

(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 I

A 6 1 K 31/365	(2006. 01)	A 6 1 K 31/365
A 6 1 K 47/14	(2006. 01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/24	(2006. 01)	A 6 1 K 47/24
A 6 1 K 47/26	(2006. 01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/36	(2006. 01)	A 6 1 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) 国際出願番号 PCT/EP2000/008857
 (87) 国際公開番号 W02001/019378
 (87) 国際公開日 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 欧州特許庁 (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 ROCH
 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ッセ124
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 復代理人 100116919
 弁理士 齋藤 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】

オルリスタット及び少なくとも1つのポリオール of 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、合成ジバルミトイルレシチン、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。

【請求項 3】

ポリオール of 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、増量剤、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。

【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、クロスポビドン、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】

オルリスタットが、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】

オルリスタットが、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、オルリスタットであり；
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⁽¹⁾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、オルリスタットを、少なくとも 1 つのポリオール⁽¹⁾の脂肪酸エステル（ここで、ポリオール⁽¹⁾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 つのリパーゼインヒビターを含む、薬剤組成物に関する。

【0002】

このようなリパーゼインヒビターの例は、リプスタチン（lipstatin）及びオルリスタット（orlistat）である。後者はまた、テトラヒドロリプスタチン、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、舌リパーゼ、膵リパーゼ、胃液リパーゼ、及びカルボキシルエステルリパーゼのような、種々のリパーゼに対してインビトロ更にはインビボの活性を示すことが見いだされた。肥満症及び高脂血症の制御又は予防のためのこの用途は、例えば、米国特許 4,598,089 に記述されている。

【0003】

オルリスタットは、現在一食当たり 120 mg 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。オルリスタットは、消化管（GI）において局所に作用して、リパ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、リパ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パ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；薬剤組成物中のリパ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、リパ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パ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つのリパーゼのインヒビター及び少なくとも1つのポリオール
10 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。

【 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パーゼインヒビターの投与は、リパ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
20 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。

【 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、「リパーゼのインヒビター」及び「リパーゼインヒビター」という用語は、
リパーゼ（例えば胃液及び膵リパーゼ）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タット及びリプスタチンは、リパーゼ
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
リスタットは、リプスタチンの水素化の結果である。他のリパーゼインヒビターは、オル
リスタ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）。「リパーゼインヒビター」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
れているリパ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、リパー
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。「リパーゼインヒビター」
40 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。「リパーゼインヒビター」という用語は、好ましくはオルリスタットを意味する。

【 0 0 1 2 】

オルリスタットは、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。19
86年7月1日発行の米国特許第4,598,089号（オルリスタ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。オルリスタ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。

【 0 0 1 3 】

10

20

30

40

50

オルリスタットは、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のリパ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、リパ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、上述のリパ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つのリパーゼのインヒビター及び少なくとも1つのポリオール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、トリパ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、モノカブリン、モノラウリン、モノミリスチン及びモノパ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。

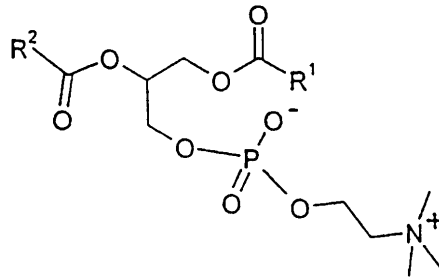
【0020】

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】



【 0 0 2 2 】

〔式中、 $R^1 - COO -$ 及び $R^2 - COO -$ 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。

10

【 0 0 2 3 】

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。

【 0 0 2 4 】

ポリオール脂肪酸エステルは、当該分野において既知であり、市販されている。

【 0 0 2 5 】

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 ~ 9 0 % の間を変動する量で存在する。

20

【 0 0 2 6 】

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、増量剤、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。

30

【 0 0 2 7 】

本発明は、任意のリパーゼのインヒビターで有用であるが、胃液及び膵リパ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タットには特に有用である。

