

(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2009-503020

(P2009-503020A)

(43) 公表日 平成21年1月29日 (2009.1.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/496 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/496	4 C 0 8 4
<b>C 0 7 D 235/26 (2006.01)</b>	C 0 7 D 235/26	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 3/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/04	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 P 3/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/06	
<b>A 6 1 P 3/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-524499 (P2008-524499)	(71) 出願人	503385923
(86) (22) 出願日	平成18年7月31日 (2006.7.31)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85) 翻訳文提出日	平成20年2月1日 (2008.2.1)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/064825		シュレンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02007/014929		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成19年2月8日 (2007.2.8)		ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
(31) 優先権主張番号	05016867.3	(74) 代理人	100082005
(32) 優先日	平成17年8月3日 (2005.8.3)		弁理士 熊倉 禎男
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 肥満症の治療におけるフリバンセリンの使用

## (57) 【要約】

本発明は、治療上有効な量のフリバンセリンを投与することを含む、肥満症及び関連疾患の治療に関するものである。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

肥満症の治療及び/又は予防のための薬剤の製造のための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリバンセリンの使用。

**【請求項 2】**

外因性肥満症、高インスリン性肥満症、高血漿性肥満症、骨端軟骨板性肥満症、低血漿性肥満症、甲状腺低下性肥満、視床下部性肥満症、症候性肥満症、乳児肥満症、上半身肥満症、食事性肥満症、低生殖巣性肥満症及び中心性肥満症からなる群より選ばれる肥満症の治療及び/又は予防のための請求項 1 又は 2 記載の使用。

10

**【請求項 3】**

体重減少を促進、増大又は容易にするための薬剤の製造のための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリバンセリンの使用。

**【請求項 4】**

体重増加を抑制又は予防するための薬剤の製造のための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリバンセリンの使用。

**【請求項 5】**

欲求を抑制又は低下させるための薬剤の製造のための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリバンセリンの使用。

20

**【請求項 6】**

肥満症に関連した疾患及び/又は障害を治療及び/又は予防するための薬剤の製造のための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリバンセリンの使用。

**【請求項 7】**

肥満症に関連した疾患及び/又は障害がメタボリック症候群（シンドローム X）、高血圧症、変形性関節症、糖尿病、特にⅡ型糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性腎症などの糖尿病の合併症、インスリン抵抗性、異常ブドウ糖耐性、脳出血、心臓病、心不全、動脈硬化症、関節炎、膝関節の炎症及び脂質異常症からなる群より選ばれる、請求項 6 記載の使用。

30

**【請求項 8】**

a) フリバンセリンではない活性物質であって、糖尿病の治療用活性物質、糖尿病の合併症の治療用活性物質、肥満症の治療用活性物質、高血圧症の治療用活性物質、動脈硬化症などの高脂血症の治療用活性物質、動脈硬化症などの脂質異常症の治療用活性物質、関節炎の治療用活性物質からなる群より選ばれる活性物質を含む第 1 医薬組成物、

b) 上記疾患の治療のための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリバンセリンを含む第 2 医薬組成物、及び

40

c) 両組成物のための容器を含むキット。

**【請求項 9】**

抗肥満化合物がオーリストアット、フェンテルミン、シブトラミン及びトピラマート又はこれらの薬理的に許容可能な塩からなる群より選ばれる、請求項 8 記載のキット。

**【請求項 10】**

a) フリバンセリンではない活性物質であって、糖尿病の治療用活性物質、糖尿病の合併症の治療用活性物質、肥満症の治療用活性物質、高血圧症の治療用活性物質、動脈硬化症などの高脂血症の治療用活性物質、動脈硬化症などの脂質異常症の治療用活性物質、関節炎の治療用活性物質からなる群より選ばれる活性物質、及び

50

b) 遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリバンセリンを含む医薬組成物。

【請求項 1 1】

肥満症の治療用活性物質がオーリストット、フェンテルミン、シブトラミン及びトピラマート又はこれらの薬理学的に許容可能な塩からなる群より選ばれる、請求項 1 0 記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

糖尿病の治療用活性物質、糖尿病の合併症の治療用活性物質、肥満症の治療用活性物質、高血圧症の治療用活性物質、動脈硬化症などの高脂血症の治療用活性物質、動脈硬化症などの脂質異常症の治療用活性物質、関節炎の治療用活性物質からなる群より選ばれる第 2 活性成分と組合せた、肥満症、外因性肥満症、高インスリン性肥満症、高血漿性肥満症、骨端軟骨板性肥満症、低血漿性肥満症、甲状腺低下性肥満、視床下部性肥満症、症候性肥満症、乳児肥満症、上半身肥満症、食事性肥満症、低生殖巣性肥満症及び中心性肥満症からなる群より選ばれる状態の治療のための薬剤の製造のための、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリバンセリンの使用。

10

【請求項 1 3】

糖尿病の治療用活性物質、糖尿病の合併症の治療用活性物質、肥満症の治療用活性物質、高血圧症の治療用活性物質、動脈硬化症などの高脂血症の治療用活性物質、動脈硬化症などの脂質異常症の治療用活性物質、関節炎の治療用活性物質からなる群より選ばれる第 2 活性成分と組合せた、体重減少を促進、増大又は容易にするための薬剤の製造のための、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリバンセリンの使用。

20

【請求項 1 4】

糖尿病の治療用活性物質、糖尿病の合併症の治療用活性物質、肥満症の治療用活性物質、高血圧症の治療用活性物質、動脈硬化症などの高脂血症の治療用活性物質、動脈硬化症などの脂質異常症の治療用活性物質、関節炎の治療用活性物質からなる群より選ばれる第 2 活性成分と組合せた、体重増加を抑制又は予防するための薬剤の製造のための、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリバンセリンの使用。

30

【請求項 1 5】

糖尿病の治療用活性物質、糖尿病の合併症の治療用活性物質、肥満症の治療用活性物質、高血圧症の治療用活性物質、動脈硬化症などの高脂血症の治療用活性物質、動脈硬化症などの脂質異常症の治療用活性物質、関節炎の治療用活性物質からなる群より選ばれる第 2 活性成分と組合せた、欲求を抑制又は低下させるための薬剤の製造のための、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリバンセリンの使用。

