

(73) 特許権者	591003013 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー F. HOFFMANN-LA ROCHE E AKTIENGESELLSCHAFT スイス・シーエイチ-4070バーゼル・ グレンツアーヘルストラツセ124
(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(74) 復代理人	100116919 弁理士 斎藤 房幸
(74) 復代理人	100122747 弁理士 田中 洋子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固体脂質処方

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

オルリストット及び少なくとも 1 つのポリオールの脂肪酸エステルを含む経口投与用の薬剤組成物であって、脂肪酸エステルが、体温を超える融点を有し、かつトリラウリン、トリミリストン、モノカブリン、モノラウリン、レシチン、及びこれらの混合物よりなる群から選択されることを特徴とする、組成物。

## 【請求項 2】

レシチンが、天然レシチン、合成レシチン、ダイズレシチン、卵レシチン、合成ジパルミトイアルレシチン、部分的又は完全水素化レシチン及びこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 1 記載の薬剤組成物。 10

## 【請求項 3】

ポリオールの脂肪酸エステルが、組成物の総重量の 0.5 % ~ 90 % の間で変動する量で存在する、請求項 1 又は 2 記載の薬剤組成物。

## 【請求項 4】

更に少なくとも 1 つの薬剤学的に許容しうる賦形剤を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の薬剤組成物。

## 【請求項 5】

賦形剤が、炭水化物、デンプン、マルトデキストリン、セルロース、糖、增量剤、崩壊剤、発泡剤、酸化防止剤、アニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤及びこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 4 記載の薬剤組成物。 20

**【請求項 6】**

界面活性剤が、ドデシル硫酸ナトリウム、脂肪酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエステル及びポリオキシエチレンアルキルエーテル並びにこれらの混合物よりなる群から選択される、請求項5記載の薬剤組成物。

**【請求項 7】**

グルコース、ラクトース、ソルビトール、マルトデキストリン、滑石、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、重炭酸ナトリウム、クロスボビドン、グリコフロール、酒石酸及びこれらの混合物よりなる群から選択される賦形剤を含む、請求項4～6のいずれか1項記載の薬剤組成物。

**【請求項 8】**

オルリストットが、組成物の総重量の1～50%に変動する量で存在する、請求項1～7のいずれか1項記載の薬剤組成物。

**【請求項 9】**

オルリストットが、組成物の総重量の5～30%に変動する量で存在する、請求項8項記載の薬剤組成物。

**【請求項 10】**

- a ) 組成物の総重量の1～50%が、オルリストットであり；
- b ) 組成物の総重量の0.5～90%が、少なくとも1つのポリオールの脂肪酸エステルであり；そして場合により
- c ) 組成物が、1つ以上の薬剤学的に許容しうる賦形剤を含む、請求項1～9のいずれか1項記載の薬剤組成物。

**【請求項 11】**

請求項1～10のいずれか1項記載の薬剤組成物の製造方法であって、オルリストットを、少なくとも1つのポリオールの脂肪酸エステル（ここで、ポリオールの脂肪酸エステルは、体温を超える融点を有し、かつトリラウリン、トリミリスチン、モノカプリン、モノラウリン、レシチン、及びこれらの混合物よりなる群から選択される）と混合することを特徴とする方法。

**【請求項 12】**

肥満症の制御又は予防のための、請求項1～10のいずれか1項記載の薬剤組成物。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

本発明は、少なくとも1つのリバーゼインヒビターを含む、薬剤組成物に関する。

**【0002】**

このようなりバーゼインヒビターの例は、リップスタチン (lipstatin) 及びオルリストット (orlistat) である。後者はまた、テトラヒドロリップスタチン、即ちTHLとしても知られており、そしてストレプトミセス・トキシトリチニ (Streptomyces toxytricini) により排泄される天然産物から誘導される。この分類の化合物は、舌リバーゼ、臍リバーゼ、胃液リバーゼ、及びカルボキシリエステルリバーゼのような、種々のリバーゼに対してインピトロ更にはインピボの活性を示すことが見い出された。肥満症及び高脂血症の制御又は予防のためのこれの用途は、例えば、米国特許4,598,089に記述されている。

