

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01813947.7

[51] Int. Cl.

A61K 31/337 (2006.01)

A61P 1/14 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 7 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1323661C

[22] 申请日 2001.7.28 [21] 申请号 01813947.7

[30] 优先权

[32] 2000. 8. 9 [33] EP [31] 00117088.5

[86] 国际申请 PCT/EP2001/008776 2001.7.28

[87] 国际公布 WO2002/011719 英 2002.2.14

[85] 进入国家阶段日期 2003.2.9

[73] 专利权人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 克里斯蒂娜·费勒 迈克尔·弗里德

汉斯·伦斯费尔德 托马斯·拉德什

[56] 参考文献

US4598089 1986.7.1

审查员 王 炎

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公  
司

代理人 柳春琦

权利要求书 1 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

脂酶抑制剂的用途

[57] 摘要

本发明涉及脂酶抑制剂例如奥利斯特用于制备药物的用途，所述药物用于治疗、减轻或预防功能性消化不良症，例如在摄取少量或大量食物，特别是含脂肪或富含脂肪的食物之后的胃部饱满、恶心、膨胀的程度，并涉及由此制备的药物。

1. 奥利斯特在制备用于治疗、减轻或预防功能性消化不良症的药物的用途。

2. 根据权利要求 1 的用途，其中治疗、减轻或预防功能性消化不良症包括进食之后减轻饱满、恶心、膨胀和胃痛的程度。

3. 根据权利要求 2 的用途，其中的进食是摄取丰富的和/或富含脂肪的膳食或富含脂肪的食品。

4. 根据权利要求 1 的用途，其中药物是口服制剂。

## 脂酶抑制剂的用途

本发明涉及脂酶抑制剂例如奥利斯特 (orlistat) 用于制备药物的用途, 所述药物用于治疗、减轻或预防功能性消化不良症, 例如在摄取少量或大量食物, 特别是含脂肪或富含脂肪的食物之后的胃部饱满、恶心、膨胀的程度, 并涉及由此制备的药物。

功能性消化不良是一种在摄取少量或大量食物, 特别是在摄取含脂肪或富含脂肪的食物之后, 特征为胃部饱和、恶心、膨胀、胃痛等感觉的病症。大量的人在经受这种病症的折磨, 不断地或者更经常地对富含脂肪的食物或富含脂肪的食物类别作出反应。

在小肠内腔中油脂的到达通常会引起胃松弛, 调制相发动机的活性, 及胰胆汁的分泌。但是, 在患有功能性消化不良症的病人体内, 油脂通常会激发餐后的症状。胃和胰腺脂肪酶在肠腔将甘油三酯水解为游离脂肪酸, 其可对在消化不良症状中所涉及的脑中枢起作用。

令人惊奇地, 在功能性消化不良的临床模型中已发现, 当口服时, 脂酶抑制剂, 优选奥利斯特在治疗、减轻和预防功能性消化不良症中是有用的。根据本发明, 抑制脂肪的消化力可降低餐后消化不良症状的程度。

奥利斯特, 一种胃肠脂酶抑制剂, 也称作 XENCIAL<sup>®</sup>, 是一种可用于控制或者预防肥胖和高脂血症的已知化合物。见 1986 年 7 月 1 日发布的美国专利 No. 4,598,089, 其中还公开了制作奥利斯特的方法, 和美国专利 No. 6,004,996, 其中公开了合适的药物组合物。更合适的药物组合物公开于例如国际专利申请 WO 00/09122, WO 00/09123, WO01/19340 和 WO01/19378 中。

在消化不良的临床模型中, 向注入到十二指肠中的脂肪乳液中加入脂酶抑制剂, 如奥利斯特(THL, 四氢一制胰脂菌素 (tetrahydrolipstatin)) 可降低胃饱和及灵敏性、恶心及膨胀的程度, 即, 由膨胀的气囊所表现

的胃胀。该发现非常重要，因为大量的患有不明原因的消化不良症状的病人报道说，它们的症状通常是在摄取含有脂肪的食物之后出现的；根据本发明，通过中断肠内油脂消化的第一步，这些胃肠症状可被有效地减轻。因此，本发明对于治疗患有与脂肪不耐性有关的消化不良症的患者亚群具有重要的临床意义，其意义在于脂肪消化力的部分抑制可以是一种减轻他们的症状的有效措施。总之，我们的数据表明，为了抑制餐后的症状，抑制脂肪的消化力是重要的。