【請求項 1 6】

糖尿病の治療用活性物質、糖尿病の合併症の治療用活性物質、肥満症の治療用活性物質、高血圧症の治療用活性物質、動脈硬化症などの高脂血症の治療用活性物質、動脈硬化症などの脂質異常症の治療用活性物質、関節炎の治療用活性物質からなる群より選ばれる第 2 活性成分と組合せた、肥満症に関連した疾患及び/又は障害を治療及び/又は予防するための薬剤の製造のための、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリバンセリンの使用。

40

【請求項 1 7】

肥満症に関連した疾患及び/又は障害がメタボリック症候群（シンドローム X）、高血圧症、変形性関節症、糖尿病、特に II 型糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性腎症などの糖尿病の合併症、インスリン抵抗性、異常ブドウ糖耐性、脳出血、心臓病、心不全、動脈硬化症、関節炎、膝関節の炎症及び脂質異常症からなる群より選ばれる、請求項 1 6 記載の使用。

50

## 【請求項 18】

肥満症の治療用活性物質がオーリスタット、フェンテルミン、シブトラミン及びトピラマート又はこれらの薬理学的に許容可能な塩からなる群より選ばれる、請求項 12 ~ 17 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、治療上有効な量のフリバンセリンの投与を含む、肥満症及び関連疾患の治療方法に関するものである。本発明は、さらに肥満症及び関連疾患の治療のための新しい医薬組成物に関するものである。

10

## 【背景技術】

## 【0002】

## (発明の背景)

食物の摂取及び生体中のその転化は全生物の生活の基本的部分である。それ故、食物の摂取及び転化の偏りは一般に問題を引き起こし、病気の原因にもなる。最近の数十年で、特に先進工業国の人々の生活様式及び栄養の変化が病的な体重超過（また肥満症（corpulence or obesity）として知られている）を促進した。

肥満症の有病率は米国や他の多くの先進国で、過去10年間に顕著に上昇した（Fiegal et al, Int. J. Obesity 22:39-47 (1998), Mokdad et al, JAMA 282:1519-1522 (1999)）。肥満症は、糖尿病になる、特に2型糖尿病、脂質異常症、動脈硬化症、冠状動脈性心臓病、高血圧症及び非常に多くの他の重病になる危険性、並びにあらゆる原因による全死亡率の顕著な上昇と関連している（Must et al, JAMA 282:1523-1529 (1999), Calle et al, N. Engl. J. Med. 341:1097-1105 (1999)）ので、体重減少は肥満した患者にとって重要である（Blackburn, Am. J. Clin. Nutr. 69:347-349 (1999), Galuska et al, JAMA 282:1576 (1999)）。さらに、体重の増加のみでも衣食（support）及び可動性機器（mobility apparatus）の負担を増大させ、慢性の痛み及び関節炎又は変形性関節症のような疾患もたらし得る。このように、肥満症は社会にとって重大な健康問題である。

20

## 【0003】

薬物療法が生活様式を変えることを目的とした介入と組合せたときに体重減少を促すことができる十分な証拠がある（National Heart, Lung and Blood Institute, Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report, NIH Publication No. 98-4083, September 1998）。体重減少を容易にすることが可能な薬物療法は、副作用、禁忌又は陽性反応の欠如のために、多くの肥満した患者に十分な利益を与えることができない（National Heart, Lung and Blood Institute, Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report, NIH Publication No. 98-4083, September 1998）。したがって、肥満症の管理のための新規かつ代替治療を開発することが求められている。

30

身体活動及び栄養の変化に加えて、体重を効率よく減少させるための説得力のある治療オプションは今のところ無い。しかしながら、肥満は命に関わる非常に危険な疾患の発生における主要危険因子であるため、肥満症の予防及び/又は治療用医薬活性物質を利用できることは一層重要である。

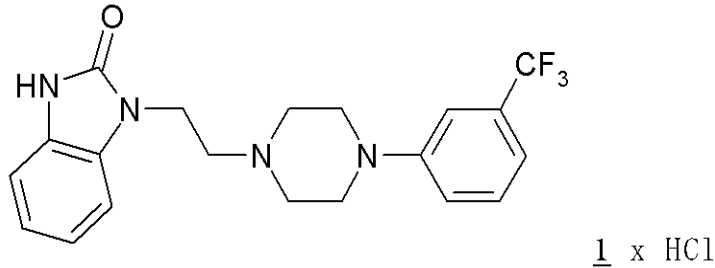
40

## 【0004】

## (発明の説明)

化合物1-[2-(4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-2-オン(フリバンセリン)は、欧州特許出願EP-A-526434において、その塩酸塩の形態で開示されており、以下の化学的構造を有している。

## 【化 1】



10

フリパンセリンは、5-HT<sub>1A</sub>受容体及び5-HT<sub>2</sub>-受容体ファミリーに対して親和性を示す。したがって、フリパンセリンは、種々の疾患、例えばうつ病、精神分裂病及び不安の治療に対して期待できる治療薬である。

## 【発明の開示】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0005】

驚いたことに、フリパンセリン（遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよい）が減量剤であり、したがって肥満症及び関連疾患の治療に有用であることが分かった。

本明細書で使用する「肥満症」という用語は、体内の過剰な脂肪組織を意味する。なお、肥満症は基本的には健康上のリスクをもたらす肥満のレベルの増加と考えられている。正常な個体、太り過ぎの個体及び肥満症の個体の間の明確な区別は無いが、肥満症に伴う健康上のリスクは、肥満のレベルが増加するほど連続的に増加すると考えられている。単純な目的のために、本発明においては、肥満度指数（BMI）（体重（kg）を身長（メートル）の二乗で割ったものと定義される）が25の値を超える、特に30を超える個体は、肥満症であるとみなされる。

20

## 【0006】

本発明の1つの目的は、肥満症の治療及び/又は予防のための薬剤の製造のための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリパンセリンの使用に向けられている。