**【0003】**

オルリストットは、現在一食当たり120mgの用量で投与されており、そして用量設定は、ヒト被験者の体重には依存しない。オルリストットは、消化管 (G I) において局所に作用して、リバーゼがトリグリセリドを消化するのを防止し、結果として吸収可能な脂質分解産物の形成を阻害する。このため、リバーゼインヒビターの全身利用性は必要とされず、代わりに消化管における局所滞留性が優先される。

**【0004】**

現在投与されているリバーゼインヒビター組成物は、混合食の摂取後脂肪吸収の約30%を阻害する；薬剤組成物中のリバーゼインヒビター濃度が増大すると、局所の副作用の強度は増大するが、その臨床的効力及び/又は効能は増大しない。

10

20

30

40

50

**【 0 0 0 5 】**

油の肛門漏出（油状斑）は、リバーゼインヒビターで治療される患者において時折観察される有害作用である。この現象は、下部大腸における固形物のバルクからの少量の液体の未吸収食物脂肪の物理的分離を反映している。

**【 0 0 0 6 】**

よって本発明の根源の問題は、インヒビター自体の臨床的効力及び／又は効能を改善し、そして上述の不都合を最小化又は抑制することができるリバーゼインヒビター組成物を提供することである。

**【 0 0 0 7 】**

本発明の、少なくとも1つのリバーゼのインヒビター及び少なくとも1つのポリオールの脂肪酸エステルを含む薬剤組成物であって、脂肪酸エステルが、体温を超える（即ち、>37℃）融点を有し、かつポリオールが、グリセリン、糖、糖誘導体及びこれらの混合物よりなる群から選択されることを特徴とする薬剤組成物により、この問題は解決される。10

**【 0 0 0 8 】**

驚くべきことに、少なくとも1つの上記脂肪酸エステルを含む組成物でのリバーゼインヒビターの投与は、リバーゼインヒビター自体の効力及び効能を明らかに改善することが見い出された。更には、効力及び／又は効能における被験者間変動、並びに副作用の頻度及び強度が減少する。

**【 0 0 0 9 】**

本発明の薬剤組成物は、ヒトにおいて摂食中に経口投与されると、非常に好都合な作用を示すことが見い出された。驚くべきことに、既に知られている組成物に比較して、効力及び効能の増大が観察された。このことは、本発明の組成物が、体内で固体であり、よって胃内の食物油粒子にあまり分散性でないはずであるため、予期されなかった。20

**【 0 0 1 0 】**

更には、本発明の組成物は、既に知られている組成物に比較して、吸収されずに残る脂肪の量が多いにもかかわらず、単回食事試験における不快な副作用を減少させる。ヒト被験者での単回食事試験中、本発明の組成物の摂取後に得られる糞便は、従来の処方に比較すると、主な糞便の塊からの油の分離が少ないことが観察された。このことは、同等又はそれ以上の量の脂肪が、回収された糞便中に存在したため、予期されなかった。

**【 0 0 1 1 】**

本発明では、「リバーゼのインヒビター」及び「リバーゼインヒビター」という用語は、リバーゼ（例えば胃液及び胰リバーゼ）の作用を阻害できる化合物を意味する。例えば、米国特許第4,598,089号に記載されているオルリストット及びリプスタチンは、リバーゼの強力なインヒビターである。リプスタチンは、微生物起源の天然産物であり、そしてオルリストットは、リプスタチンの水素化の結果である。他のリバーゼインヒビターは、オルリストットの類似体である、普通はパンクリシン（panclicins）と呼ばれる分類の化合物を含む（Mutohら，1994）。「リバーゼインヒビター」という用語はまた、例えば、国際特許出願WO 99/34786（ゲルテックス製薬（Geltex Pharmaceuticals Inc.））に記載されているリバーゼインヒビター結合ポリマーをも意味する。これらのポリマーは、リバーゼを阻害する1つ以上の基で置換されていることを特徴とする。「リバーゼインヒビター」という用語はまた、これらの化合物の薬剤学的に許容しうる塩をも含む。「リバーゼインヒビター」という用語は、好ましくはオルリストットを意味する。3040