术语“脂酶抑制剂”涉及这样一些化合物，这些化合物能够抑制脂肪酶如胃和胰脂肪酶的作用。例如，在美国专利 No.4,598,089 中描述的奥利斯特和一制胰脂菌素是有效的脂酶抑制剂。一制胰脂菌素是微生物来源的天然产物，奥利斯特是一制胰脂菌素氢化作用的结果。其他的脂酶抑制剂包括一类通常被称为盘可利辛（panclitics）的化合物。盘可利辛是奥利斯特的类似物(Mutoh 等, J. Antibiot., 47(12): 1369-1375(1994))。术语“脂酶抑制剂”也指合成的脂酶抑制剂，例如在国际专利申请 WO99/34786 (Geltex 药品公司)中公开的。这些聚合物的特征是它们被一个或者多个抑制脂肪酶的基团所取代。术语“脂酶抑制剂”同样包括这些化合物的药用盐。另外，术语“脂酶抑制剂”还指 2-氧-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮，其已经被描述于国际专利申请 WO00/40569 (Alizyme Therapeutics Ltd.) 中，例如 2-癸基氧-6-甲基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮，6-甲基-2-十四烷基氧-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮，和 2-六癸基氧-6-甲基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮。

奥利斯特是一种可用于控制或者预防肥胖和高脂血症的已知化合物。见 1986 年 7 月 1 日发布的美国专利 No. 4,598,089，其中还公开了制备奥利斯特的方法，和美国专利 No. 6,004,996，其中公开了合适的药物组合物。更合适的药物组合物公开于例如国际专利申请 WO 00/09122，WO 00/09123，WO01/19340 和 WO01/19378 中。

制备奥利斯特的其它的方法公开在欧洲专利申请公开 Nos.185,359, 189,577, 443,449 和 524,495 中。

在一个优选实施方案中，本发明涉及脂酶抑制剂用于制备药物的用途，所述药物用于治疗、减轻或预防功能性消化不良症。特别地，本发

明涉及上述的用途，其中治疗、减轻或预防功能性消化不良症包括在摄食过程中或之后减轻胃饱和、恶心和膨胀的程度。优选地，其中的脂酶抑制剂是胃肠脂酶抑制剂。还优选，其中的进食是摄取丰富的和/或富含脂肪的膳食或富含脂肪的食品。还优选，其中药物是口服制剂。

在本发明的一个特别优选的实施方案中，脂酶抑制剂是奥利斯特。

本发明还涉及一种治疗、减轻或预防功能性消化不良症的方法，该方法包括给哺乳动物服用有效量的胃肠脂酶抑制剂。该方法包括减轻摄取富含脂肪的膳食或富含脂肪的食品后饱和、恶心、膨胀或胃痛的程度。该方法特别要求使用奥利斯特作为脂酶抑制剂。

优选地，口服给药脂酶抑制剂。

因此，本发明包括一种治疗或预防功能性消化不良症的口服药剂，其特征在于其含有有效量的脂酶抑制剂，优选奥利斯特。

脂酶抑制剂如奥利斯特优选被口服，每天服用 30-720mg，每天分 2-3 次服用，特别是在摄取富含脂肪的食品过程中。

优选每天将 60-360mg，最优选 360mg 的脂酶抑制剂，优选奥利斯特给受试者服用，优选每天分两次，更优选分 3 次服用。受试者可以是正常体重的、肥胖或者超重的人。通常，优选脂酶抑制剂与含脂肪的食物一起服用。再有，其它疾病例如肥胖和相关的危险因素，如高胆固醇血症和糖尿病等，如美国专利 No.4,598,089 和国际专利申请 WO98/34630 中公开的，可以被平行治疗。