【 0 0 2 8 】

本発明では、リパーゼインヒビターは、組成物の総重量の 1 ~ 5 0 %、好ましくは 5 ~ 3 0 % を変動する量で存在する。

【 0 0 2 9 】

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、

40

- a) 組成物の総重量の 1 ~ 5 0 % が、リパーゼインヒビターであり；
- b) 組成物の総重量の 0 . 5 ~ 9 0 % が、少なくとも 1 つのポリオール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もよい。

【 0 0 3 0 】

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（HPMC）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。

【 0 0 3 1 】

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

50

も1つのリパ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の、上述の組成物の用途に関する。

【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）のオルリスタ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

融解トリミリスチン（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、オルリスタット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、そしてそれぞれオルリスタット60mg、トリミリスチン30mg、グルコース60mg及びラクトース1000mgを含む咀嚼錠に打錠した。

【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、オルリスタ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。

【0038】

実施例2

トリミリスチン（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。オルリスタット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タット40mg、トリミリスチン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

10

20

30

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

HPMC (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 及びクロスポビドン 1 g を加えることにより、分散液を得た。クリオソーム (Kryosomes) 1703 H (水素化レシチン、リポイド社 (Lipoid AG)) 0.75 g を、ホモジェナイザー (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 及びオルリスタット 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、1.6 mm の直径、1.3 g の重量であり、そしてそれぞれオルリスタット 60 mg、トリミリスチン 30 mg、クリオソーム 15 mg、HPMC 2.5 mg、クロスポビドン 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。

【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

オルリスタット 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、1.6 mm の直径、1.15 g の重量であり、そしてそれぞれオルリスタット 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。

【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

オルリスタット 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、1.6 mm の直径、1.35 g の重量であり、そしてそれぞれオルリスタット 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。

【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 及びオルリスタット 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、次にオルリスタット/レシチン/グリコフロール - 溶液 56.5 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、オルリスタット 60 mg、ダイズレシチン 60 mg 及びグリコフロール 44.5 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】

10

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 をオルリスタット 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、1.6 mm の直径、1.25 g の重量であり、そしてそれぞれオルリスタット 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 1000 mg を含む咀嚼錠に打錠した。

20

【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 (オルリスタット - 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。オルリスタット 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。

30

【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

オルリスタット 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、次いで真空下で 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下乾燥させた。生じる粉末 1.25 g を、1.6 mm の直径、1.25 g の重量であり、そしてそれぞれオルリスタット 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 1000 mg を含む咀嚼錠に打錠した。

40

【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))

50

16 g 及びモノカプリン乳化剤TS-PH003 (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 及びオルリスタット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、微細なオルリスタット-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。オルリスタット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	オルリスタット用量 (mg)	排出脂肪 ⁽¹⁾	n ⁽²⁾	糞便試料中の 遊離油 ⁽³⁾
対照	120 mg (セニカル®)	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

⁽¹⁾ 脂肪摂取の百分率としての排出脂肪

⁽²⁾ 実験を受けた志願者の数

⁽³⁾ 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量しかリパーゼインヒビターを含まない本発明

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。同じリパーゼ阻害程度では、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可能であり、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 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04

- (72)発明者 デ・スミット, パッシェール・クリスティアーン
スペイン国、エー - 3 1 0 0 8 パンプローナ、2 5 - 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 - 4 1 0 5 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 - 4 0 5 4 バーゼル、マルシャルケンシュトラッセ 3 5
- (72)発明者 シュミッド, マルセル
スイス国、ツェーハー - 4 1 5 3 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 0 2 1 7 1、クインシー、ハーバーサイド・ロード 8 7
- (72)発明者 ステファン, ハンス
スイス国、ツェーハー - 4 4 1 0 リースタル、フィッシュマルクト 3 6
- (72)発明者 タルディオ, ジョセフ
フランス国、エフ - 6 8 3 0 0 サン・ルイ、リュ・プティト・カマルグ 1 4

審査官 大久保 元浩

- (56)参考文献 国際公開第 9 8 / 0 3 4 6 0 7 (WO, A 1)
EUR. J. BIOCHEM., 1 9 9 4 年, 222, 395-403
DATABASE CAPLUS ON STN, 1 9 9 5 年, ABSTRACT NO. 1995:688606

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

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