**【 0 0 1 2 】**

オルリストットは、肥満症及び高脂血症の制御又は予防に有用な既知化合物である。1986年7月1日発行の米国特許第4,598,089号（オルリストットの製造方法も開示している）及び米国特許第6,004,996号（適切な薬剤組成物を開示している）を参照のこと。更に別の適切な薬剤組成物は、例えば、国際特許出願WO 00/09122及びWO 00/09123に記述されている。オルリストットの他の製造方法は、ヨーロッパ特許出願公開第185,359号、189,577号、443,449号及び524,495号に開示されている。19

**【 0 0 1 3 】**

50

オルリストットは、好ましくは1日当たり60～720mgを分割量で1日に2～3回経口投与される。好ましいのは、1日当たり180～360mg、最も好ましくは360mgのリバーゼインヒビターが、好ましくは分割量で、1日に2回又は特に3回被験者に投与される場合である。被験者は、好ましくは肥満症又は過体重のヒト、即ち、25以上の肥満指数 (body mass index) を持つヒトである。一般に、リバーゼインヒビターは、脂肪を含む食事の摂取中に投与するのが好ましい。一般に、上述のリバーゼインヒビターの投与には、肥満症の強い家族歴を持ち、かつ25以上の肥満指数を獲得しているヒトに処置を行うことが好ましい。

【0014】

したがって本発明は、少なくとも1つのリバーゼのインヒビター及び少なくとも1つのポリオールの脂肪酸エステルを含む組成物であって、脂肪酸エステルが、体温を超える融点を有し、かつポリオールが、グリセリン、糖、糖誘導体及びこれらの混合物よりなる群から選択されることを特徴とする薬剤組成物に関する。 10

【0015】

ポリオールは、グリセリン、糖、糖誘導体及び混合物よりなる群から、相互に独立に選択することができる。この群は、特にショ糖、グリセリン、及び糖アルコール、そして最も好ましくはグリセリンを含む、即ち、最も好ましくはグリセリドエステルが、本発明の組成物において使用される。

【0016】

「糖アルコール」という用語は、単糖、オリゴ糖及び多糖並びにこれらの還元産物、例えばマンニトールを含む化合物を意味する。 20

【0017】

「グリセリドエステル」という用語は、グリセリンのエステルを意味する。本発明では、エステルは、1グリセリン残基当たり1～3個、好ましくは1又は3個のC12～C20の脂肪酸残基を含むか、あるいはリン脂質、好ましくはレシチン又はこれらの混合物であってよい。例えば、グリセリドエステルは、1つ以上のトリグリセリド、1つ以上のモノグリセリド、1つ以上のリン脂質及びこれらの混合物よりなる群から選択することができる。好ましくは、ポリオールの脂肪酸エステル中の脂肪酸残基は、相互に独立に、12個以上の炭素原子、好ましくは12～20個の炭素原子を有する。最も好ましくは、ポリオールの脂肪酸エステル中の脂肪酸残基は、12～20個の炭素原子を有しており、かつ飽和している。 30

【0018】

本発明の好ましい実施態様において、適切なトリグリセリドは、トリラウリン、トリミリスチン、トリバルミチン及びトリステアリン並びにこれらの混合物である。最も好ましいトリグリセリドは、トリミリスチン及びトリラウリンである。

【0019】

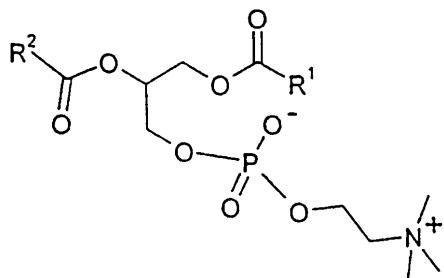
モノグリセリドは、モノカプリン、モノラウリン、モノミリスチン及びモノバルミチン並びにこれらの混合物よりなる群から選択することができる。

【0020】

本発明の好ましい実施態様において、リン脂質は、好ましくはレシチン、例えば、非-、部分的又は完全水素化レシチン及びこれらの混合物である。本発明に関連して「レシチン」という用語は、グリセリン、2個の脂肪酸、及びホスホリルコリン残基から形成されるエステルを意味する。レシチンは、下記式： 40