奥利斯特可以常规的口服组合物形式给人体服用，所述的组合物形式有例如片剂，包衣片剂，硬或者软的明胶胶囊，乳剂或者悬浮液。可以用于片剂，包衣片剂，糖衣丸和硬明胶胶囊的载体的实例是乳糖，玉米淀粉或者其衍生物，滑石，硬脂酸，或者其盐等等。用于软明胶胶囊的合适的载体是例如植物油，蜡，脂肪，半固体和液体多元醇等等。此外，药物制剂可以含有防腐剂，增溶剂，稳定剂，湿润剂，乳化剂，甜味剂，着色剂，调味剂，用于改变渗透压的盐，缓冲液，涂层剂和抗氧化剂。它们还可以含有其它治疗学上有价值的物质。或者，脂酶抑制剂可以以硬明胶胶囊或咀嚼片剂的形式服用。这些制剂可以被方便地存在于单位剂型中，而且可以通过制药领域任何已知的方法制备（见上文）。优选地，脂酶抑制剂如奥利斯特，可以依据实施例中所示的配方来服用。

## 实施例

### 1. 材料和方法

脂酶抑制剂，特别是奥利斯特对消化不良症状的减轻作用示于测定功能性消化不良的临床模型中：在给 idiopathic 消化不良（胃胀）的临床模型的十二指肠中灌注脂肪乳液的过程中，奥利斯特在正常志愿者（没有胃肠疾病历史的健康受试者（8 名女性和 7 名男性），年龄 24-38 岁；正常体重（BMI (kg/m<sup>2</sup>): 女性: 21.9±0.4, 男性: 23.4±0.4)体内对消化不良症的减轻作用。

脂肪乳液（表 1）通过如以前所述的单腔鼻-十二指肠聚乙烯管进行十二指肠内灌输，同时胃部被扩张。通过目测类似物问卷评估胃肠感觉。

通过使空气通过胃管（OD: 3.5 mm, ID: 2.8 mm）来使胃部膨胀，所述胃管具有系到其顶远端的超细的、松弛的聚乙烯袋（容量：1100ml）。该管的近端通过三向分接头连接到胃部恒压器的测量及气囊口。

以双盲的、安慰剂控制的交叉给药方式，以随机方式彼此间隔至少一周。受试者以垂直状态舒适地坐着。首先，通过以 1 mmHg/min 的步骤增加胃内压力来确定最小扩张压力(MDP)。压力然后固定在 MDP 处，并且记录禁食状况直至不再观察到胃部容积的改变。MDP 为 8±1 mmHg，并且在研究期间不变。在 10 分钟（“基线”）后，开始以 11 ml/min 的速度进行脂肪乳液的十二指肠灌输，并且在研究期间一直持续。通过以 1 mmHg/min 的步骤增加袋内压力进行彼此隔 15 分钟的两次等压膨胀，同时监测相应的体积。

通过受试者按照目测类似物刻度(VAS)对饥恶、饱食、恶心、腹胀和压力的胃肠感觉进行分级。VAS 由 10cm 线构成，其中 0 cm 表示“没有感觉”，10cm 表示“曾经感受过的最强感觉”。在十二指肠灌输开始前及十二指肠灌输期间每 5 分钟立即对感觉进行分级。只要受试者报道不舒服，就立即停止膨胀过程，并且立刻从囊中除去空气。

表 1: 脂肪乳液的组成及脂肪小滴尺寸分布的中值

	LCT	LCT-奥利斯特
LCT	30.0 g	30.0 g
奥利斯特	-	240 mg
大豆卵磷脂	2.25 g	2.25 g
乙醇	1.75 g	1.75 g
0.9%盐水	116.0 g	116.0 g
MPS	10.5 $\mu$ m	8.5 $\mu$ m

LCT, 大豆油; MPS, 颗粒尺寸分布的中值。

用大豆油、大豆卵磷脂和或不和奥利斯特一起制备含有 20 % (w/w) 油的脂肪乳液 (表 1)。在加入油之前将大豆卵磷脂完全溶解在乙醇中, 并摇动以获得透明的溶液。然后加入等渗盐水, 使用均化器将得到的分散体在 39000rpm 转速下均化 3 x 1 分钟。在加入大豆卵磷脂之前, 奥利斯特完全溶解在乙醇中。在制备 1 小时之内使用该乳液。确定在乳液中分散的油滴的颗粒尺寸分布。发现乳液的颗粒尺寸维持不变并且没有乳油化的迹象。颗粒尺寸分布的中值列于表 1 中。