30

肥満症としては、特に外因性肥満症、高インスリン性肥満症、高血漿性肥満症、骨端軟骨板性肥満症、低血漿性肥満症、甲状腺低下性肥満、視床下部性肥満症、症候性肥満症、乳児肥満症、上半身肥満症、食事性肥満症、低生殖巣性肥満症及び中心性肥満症などが挙げられる。

したがって、本発明は、また外因性肥満症、高インスリン性肥満症、高血漿性肥満症、骨端軟骨板性肥満症、低血漿性肥満症、甲状腺低下性肥満、視床下部性肥満症、症候性肥満症、乳児肥満症、上半身肥満症、食事性肥満症、低生殖巣性肥満症及び中心性肥満症の治療及び/又は予防のための薬剤の製造のための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリパンセリンの使用に向けられている。

40

## 【0007】

別の実施態様では、本発明は、体重減少を促進、増大又は容易にするための薬剤の製造のための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリパンセリンの使用に関するものである。

さらに、本発明は、体重増加を予防するための薬剤の製造のための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリパンセリンの使用に関するものである。

別の実施態様では、本発明は、欲求を抑制又は低下させるための薬剤の製造のための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリパンセリンの使用に関するものである。

50

別の実施態様では、本発明は、肥満症に関連した疾患及び/又は障害、例えばメタボリック症候群（シンドロームX）、高血圧症、変形性関節症、糖尿病、特にII型糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性腎症などの糖尿病の合併症、インスリン抵抗性、異常ブドウ糖耐性、脳出血、心臓病、心不全、動脈硬化症、関節炎、膝関節の炎症、脳卒中及び脂質異常症、好ましくはメタボリック症候群、糖尿病及び脂質異常症を治療及び/又は予防するための薬剤の製造のための、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリバンセリンの使用に関するものであり、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリバンセリンを治療上有効な量投与することを含む。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本発明の別の実施態様は、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリバンセリンを治療上有効な量投与することを含む、上記疾患及び/又は障害を治療及び/又は予防する方法に関するものである。

上記疾患を治療するために、遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリバンセリンは、また以下からなる群より選ばれる第2活性物質と同時に投与されても良い：

20

- 糖尿病の治療用活性物質、
- 糖尿病の合併症の治療用活性物質、
- 肥満症の治療用活性物質、
- 高血圧症の治療用活性物質、
- 動脈硬化症などの高脂血症の治療用活性物質、
- 動脈硬化症などの脂質異常症の治療用活性物質、
- 関節炎の治療用活性物質。

【0009】

糖尿病の治療用活性物質の例としては、インスリン感作物質、インスリン分泌促進剤、ビグアニド、インスリン、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、 $\beta$ 3アドレナリン受容体アゴニストが挙げられる。

30

インスリン感作物質としては、グリタゾン、特にピオグリタゾン及びその塩（好ましくは、塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾン及びその塩（好ましくは、マレイン酸塩）、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702及びGW-1929などが挙げられる。

インスリン分泌促進剤としては、スルホニル尿素、例えばトルブタミド、クロロプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド及びそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。インスリン分泌促進剤のさらなる例は、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド（KAD-1229）及びJTT-608である。

40

ビグアニドとしては、メトホルミン、ブホルミン及びフェンホルミンなどが挙げられる。

インスリンとしては、動物、特にウシ又はブタから得られたもの、動物から得られたインスリンから酵素により合成される半合成ヒトインスリン、例えば、エシェリキア・コリ又は酵母から遺伝子操作により得られたヒトインスリンが挙げられる。更に、インスリンという用語はまたインスリン-亜鉛（0.45~0.9重量%の亜鉛を含む）並びに塩化亜鉛、硫酸プロタミン及びインスリンから得られるプロタミン-インスリン-亜鉛を含む。インスリンはまたインスリンフラグメント又は誘導体（例えば、INS-1等）から得られてもよい。

インスリンはまた、例えば、効果の開始時間及び期間に関して異なる種類（“超即時作用型”、“即時作用型”、“2段階型”、“中間型”、“延長作用型”等）を含んでもよく、これらは患者の病状に応じて選ばれる。

50

-グルコシダーゼ阻害剤としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートが挙げられる。

3アドレナリン受容体アゴニストとしては、AJ-9677、BMS-196085、SB-226552、AZ40140が挙げられる。

上記以外の糖尿病の治療のための活性物質として、エルゴセツト、ブラムリンチド、レプチン、BAY-27-9955だけでなく、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、ソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害剤、タンパク質チロシンホスファターゼ1B阻害剤、ジペプチジルプロテアーゼ阻害剤、グリパジド、グリブリドが挙げられる。

#### 【0010】

糖尿病の合併症の治療のための活性物質としては、例えば、アルドースレダクターゼ阻害剤、グリケーション阻害剤及びタンパク質キナーゼC阻害剤、DPPIVブロッカー、GLP-1又はGLP-2類似体及びSGLT-2阻害剤が挙げられる。

アルドースレダクターゼ阻害剤は、例えば、トルレスタット、エパルレスタット、イミレスタット、ゼナレスタット、SNK-860、ゾボルレスタット、ARI-50i、AS-3201である。

グリケーション阻害剤の例はピマゲジンである。

タンパク質キナーゼC阻害剤は、例えば、NGF、LY-333531である。

DPPIVブロッカーは、例えば、LAF237（ノバルチス）、MK431（メルク）だけでなく、815541、823093及び825964（全てグラクソスミスクライン）である。

GLP-1類似体は、例えば、リラグルチド(NN2211)（ノボノルディスク）、CJC1131（コンジュケム）、エキセナチド（アミリン）である。

SGLT-2阻害剤は、例えば、AVE-2268（アベンチス）及びT-1095（タナベ、ジョンソン＆ジョンソン）である。

糖尿病の合併症の治療のための上記以外の活性物質としては、アルプロスタジル、チアブリド塩酸塩、シロスタゾール、メキシレチン塩酸塩、エチルエイコサペンテート、メマンチン、ピマゲジン(ALT-711)が挙げられる。

フリバンセリン以外の、肥満の治療のための活性物質としては、リパーゼ阻害剤及び食欲抑制薬が挙げられる。

リパーゼ阻害剤の好ましい例はオルリスタットである。

好ましい食欲抑制薬の例はフェンテルミン、マジンドール、フルオキセチン、シブトラミン、パイアミン、(S)-シブトラミン、SR-141716、NGD-95-1である。