【0021】

【化1】



## 【0022】

10

[式中、R<sup>1</sup>-COO-及びR<sup>2</sup>-COO-は、上述の脂肪酸から誘導される残基である]で示される構造を有する。

## 【0023】

リン脂質、例えばレシチンは、天然レシチン、合成レシチン、ダイズレシチン、卵レシチン、合成ジパルミトイールレシチン、部分的又は完全水素化レシチン及びこれらの混合物よりなる群から選択してよい。

## 【0024】

ポリオールの脂肪酸エステルは、当該分野において既知であり、市販されている。

## 【0025】

20

好ましくは、グリセリドエステルは、組成物の総重量の0.5~90%の間を変動する量で存在する。

## 【0026】

30

有利には、本発明の薬剤組成物は、更に少なくとも1つの薬剤学的に許容しうる賦形剤を含む。追加の賦形剤は、胃における分散及び分布を増強するのに有用であろう。賦形剤は、崩壊剤、発泡剤及びこれらの混合物よりなる群から選択してもよい。さらに炭水化物、デンプン及び/又はその誘導体、マルトデキストリン、セルロース、セルロース誘導体、糖、增量剤、酸化防止剤、アニオン性及び非イオン性界面活性剤（ドデシル硫酸ナトリウム、脂肪酸塩（例えば、ステアリン酸Na）、ポリ（オキシエチレン）アルキルエステル、ポリ（オキシエチレン）アルキルエーテル及びこれらの混合物）のような賦形剤も加えることができる。追加の賦形剤の例は、グルコース、ラクトース、ソルビトール、マルトデキストリン、滑石、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、重炭酸ナトリウム、クロスポビドン、グリコフロール、酒石酸及びこれらの混合物である。

## 【0027】

本発明は、任意のリバーゼのインヒビターで有用であるが、胃液及び胰リバーゼのインヒビター、そしてとりわけ活性化合物のオルリストットには特に有用である。

## 【0028】

本発明では、リバーゼインヒビターは、組成物の総重量の1~50%、好ましくは5~30%を変動する量で存在する。

## 【0029】

40

本発明の好ましい実施態様において、上述の薬剤組成物は、

- a) 組成物の総重量の1~50%が、リバーゼインヒビターであり；
- b) 組成物の総重量の0.5~90%が、少なくとも1つのポリオールの脂肪酸エステルであり；そして場合により

組成物が、1つ以上の薬剤学的に許容しうる賦形剤を含んでいてよい。

## 【0030】

本発明の組成物は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）カプセル剤、硬ゼラチンカプセル剤、デンプンカプセル剤、錠剤、咀嚼錠及びカプセル剤、粉剤、ペレット剤、顆粒剤などのような、従来の投与剤型を用いて投与することができる。

## 【0031】

50

本発明はまた、上述の薬剤組成物の製造方法に関するものであり、この方法は、少なくと

も1つのリバーゼのインヒビターを、少なくとも1つのポリオールの脂肪酸エステル（ここで、ポリオールの脂肪酸エステルは、体温を超える融点を有し、かつポリオールは、グリセリン、糖、糖誘導体及びこれらの混合物よりなる群から選択される）と、固体又は溶融状態で混合することから成る。