肥満の治療のための上記以外の活性物質としては、リブスタチン、リモナバンナ及びトピラマートが挙げられる。

#### 【0011】

更に、この出願の目的のために、抗肥満活性物質の活性物質グループとしては、食欲抑制薬がまた挙げられ、そのうちの3アゴニスト、チロミメチック(thyromimetic)活性物質及びNPYアンタゴニストが強調されるべきである。好ましい抗肥満活性物質又は食欲抑制活性物質と考えられる物質の範囲は例としての下記の追加のリストにより示される：フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、シュードエフェドリン、フェンテルミン、コレシストキニン-A（以下、CCK-Aと称される）アゴニスト、モノアミン再摂取阻害剤（例えば、シブトラミン）、交感神経様作用活性物質、セロトニン作動性活性物質（例えば、デクスフェンフルアミン、フェンフルアミン、5-HT<sub>2C</sub>アゴニスト、例えば、BVT933もしくはAPD356）、ドーパミンアンタゴニスト（例えば、プロモクリプチン又はプラミペキソール）、メラノサイト刺激ホルモン受容体アゴニスト又は模倣薬、メラノサイト刺激ホルモンの類似体、カンナビノイド受容体アンタゴニスト（リモナバント、ACOMPLIA<sup>TM</sup>）、MCHアンタゴニスト、OBタンパク質（以下、レプチンと称する）、レプチン類似体、脂肪酸シターゼ(FAS)アンタゴニスト、レプチン受容体アゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、GIRリパーゼ阻害剤又はレデューサー（例えば、オルリスタット）。その他の食欲抑制薬としては、ボンベシンアゴニスト、デヒドロエピアンドロステロン又はその類似体、グルココルチコイド受容体アゴニスト及びアンタゴニスト、オレキシン受容体アンタゴニスト、ウロコルチン結合タンパク質アンタゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1受容体のアゴニス

10

20

30

40

50

ト、例えば、エキセンジン、AC2993、CJC-1131、ZP10又はGRT0203Y、DPPIV阻害剤並びに毛様体神経栄養因子、例えば、アキソキンが挙げられる。この状況で、末梢組織中の脂肪酸酸化を増大することにより体重減少を生じる形態の治療薬、例えば、アセチル-CoAカルボキシラーゼの阻害剤が挙げられるべきである。

【0012】

高血圧の治療のための活性物質としては、アンギオテンシン変換酵素の阻害剤、カルシウムアンタゴニスト、カリウムチャンネル開放薬及びアンギオテンシンIIアンタゴニストが挙げられる。

アンギオテンシン変換酵素の阻害剤として、カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル（塩酸塩）、リシノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、マニジピン（塩酸塩）が挙げられる。

カルシウムアンタゴニストの例はニフェジピン、アムロジピン、エフォニジピン、ニカルジピンである。

カリウムチャンネル開放薬として、レブクロマカリム、L-27152、AL0671、NIP-121が挙げられる。

アンギオテンシンIIアンタゴニストとして、テルミサルタン、ロサルタン、カンデサルタン、シレキセチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177が挙げられる。

【0013】

動脈硬化を含む、高脂血症の治療のための活性物質として、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、フィブレート化合物が挙げられる。

HMG-CoAレダクターゼ阻害剤として、プラバスタチン、シムバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リバンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522及びそれらの塩が挙げられる。

フィブレート化合物として、ベザフィブレート、クリノフィブレート、クロフィブレート及びシムフィブレートが挙げられる。

動脈硬化を含む、異常脂質血症の治療のための活性物質として、例えば、HDLレベルを上昇する薬物、例えば、ニコチン酸及びその誘導体及び製剤、例えば、ニアスパンだけでなく、ニコチン酸受容体のアゴニストが挙げられる。

関節炎の治療のための活性物質として、NSAID（非ステロイド抗炎症薬）、特にCOX2阻害剤、例えば、メロキシカム又はイブプロフェンが挙げられる。

【0014】

したがって、本発明は、また別々に同時投与されてもよいキットの形態の別個の医薬組成物を組み合わせることに関するものである。したがって、別の実施態様では、本発明は、a) フリバンセリンではない活性物質であって、糖尿病の治療用活性物質、糖尿病の合併症の治療用活性物質、肥満症の治療用活性物質、高血圧症の治療用活性物質、動脈硬化症などの高脂血症の治療用活性物質、動脈硬化症などの脂質異常症の治療用活性物質、関節炎の治療用活性物質からなる群より選ばれる活性物質を含む第1医薬組成物、b) 上記疾患の治療のための、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリバンセリンを含む第2医薬組成物、及び両組成物のための容器を含むキットを提供する。

好ましい実施態様では、本発明は、a) 1つ又は2つ以上の、好ましくは1つの肥満症の治療用活性物質、好ましくはオーリスタット、フェンテルミン、シブトラミン及びトピラマートを含む第1医薬組成物、b) 上記疾患の治療のための、遊離塩基、薬理学的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリバンセリンを含む第2医薬組成物、及び両組成物のための容器を含むキットを提供する。

本発明の範囲内で、「同時投与」という用語は、上記両活性成分が前記キットから取り出されて、組成物（単一剤形、例えば非経口又は経口投与溶液）として又はその一部として一緒に投与するために組み合わせられることを意味する。また、「同時投与」は、同じ治療上の処置プログラム又は投与計画の一部として、別個に（例えば、錠剤又はカプセルとして）各成分を投与することを含む。両成分は、本質的に同時に投与される必要は無い（

10

20

30

40

50

しかし、そう望む場合にはそうすることはできる)。このように、「同時投与」は、例えば別個の用量又は剤形として、かつ、本質的に同時にすべての活性成分を投与することを含む。また、前記用語は、異なった時間に、任意の順番で、異なる投与経路が好ましい場合には、別個に投与することを含む。キットの例は、医薬剤形を包装するための包装産業でよく知られたいわゆるブリストアパックである。

#### 【0015】

キットの代わりに、本発明のフリバンセリン及び第2活性物質を1つの剤形で組み合わせてもよい。したがって、本発明は、また遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリバンセリン及びフリバンセリンではない第2活性物質であって、糖尿病の治療用活性物質、糖尿病の合併症の治療用活性物質、肥満症の治療用活性物質、高血圧症の治療用活性物質、動脈硬化症などの高脂血症の治療用活性物質、動脈硬化症などの脂質異常症の治療用活性物質、関節炎の治療用活性物質からなる群より選ばれる第2活性物質を1つの剤形に含む組成物に関するものである。

10

好ましくは、本発明は、またa) 1つ又は2つ以上の、好ましくは1つの肥満症の治療用活性物質、好ましくはオーリストット、フェンテルミン、シブトラミン及びトピラマート及びb) 遊離塩基、薬理的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよいフリバンセリンを含む組成物に関するものである。

上記キット及び組成物は、外因性肥満症、高インスリン性肥満症、高血漿性肥満症、骨端軟骨板性肥満症、低血漿性肥満症、甲状腺低下性肥満、視床下部性肥満症、症候性肥満症、乳児肥満症、上半身肥満症、食事性肥満症、低生殖巣性肥満症及び中心性肥満症のような肥満症の治療及び/又は予防のために、並びに体重減少を促進、増大又は容易にするために、体重増加を予防するために、及び欲求を抑制又は低下させるために使用することができる。

20

さらに、上記キット及び組成物は、肥満症に関連した疾患及び/又は障害、例えばメタボリック症候群(シンドロームX)、高血圧症、変形性関節症、糖尿病、特にII型糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性腎症などの糖尿病の合併症、インスリン抵抗性、異常ブドウ糖耐性、脳出血、心臓病、心不全、動脈硬化症、関節炎、膝関節の炎症、脳卒中及び脂質異常症、好ましくはメタボリック症候群、糖尿病及び脂質異常症を治療及び/又は予防するために使用することができる。

30

#### 【0016】

上述の通り、フリバンセリンは遊離塩基の形態で 사용할 ことができるが、薬理的に許容可能な酸付加塩及び/又はこれらの水和物及び/又は溶媒和物の形態であってもよい。好適な酸付加塩として、例えばコハク酸、臭化水素酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、乳酸、リン酸、塩酸、硫酸、酒石酸及びクエン酸から選択される酸の酸付加塩が挙げられる。前記酸付加塩の混合物も使用できる。前記酸付加塩のなかでは、塩酸塩及び臭化水素酸塩、とりわけ塩酸塩が好ましい。フリバンセリンを遊離塩基の形態で使用する場合、WO03/014079に開示のフリバンセリン多形Aの形態で使用する ことが好ましい。

本発明の教示においてフリバンセリンとの組み合わせに好適な上記活性物質は、また薬理的に許容可能な酸と酸付加塩を形成することができる。代表的な塩として以下が挙げられる：酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩化水素化物、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩(glycollylarsanilate)、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン(hydrabamine)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムケート(mucate)、ナブシレート、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモエート(エンボネート)

40

50

、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオダイド及び吉草酸塩。

さらに、前記他の抗肥満化合物が酸性部位を有する場合、その薬理的に許容可能な好適な塩としては、ナトリウム塩又はカリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩又はマグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、及び第四アンモニウム塩のような好適な有機配位子で形成された塩が挙げられる。

#### 【0017】

フリバンセリンとの組み合わせに好適な活性物質は、キラル中心を有していてもよく、ラセミ体、ラセミ体混合物として、また個々のジアステレオマー又は鏡像異性体として存在してもよく、すべての異性体の型が本発明に含まれる。そのため、化合物がキラルである場合、実質的に他の鏡像異性体を含まない個々の鏡像異性体は本発明の範囲に含まれる。さらに、鏡像異性体2つの混合物はすべて含まれる。また、本発明の化合物の多形や水和物も本発明の範囲に含まれる。

本発明は、その範囲において、フリバンセリン及びフリバンセリンとの組み合わせに好適な活性物質のプロドラッグも含まれる。一般に、こうしたプロドラッグは、必要とされる化合物に生体内で容易に変換可能な、本発明の化合物の機能性誘導体である。

薬理的に許容可能な酸付加塩及び／又はこれらの水和物及び／又は溶媒和物の形態で使用してもよいフリバンセリン、又はフリバンセリン多形A、並びに他の抗肥満化合物は、固体、液体又は噴霧形態の従来の医薬組成物に組み込まれてもよい。前記組成物は、例えば経口、直腸、非経口投与又は経鼻吸入に適した形態であってもよい。好ましい形態としては、例えばカプセル剤、錠剤、被覆錠剤、アンプル剤、坐剤及びスプレー式点鼻薬などが挙げられる。

活性成分は、例えばタルク、アラビアゴム、ラクトース、ゼラチン、ステアリン酸マグネシウム、コーンスターチ、水性又は非水媒体、ポリビニルピロリドン、脂肪酸の半合成グリセリド、塩化ベンザルコニウム、リン酸ナトリウム、EDTA、ポリソルベート80のような医薬組成物で従来から用いられている賦形剤又は基材に組み込まれてもよい。前記組成物は服用量単位で配合されるのが有利であり、各服用量単位は活性成分の一回の服用量を提供するのに適している。

#### 【0018】

本発明の範囲内において、フリバンセリンは、好ましくは一回の服用量当たり0.01～400mgのフリバンセリンが与えられるような量で投与される。好ましくは、1.0～300mgの範囲のフリバンセリンであり、特に好ましくは2.0～200mgの範囲のフリバンセリンである。適した投与形態は、例えば5、10、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95又は100mgのフリバンセリンを含んでもよい。1日当たりに適用できる量の範囲は、0.1～400mgであり、好ましくは1.0～300mgであり、より好ましくは2～200mgである。前記値は、遊離塩基の形態のフリバンセリンに基づいている。フリバンセリンがその酸付加塩の形態で与えられる場合、相当する値が前記値から容易に計算できる。有利には、フリバンセリンは、1回の1日量で投与されてもよく、又は1日の合計服用量が1日に2、3又は4回の分割量で投与されてもよい。