【0032】

本発明の更に別の側面は、上述の薬剤組成物を患者に投与する工程を含む、肥満症の制御又は予防のための方法を提供することである。

【0033】

本発明はまた、肥満症の予防及び治療用医薬の製造のため、上述の組成物の用途に関する。

10

【0034】

本発明は今や、以下の実施例により詳細に説明される。

【0035】

実施例1～10及び対照としてのキセニカル(Xenical)（登録商標）のオルリストット処方の脂肪排出に及ぼす効力は、表1に報告される。

【0036】

実施例

実施例1

融解トリミリストン（ダイナサン（Dynasan）114、ヒュエルス社（Huels AG））10gを、57～63の温度で約30分間、オルリストット20gと混合した。こうして得られる共融解物にグルコース20gを加え、室温で凝固するまで混合した。こうして得られるケーキを室温に1時間放置して、ドライミキサーにより粉碎し、次いで1.6mmのメッシュにより篩った。生じる粒子を39で4.5時間、不活性雰囲気下で加熱し、ドライアイスと一緒に低温粉碎し、次にラクトースと混合した（ラクトース：生じる粒子=100:15、w:w）。こうして得られる混合物を、最後に、16mmの直径、1.15gの重量であり、それぞれオルリストット60mg、トリミリストン30mg、グルコース60mg及びラクトース100mgを含む咀嚼錠に打錠した。

20

【0037】

上記咀嚼錠を単回食事試験でヒト志願者に適用した。ヒト被験者は、ハンバーガー肉130g、バター10g及びフレンチフライ（落花生油で揚げる）100gよりなり、全部で脂肪約35gを含む食事を摂取した。糞便は、-1日目（単回食事を取る1日前）から試験食の5日後まで回収した。最初及び最後の糞便は、バックグラウンドの脂肪排出を評価するために使用した。糞便は、凍結して貯蔵し、BlighとDyer（Bligh, E.G.とDyer, W.J., Can. J. Biochem. Physiol., 37, (1959), 911）により総脂質を求めて抽出した。脂質のバックグラウンド排出は、オルリストット治療により排出される脂肪の量を得るために差し引いた。排出脂肪は、重量測定により定量して、試験食の脂肪含量の百分率として表した。

30

【0038】

実施例2

トリミリストン（ダイナサン114、ヒュエルス社）100gを、適切な高剪断ミキサー容器中で65で融解させた。オルリストット200gを容器に入れて、静かに混合することにより融解させた（混合物=共融解物）。融解相を2分間混合した。攪拌しながら、マルトデキストリンDE21（共融解物：マルトデキストリン比=1:6、w:w）1800gを2分割して加え、室温で凝固するまで混合し、流動性の顆粒を得た。顆粒を0.85mmのメッシュにより篩った。これとは別に、ソルビトール4950gを0.85mmのメッシュにより篩って、共融解顆粒と3分間混合した。更に、外相（滑石375g及びステアリン酸マグネシウム75g）を0.5mmのメッシュにより手で篩って、顆粒と3分間混合した。こうして得られる混合物を、最後に、20mmの直径、1.5gの重量であり、そしてそれぞれオルリストット40mg、トリミリストン20mg、マルトデキストリン360mg、ソルビトール960mg、滑石75mg及びステアリン酸マグネシウム15mgを含む咀

40

50

嚼錠に打錠した。

**【0039】**

上記咀嚼錠を、実施例1に記載される方法によりヒト志願者に適用した。

**【0040】**

**実施例3**

H P M C (ファルマコート (Pharmacoat) 603、信越化学 (Shin-Etsu Chemical Co.) ) 1.25 g を水 39.5 g に約 75 ℃で溶解した。この溶液を室温 (25 ℃) まで冷却して、ここにマンニトール 5 g、重炭酸ナトリウム 2.5 g 及びクロスボビドン 1 g を加えることにより、分散液を得た。クリオソーム (Kryosomes) 1703H (水素化レシチン、リポイド社 (Lipoid AG) ) 0.75 g を、ホモジエナイザー (ポリトロン (Polytron)) により 30 秒間水 7.5 g に分散させ、次いで上記分散液と混合した。得られる水性系を使用して、トリミリスチン (ダイナサン 114、ヒュエルス社) 3.15 g 及びオルリストット 6.3 g を 65 ℃で共融解することにより得られる融解油状混合物 4.5 g を、ポリトロンにより 65 ℃で 1.5 分間乳化することによって、エマルションを調製した。このエマルションを、ドライアイス - エタノール混合物中の回転 250 ml 丸底フラスコ内で -80 ℃で凍結して、次に凍結乾燥した。次に凍結乾燥物を室温で粉碎して、この内 3 g を混合して 0.5 mm のメッシュにより篩った。この混合物 1.3 g を、16 mm の直径、1.3 g の重量であり、そしてそれぞれオルリストット 60 mg、トリミリスチン 30 mg、クリオソーム 15 mg、H P M C 25 mg、クロスボビドン 20 mg、マンニトール 100 mg、重炭酸ナトリウム 50 mg 及びラクトース 1000 mg を含む咀嚼錠に打錠した。10 20