本発明の組成物においてフリバンセリンとの同時投与に適した活性成分の服用量は変えることができる。しかしながら、活性成分の量は、適した投与形態が得られるような量である必要がある。選択された服用量及び投与形態は、所望の治療効果、投与経路及び治療期間に依存する。組合せにおける服用量の範囲は、それぞれが単独で使用された場合に所望の治療効果をもたらすのに必要な臨床上有効な範囲の約10分の1～1倍である。

好ましい化合物オーリストATTの場合、特に好ましい1日当たりの用量は、約100～400mgの範囲である。好ましい化合物シブトラミンの場合、特に好ましい1日当たりの用量は、約5～15mgの範囲である。好ましい化合物フェンテルミンの場合、特に好ましい1日当たりの用量は、約30～90mgの範囲である。適した投与形態は、例えば5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95又は100mgの上記化合物を

含んでもよい。有利には、本発明の化合物は、1回の一用量で投与されてもよく、又は1日の合計服用量が1日に2、3又は4回の分割量で投与されてもよい。

#### 【0019】

適した錠剤は、例えば活性物質を公知の賦形剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はラクトースのような不活性希釈剤、コーンスターチ又はアルギン酸のような崩壊剤、スターチ又はゼラチンのような結合剤、ステアリンマグネシウム又はタルクのような滑剤及び/又はカルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース又はポリ酢酸ビニルのような徐放剤と混合することによって得てもよい。また、錠剤はいくつかの層を含んでもよい。

被覆錠剤は、前記錠剤と同様にして生成したコアを、錠剤コーティングで通常使用される物質、例えばコリドン (collidone) 又はシェラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖で被覆することによって調製してもよい。遅延放出を達成し、又は配合禁忌を避けるために、コアは、また複数の層からなってもよい。同様に、錠剤コーティングは、遅延放出を達成するために複数の層からなってもよく、前記錠剤のための上記賦形剤を用いることができる。

本発明の活性物質又はその組合せを含むシロップ剤又はエリキシル剤は、さらにサッカリン、シクラマート、グリセロール又は糖のような甘味料及びバニリン又はオレンジ抽出物のようなフレーバーのフレーバーエンハンサーを含んでもよい。また、カルボキシメチルセルロースナトリウムのような懸濁液アジュバント又は増粘剤、例えば脂肪アルコールとエチレンオキシドとの縮合生成物のような湿潤剤、又はp-ヒドロキシベンゾアートのような防腐剤を含んでもよい。

注射用溶液は、例えばp-ヒドロキシベンゾアートのような防腐剤、又はエチレンジアミン4酢酸のアルカリ金属塩のような安定剤を添加する通常の方法で調製し、注射バイアル又はアンプルに移される。

1又は2以上の活性物質又は活性物質の組合せを含むカプセル剤は、例えば活性物質とラクトース又はソルビトールのような不活性基材を混合し、ゼラチンカプセルに詰めることによって調製してもよい。

適した坐剤は、例えば中性脂肪又はポリエチレングリコール又はこれらの誘導体のような、この目的のための基材と混合することによって生成されてもよい。

以下の実施例は、その範囲を制限することなく本発明を説明する。

#### 【実施例】

#### 【0020】

(医薬製剤の例)

##### A) 錠剤

##### 1 錠剤当たり

フリバンセリン塩酸塩	100 mg
ラクトース	240 mg
コーンスターチ	340 mg
ポリビニルピロリドン	45 mg
ステアリン酸マグネシウム	15 mg
	<hr/>
	740 mg

細かく砕いた活性物質、ラクトース及びコーンスターチの一部と一緒に混合した。混合物を篩にかけ、次いでポリビニルピロリドン水溶液で湿らせ、練って、湿式造粒し、乾燥させた。粒状物、残りのコーンスターチ及びステアリン酸マグネシウムを篩にかけ、一緒に混合した。混合物を圧縮して適した形状及びサイズの錠剤を生成した。

#### 【0021】

##### B) 錠剤

##### 1 錠剤当たり

50

フリバンセリン塩酸塩	80 mg
コーンスターチ	190 mg
ラクトース	55 mg
微結晶性セルロース	35 mg
ポリビニルピロリドン	15 mg
デンプングリコール酸ナトリウム	23 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
	<hr/> 400 mg

細かく砕いた活性物質、コーンスターチの一部、ラクトース、微結晶性セルロース及びポリビニルピロリドンと一緒に混合し、混合物を篩にかけ、残りのコーンスターチ及び水とともに処理して粒状物を形成し、乾燥させて篩にかけた。デンプングリコール酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、混合物を圧縮して適したサイズの錠剤を生成した。 10

#### 【0022】

##### C) 被覆錠剤

###### 1 被覆錠剤当たり

フリバンセリン塩酸塩	5 mg
コーンスターチ	41.5 mg
ラクトース	30 mg
ポリビニルピロリドン	3 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
	<hr/> 80 mg

20

活性物質、コーンスターチ、ラクトース及びポリビニルピロリドンを十分に混合し、水で湿らせた。湿った塊を1mmメッシュサイズの篩に通し、約45℃で乾燥させ、粒状物を次いで同じ篩に通した。ステアリン酸マグネシウムを混合した後、6mmの直径を有する凸状の錠剤コアを錠剤作製機で圧縮した。こうして生成した錠剤コアを、糖及びタルクから本質的になる被膜で公知の方法で被覆した。得られた被覆錠剤をワックスで磨いた。 30

#### 【0023】

##### D) カプセル剤

###### 1 カプセル当たり

フリバンセリン塩酸塩	150 mg
コーンスターチ	268.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg
	<hr/> 420 mg

活性物質及びコーンスターチを混合し、水で湿らせた。湿った塊を篩にかけ、乾燥させた。乾燥粒状物を篩にかけ、ステアリン酸マグネシウムと混合した。得られた混合物をサイズ1硬質ゼラチンカプセルに詰めた。 40

#### 【0024】

##### E) アンプル液

フリバンセリン塩酸塩	50 mg
塩化ナトリウム	50 mg
注射用水	5 ml

活性物質をそれ自身のpHで（又はpH 5.5～6.5であってもよい）水に溶解し、塩化ナト 50

リウムを加えて等張性にした。得られた溶液を濾過して発熱物質を除き、濾液を無菌条件下でアンプルに移し、次いで殺菌し、融解により密封した。

# 【 0 0 2 5 】

## F ) 坐 剤

フリバンセリン塩酸塩	50 mg
固形脂肪	1650 mg
	1700 mg

固形脂肪を融解させた。40 で、砕いた活性物質を均一に分散させた。38 に冷却し、少し冷した坐剤モールドに流した。

# 【 0 0 2 6 】

本発明の特に好ましい実施態様では、フリバンセリンは特定のフィルム被覆錠剤の形態で投与される。これらの好ましい製剤の例は以下に列記される。以下に列記したフィルム被覆錠剤は、技術的に知られている手順に従って製造できる (W003/097058参照)。

# 【 0 0 2 7 】

## G ) フィルム被覆錠剤

### コア

成分	mg/錠剤
フリバンセリン	25.000
ラクトース一水和物	71.720
微結晶性セルロース	23.905
HPMC (Methocel E5)	1.250
カルボキシメチルセルロースナトリウム	2.500
ステアリン酸マグネシウム	0.625

### 被覆

成分	mg/錠剤
HPMC (Methocel E5)	1.440
ポリエチレングリコール 6000	0.420
二酸化チタン	0.600
タルク	0.514
赤色酸化鉄 (Iron oxide red)	0.026

合計フィルム被覆錠剤	128.000
------------	---------

# 【 0 0 2 8 】

## H ) フィルム被覆錠剤

### コア

成分	mg/錠剤
フリバンセリン	50.000
ラクトース一水和物	143.440
微結晶性セルロース	47.810
HPMC (例えば、Pharmacoat 606)	2.500
カルボキシメチルセルロースナトリウム	5.000
ステアリン酸マグネシウム	1.250

### 被覆

成分	mg/錠剤
HPMC (例えば、Pharmacoat 606)	2.400
ポリエチレングリコール 6000	0.700
二酸化チタン	1.000
タルク	0.857
赤色酸化鉄 (Iron oxide red)	0.043

合計フィルム被覆錠剤	255.000
------------	---------

10

## 【 0 0 2 9 】

## I ) フィルム被覆錠剤

## コア

成分	mg/錠剤
フリバンセリン	100.000
ラクトース水和物	171.080
微結晶性セルロース	57.020
HPMC (例えば、Methocel E5)	3.400
カルボキシメチルセルロースナトリウム	6.800
ステアリン酸マグネシウム	1.700

20

## 被覆

成分	mg/錠剤
HPMC (例えば、Methocel E5)	3.360
ポリエチレングリコール 6000	0.980
二酸化チタン	1.400
タルク	1.200
赤色酸化鉄 (Iron oxide red)	0.060

30

合計フィルム被覆錠剤	347.000
------------	---------

## 【 0 0 3 0 】

## J ) フィルム被覆錠剤

## コア

成分	mg/錠剤
フリバンセリン	2.000
無水リン酸水素カルシウム	61.010
微結晶性セルロース	61.010
HPMC (Methocel E5)	1.950
カルボキシメチルセルロースナトリウム	2.600
コロイド状二酸化ケイ素	0.650
ステアリン酸マグネシウム	0.780

40

## 被覆

成分	mg/錠剤
HPMC (Methocel E5)	1.440
ポリエチレングリコール 6000	0.420
二酸化チタン	0.600
タルク	0.514
赤色酸化鉄 (Iron oxide red)	0.026

合計フィルム被覆錠剤	133.000
------------	---------

10

## 【 0 0 3 1 】

## K ) フィルム被覆錠剤

## コア

成分	mg/錠剤
フリバンセリン	100.000
無水リン酸水素カルシウム	69.750
微結晶性セルロース	69.750
HPMC (例えば、Methocel E5)	2.750
カルボキシメチルセルロースナトリウム	5.000
コロイド状二酸化ケイ素	1.250
ステアリン酸マグネシウム	1.500

20

## 被覆

成分	mg/錠剤
HPMC (例えば、Methocel E5)	2.400
ポリエチレングリコール 6000	0.700
二酸化チタン	1.043
タルク	0.857

30

合計フィルム被覆錠剤	255.000
------------	---------

## 【 0 0 3 2 】

## L ) フィルム被覆錠剤

## コア

成分	mg/錠剤
フリバンセリン	20.000
ラクトースー水和物	130.000
微結晶性セルロース	43.100
ヒドロキシプロピルセルロース (例えば、Klucel LF)	1.900
デンプングリコール酸ナトリウム	4.000
ステアリン酸マグネシウム	1.000

40

## 被覆

成分	mg/錠剤
HPMC (例えば、Methocel E5)	2.400
ポリエチレングリコール 6000	0.700
二酸化チタン	1.043
タルク	0.857

合計フィルム被覆錠剤	205.000
------------	---------

## 【 0 0 3 3 】

M )

コア

成分	mg/錠剤
フリバンセリン (遊離塩基)	50.000
オーリスタット	120.000
無水リン酸水素カルシウム	100.000
微結晶性セルロース	203.090
HPMC (Methocel E5)	6.615
クロスカルメロースナトリウム	8.820
ステアリン酸マグネシウム	2.250

被覆

成分	mg/錠剤
HPMC (Methocel E5)	4.320
ポリエチレングリコール 6000	1.260
二酸化チタン	1.800
タルク	1.542
赤色酸化鉄 (Iron oxide red)	0.078

合計フィルム被覆錠剤	499.775
------------	---------

## 【 0 0 3 4 】

N )

コア

成分	mg/錠剤
フリバンセリン (遊離塩基)	50.000
シブトラミン	10.000
ラクトース水和物	133.750
微結晶性セルロース	40.000
ヒドロキシプロピルセルロース	2.500
コーンスターチ	12.500
ステアリン酸マグネシウム	1.250

被覆

10

20

30

40

成分	mg/錠剤
HPMC（例えば、Pharmacoat 606）	2.400
ポリエチレングリコール 6000	0.700
二酸化チタン	1.000
タルク	0.857
赤色酸化鉄（Iron oxide red）	0.043