**【0041】**

上記咀嚼錠を、実施例1に記載される方法によりヒト志願者に適用した。

**【0042】**

**実施例4**

オルリストット 30 g 及びトリミリスチン (ダイナサン 114、ヒュエルス社) 15 g を 0.9 mm のメッシュにより散布して 10 分間混合した。この混合物を再度 0.9 mm のメッシュにより篩って、10 分間混合した。こうして得られる混合物を、ドライミキサー中で 0.5 分間ドライアイス 3 倍量を加えることにより粗粉碎した (少量ずつ)。次にこの冷混合物をピンミルで低温粉碎することにより、微粒子を得た。生じる粒子を高真空下で 15 分間乾燥させ、続いてグルコース 2/3 (w/w) 部と混合した。この乾燥混合物 15 g をラクトース 100 g と 10 分間混合し、次に 0.5 mm のメッシュにより篩った。こうして得られる混合粉碎顆粒を、最後に、16 mm の直径、1.15 g の重量であり、そしてそれぞれオルリストット 60 mg、トリミリスチン 30 mg、グルコース 60 mg 及びラクトース 1000 mg を含む咀嚼錠に打錠した。30

**【0043】**

上記咀嚼錠を、実施例1に記載される方法によりヒト志願者に適用した。

**【0044】**

**実施例5**

オルリストット 1.2 g 及びグルコース 1.8 g を 0.9 mm のメッシュにより篩って、2 分間混合した。その後クリオソーム 1702 (ダイズレシチン : ショ糖 = 1 : 2、w:w ; リポイド社) 4.0 g も 0.9 mm のメッシュにより篩って、最初の混合物と 2 分間混合した。次に合わせた混合物を、冷却用ドライアイスを用いてエアージェットミルで低温粉碎した。生じる粒子を高真空下で 15 分間乾燥させた。乾燥粒子 3.5 g をラクトース 10 g と 15 分間混合した。こうして得られる粉末混合物を、最後に、16 mm の直径、1.35 g の重量であり、そしてそれぞれオルリストット 60 mg、グルコース 90 mg、クリオソーム 200 mg 及びラクトース 1000 mg を含む咀嚼錠に打錠した。40

**【0045】**

上記咀嚼錠を、実施例1に記載される方法によりヒト志願者に適用した。

**【0046】**

**実施例6**

ダイズレシチン 4 . 24 g 及びオルリストット 4 . 24 g を、グリコフロール 75 (ロシュ (Roche) ) 31 . 52 g に続けて溶解させた。空の硬ゼラチンカプセルを、25%ゼラチン水溶液で密閉して、乾燥させた。密閉した硬ゼラチンカプセルに穴を開け、次にオルリストット / レシチン / グリコフロール - 溶液 565 mg で満たした。穴は、上記ゼラチン溶液で閉ざし、閉じたカプセルを少なくとも 15 分間乾燥させた。どのカプセルも、オルリストット 60 mg、ダイズレシチン 60 mg 及びグリコフロール 445 mg を含んでいた。

#### 【0047】

こうして調製されるカプセルを、実施例 1 に記載される方法によりヒト志願者に適用した。

#### 【0048】

##### 実施例 7

融解トリミリスチン (ダイナサン 114、ヒュエルス社) 10 g をオルリストット 20 g と、57 ~ 63 の温度で約 30 分間混合した。グルコース 20 g を、こうして得られる共融解物に加えて、室温で凝固するまで混合し、ドライミキサーによって粉碎し、次に 1 . 6 mm のメッシュにより篩った。生じた粒子 48 g を、閉じたバイアル中で不活性雰囲気下で 4 . 5 時間 39 で保持し、ピンミルでドライアイスと一緒に低温粉碎した。生じた粒子 15 g を次にクリオソーム 1702 (リポイド社) 10 g 及びラクトース 100 g と 30 分間混合した。この混合物を 0 . 5 mm のメッシュにより篩って、16 mm の直径、1 . 25 g の重量であり、そしてそれぞれオルリストット 60 mg、トリミリスチン 30 mg、グルコース 60 mg、クリオソーム 100 mg 及びラクトース 100 mg を含む咀嚼錠に打錠した。

#### 【0049】

上記咀嚼錠を、実施例 1 に記載される方法によりヒト志願者に適用した。

#### 【0050】

##### 実施例 8

実施例 7 からの共融解及び低温粉碎した材料 (オルリストット - トリミリスチン - グルコース、2 : 1 : 2) 0 . 75 g 及びクリオソーム 1702 0 . 5 g を 0 . 5 mm のメッシュにより篩って、10 分間混合した。重炭酸ナトリウム 3 . 0 g 及び酒石酸 1 . 5 g を室温で実験室のブレードミル中で粉碎し、0 . 5 mm のメッシュにより篩って、10 分間混合した。この発泡性混合物 2 . 7 g を最初の混合物に加え、再度 10 分間混合した。オルリストット 30 mg、トリミリスチン 15 mg、グルコース 30 mg、クリオソーム 50 mg、重炭酸ナトリウム 180 mg 及び酒石酸 90 mg を含む、この混合物 0 . 395 g をサイズ 0 の HPMC カプセルに充填した。

#### 【0051】

上記カプセル剤を、実施例 1 に記載される方法によりヒト志願者に適用した。

#### 【0052】

##### 実施例 9

オルリストット 20 g 及びトリラウリン (ダイナサン 112、ヒュエルス社) 10 g を 0 . 5 mm のメッシュにより篩って混合した。この混合物をピンミル中でドライアイスと一緒に低温粉碎し、次いで真空中で 15 分間乾燥させた。この混合物 10 g をグルコース 15 g と混合した。この混合物 3 g 及びクリオソーム 1702 (リポイド社) 2 g を実験室ブレードミル中でドライアイスと一緒に低温粉碎して、一晩デシケーター中で真空中乾燥させた。生じる粉末 1 . 25 g を、16 mm の直径、1 . 25 g の重量であり、そしてそれぞれオルリストット 60 mg、トリラウリン 30 mg、グルコース 60 mg、クリオソーム 100 mg 及びラクトース 100 mg を含む咀嚼錠に打錠した。

#### 【0053】

上記咀嚼錠を、実施例 1 に記載される方法によりヒト志願者に適用した。

#### 【0054】

##### 実施例 10

モノラウリン (ライロ (Rylo) MG 12、ダニスコ成分社 (Danisco Ingredient AG))

10

20

30

40

50

16 g 及びモノカプリン乳化剤 T S - P H 0 0 3 (ダニスコ成分社) 4 g を約 70 ℃ で共融解して、室温 (25 ℃) まで冷却し、こうして完全に凝固させた。1日後スパチュラで壁から塗膜をこすり落とし、少量ずつドライミキサー中でドライアイス (粉碎される材料の3倍容量) を加えることにより低温で約 0.5 分間粗粉碎し、次にピンミル中で微細に低温粉碎して、15分間真空乾燥した。この混合物 15 g 及びオルリストット 15 g を混合した。ドライアイス 50 g を加え、混合物を少量ずつそれぞれ 0.5 分間粗粉碎した。真空乾燥後、生じる粉末を 0.9 mm のメッシュにより篩って、ピンミル中で微細に低温粉碎して、微細なオルリストット - モノカプリン - モノラウリン (50 - 10 - 40) 粉末混合物を生成した。酒石酸 2.16 g と重炭酸ナトリウム 4.56 g の間の共粉碎混合物 2.4 g を、上記粉末混合物 5.6 g 及び無水ラクトース 2 g に加え、5分間混合して、0.5 mm のメッシュにより篩って再度混合した。オルリストット 60 mg、モノラウリン 48 mg、モノカプリン 12 mg、ラクトース 100 mg、重炭酸ナトリウム 190 mg 及び酒石酸 90 mg を含む、生じる粉末 500 mg を硬ゼラチンカプセルに充填した。