合計フィルム被覆錠剤	255.000
------------	---------

10

## 【 0 0 3 5 】

O )

コア

成分	mg/錠剤
フリバンセリン（遊離塩基）	50.000
フェンテルミン	30.000
ラクトース一水和物	143.490
微結晶性セルロース	47.810
HPMC（例えば、Pharmacoat 606）	2.500
カルボキシメチルセルロースナトリウム	5.000
マンニトール	60.000
コーンスターチ	36.500
ポビドン	1.000
コロイド状二酸化ケイ素	1.000
ステアリン酸マグネシウム	1.700

20

## 被覆

成分	mg/錠剤
HPMC（例えば、Methocel E5）	3.360
ポリエチレングリコール 6000	0.980
二酸化チタン	1.400
タルク	1.200
赤色酸化鉄（Iron oxide red）	0.060

30

合計フィルム被覆 2 層錠剤	386.000
----------------	---------

40

## 【 0 0 3 6 】

## 薬理実験：

飼料混合物による 0（コントロール）、100、200及び600mg/kg/日の投薬量でフリバンセリンを与えられた性別ごと及び群ごと（屋内集団）のラットの肥満群の治療におけるフリバンセリンの効果を試験した。試験化合物を飼料と混合して 3 % プレミックスを得た。このプレミックスを - 1 週に調製し、7 週間薬を与え、すべての群について活性物質/飼料混合物を調製するために使用した。毎日の平均飼料摂取量を用いて、研究の 1 週間前から活性物質/飼料濃度を計算した。活性物質/飼料混合物を毎週すべての用量群用について作製し、動物飼育室で暗がりの中で保管した。飼料中の試験物質の濃度、均一性及び安定性を、1 及び 4 週間後の再分析により 2 週間の研究の際に調べた。濃度及び均一性の別の

50

チェックは、13週目に行った。各動物の体重を測定し、予備試験の順応化期間を含めて週に1回週の同じ日の朝に記録した。

下記表は、上述の実験の結果を、治療開始時（-1週）及び薬投与6及び13週での絶対体重として示す（コントロールと比較した変化率を含む（カッコ内））。

【0037】

【表1】

雄の平均絶対体重(グラム及びコントロールに対する変化率)

薬投与週	投薬量 BMT 17 BS (mg/kg/日)			
	0 (コントロール)	100	200	600
-1	191.3	188.1 (-1.7)	189.3 (-1.0)	186.8 (-2.4)
6	368.2	340.9 (-7.4)↓	340.4 (-7.5)↓	284.8 (-22.7)↓
13	440.4	397.4 (-9.8)↓	400.9 (-9.0)↓	333.2 (-24.3)↓

10

↓: コントロールと比較して顕著に減少した ( $p < 0.05$ ; t-検定, 合併分散)

\*: n=10/ 群

【0038】

【表2】

雌の平均絶対体重(グラム及びコントロールに対する変化率)

薬投与週	投薬量 BMT 17 BS (mg/kg/日)			
	0 (コントロール)	100	200	600
-1	141.2	141.3 (+0.1)	142.2 (+0.7)	140.7 (-0.4)
6	229.1	213.6 (-6.8)↓	209.7 (-8.5)↓	196.0 (-14.4)↓
13	261.5	234.5 (-10.3)↓	234.9 (-10.2)↓	225.8 (-13.7)↓

20

↓: コントロールと比較して顕著に減少した ( $p < 0.05$ ; t-検定, 合併分散)

\*: n=10/ 群

【0039】

表1及び2から、雄及び雌の体重増加は、ほとんどすべての薬投与週で顕著に減少したと言える。研究の終りに、コントロールと比較した差は、100、200及び600mg/kg/日で、それぞれ雄で10%、9%及び24%であり、雌で10%、10%及び14%であった。

30

この薬理データは、肥満症の治療においてフリバンセリンの効果の証拠を与え、体重減少を促進、増大又は容易にするための、及び体重増加を抑制又は予防するための薬剤の調製のために使用できる。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/064825

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/496 A61K31/365 A61K31/137 A61K31/34 A61P3/04

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)

A61K

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, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CREMERS.B. & BÖHM, M.: "Non erectile dysfunction application of sildenafil" HERZ, vol. 28, no. 4, 2003, pages 325-333, XP002404204 page 329 - page 331	8,10
P,X	WO 2005/102342 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [US]; BOEHR) 3 November 2005 (2005-11-03) example 1	8,10
A	EP 1 256 343 A1 (BECK JUERGEN K DR [DE]) 13 November 2002 (2002-11-13) claims	1-18
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

24 October 2006

Date of mailing of the International search report

17/11/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5816 Patentplan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Venturini, Francesca

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/064825

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2006/019715 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [US]; PYKE ROBERT [US]) 23 February 2006 (2006-02-23) claims -----	1-18

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/064825

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005102342 A	03-11-2005	AR 048705 A1	17-05-2006
EP 1256343 A1	13-11-2002	AT 332138 T	15-07-2006
		CA 2444062 A1	21-11-2002
		WO 02092088 A2	21-11-2002
		JP 2004529175 T	24-09-2004
		US 2004180904 A1	16-09-2004
WO 2006019715 A	23-02-2006	NONE	

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード ( 参考 )
A 6 1 P 9/12 (2006.01)		A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)		A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 9/10 1 0 1	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 P 19/02	
A 6 1 K 31/137 (2006.01)		A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/357 (2006.01)		A 6 1 K 31/137	
		A 6 1 K 31/357	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,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,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,L C,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 チェチ アンジェロ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ シューゲレシュトラッセ 2 0

(72)発明者 シンドラー マルクス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ボニファッツ ローハー ヴェーク 6

F ターム ( 参考 ) 4C084 AA02 AA17 MA02 NA14 ZA361 ZA451 ZA701 ZA961 ZC331 ZC351

4C086 AA01 AA02 BC50 CA01 GA06 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA36

ZA45 ZA70 ZA96 ZC33 ZC35

4C206 AA01 AA02 FA08 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA45 ZA70 ZA96

ZC33 ZC35