## 【0055】

上記カプセル剤を、実施例 1 に記載される方法によりヒト志願者に適用した。

## 【0056】

## 【表 1】

表 1 : インビボ結果

実施例	オルリストット用量 (mg)	排出脂肪 <sup>(1)</sup>	n <sup>(2)</sup>	糞便試料中の 遊離油 <sup>(3)</sup>
対照	120 mg (セニカル <sup>®</sup> )	41.8 ± 11.5	18	9/18
1	60 mg	48.1 ± 3.9	3	1/3
2	40 mg	37.6 ± 17.1	5	0/5
3	60 mg	50.2 ± 13.4	3	1/3
4	60 mg	43.1 ± 15.6	5	0/5
5	60 mg	64.8 ± 14.3	5	0/5
6	60 mg	47.2 ± 12.0	5	n.d.
7	60 mg	82.0 ± 5.5	6	0/6
8	30 mg	40.6 ± 10.6	5	0/5
9	60 mg	60.6 ± 13.3	5	2/5
10	60 mg	54.2 ± 10.9	5	1/5

<sup>(1)</sup> 脂肪摂取の百分率としての排出脂肪

<sup>(2)</sup> 実験を受けた志願者の数

<sup>(3)</sup> 遊離油を含む糞便試料の数／志願者の数

## 【0057】

表 1 に示されるように、本発明の組成物の効力及び / 又は効能は、従来処方よりもはるかに高い。既知組成物の半量又は更に 1 / 4 量しかリバーゼインヒビターを含まない本発明

10

20

30

40

50

の組成物は、同程度に有効及び／又は強力であるか、あるいはこれらを上まわりさえする。同じリバーゼ阻害程度では、今や組成物中の活性化合物の量を大きく低下させることができあり、こうして望ましくない副作用を最小化することができる。

【 0 0 5 8 】

表1はまた、上記組成物のそれぞれについて遊離油を含む糞便試料の数を示す。本発明の組成物の摂取後に得られる糞便試料は、主な糞便の塊からごく時折油が分離するか、又は分離が全然ないことを示す。したがって本発明の組成物により、先行技術の組成物の最も望ましくない副作用の1つである油の肛門漏出を最小化又は完全に抑制することができる。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61K 47/20 (2006.01)	A 61K 47/20
A 61K 47/12 (2006.01)	A 61K 47/12
A 61K 47/10 (2006.01)	A 61K 47/10
A 61K 47/02 (2006.01)	A 61K 47/02
A 61K 47/32 (2006.01)	A 61K 47/32
A 61K 47/34 (2006.01)	A 61K 47/34
A 61P 3/04 (2006.01)	A 61P 3/04

- (72)発明者 デ・スマット, パッセール・クリスティアーン  
スペイン国、エー - 31008 パンプローナ、25 - 2ベー、ベンハミン・ドゥ・トゥデラ
- (72)発明者 ハドヴァリー, パウル  
スイス国、ツェーハー - 4105 ビール - ベンケン、ノイマッテンヴェーク 8
- (72)発明者 レングスフェルト, ハンス  
スイス国、ツェーハー - 4054 バーゼル、マルシャルケンシュトラーセ 35
- (72)発明者 シュミッド, マルセル  
スイス国、ツェーハー - 4153 ライナッハ、レブガッセ 2
- (72)発明者 スモール, デービッド・マクファーランド  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ 02171、クインシー、ハーバーサイド・ロード 87
- (72)発明者 ステファン, ハンス  
スイス国、ツェーハー - 4410 リースタル、フィッシュマルクト 36
- (72)発明者 タルディオ, ジョセフ  
フランス国、エフ - 68300 サン・ルイ、リュ・ブティト・カマルグ 14

審査官 大久保 元浩

(56)参考文献 国際公開第98/034607 (WO, A1)  
EUR. J. BIOCHEM., 1994年, 222, 395-403  
DATABASE CAPLUS ON STN, 1995年, ABSTRACT NO. 1995:688606

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/365  
A61K 47/00-47/48  
A61K 45/00  
CAPLUS(STN)  
WPIDS(STN)