## 2. 数据分析

通过计算在基线记录 (10 分钟) 期间和在十二指肠灌输期间于 MDP 得到的平均体积之间的差别, 对在十二指肠灌输期间胃状况的改变进行定量化。

在膨胀过程中, 通过对在每个加压步骤的最后 20 秒的过程中得到的体积读数进行平均, 计算出在连续加压步骤过程中的胃内体积。然后使用这些数据构造压力-体积曲线。通过比较曲线下的面积(AUC)来评价胃膨胀过程中得到的曲线之间的任何差别。

通过 ANOVA (方差分析) 来分析数据, 如果得到统计学上显著的区别, 接着进行后期分析。数据用平均值 $\pm$  SEM 表示。p <0.05 的概率值被认为是统计学上显著的。

### 3. 十二指肠灌输期间的响应

油乳液的灌输明显增加了胃的基线体积( $p < 0.05$ )。奥利斯特的加入完全消除了灌输期间的体积改变( $p < 0.05$ )。

### 4. 胃膨胀期间的响应

含有奥利斯特的乳液与单独灌输脂肪相比，在胃膨胀期间( $p < 0.05$ )引起胃内体积的增加非常小（如用 AUC，在 MDP +4 mmHg 处的胃体积和 p-V 曲线的斜率所示的）（表 2）。

表 2 在胃膨胀期间和脂肪的十二指肠灌输期间的压力-体积关系

	LCT	LCT-奥利斯特
AUC (mmHg.ml)	1388± 75*	516± 54
在 MDP +4 mmHg 处的 体积(ml)	533± 25*	245± 25
斜率	94± 6*	52± 5

LCT: 大豆油。数据是平均值±SEM。显著差别：\*， $p < 0.05$ 。

增加胃内压力导致增加了饱满、膨胀、恶心和压力的评分，并降低了在所有十二指肠灌输期间的饥恶评分。这些变化在脂肪灌输期间是明显的（由压力-分数曲线的斜率，在 MDP +4 mmHg 处的分数及 AUC 显示）。LCT 的作用通过奥利斯特被明显降低了，表明为了诱导餐后的感觉和症状需要甘油三酯消化产品。

表 3: 在胃膨胀过程中表征症状的参数及脂肪乳液的十二指肠灌输

	LCT	LCT-奥利斯特
<u>AUC (mmHg.ml)</u>		
膨胀	7.1 ± 1.1*	3.5 ± 0.6
饱满	16.7 ± 1.1*	10.9 ± 1.0
饥恶	11.9 ± 1.3*	19.6 ± 1.4
恶心	10.5 ± 1.3*	1.8 ± 0.6
压力/疼痛	9.2 ± 1.3*	5.8 ± 0.8
<u>在 MDP +4 mmHg 处</u>		
<u>的分数</u>		
膨胀	2.8 ± 0.4*	1.3 ± 0.2
饱满	5.8 ± 0.4*	3.8 ± 0.3
饥恶	1.7 ± 0.3*	4.3 ± 0.4
恶心	4.5 ± 0.5*	0.9 ± 0.2
压力/疼痛	3.8 ± 0.4*	2.5 ± 0.3
<u>斜率 (1/mmHg)</u>		
膨胀	0.5 ± 0.1*	0.2 ± 0.0
饱满	0.8 ± 0.1*	0.5 ± 0.1
饥恶	-0.7 ± 0.1*	-0.3 ± 0.0
恶心	0.9 ± 0.1*	0.2 ± 0.0
压力/疼痛	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.1

LCT: 大豆油。数据为平均值± SEM。来自各奥利斯特条件下的显著差别\* , p < 0.05。

在十二指肠灌输期间, 在胃膨胀过程中的最大承受压力通过奥利斯特被明显增加 (p < 0.05)。

## 5. 药物组合物

### A)

成分	数量 mg/胶囊
奥利斯特	120.00
微晶纤维素(AVICEL PH-101)	93.60
淀粉羟乙酸钠 (PRIMOJEL)	7.20
月桂硫酸钠	7.20
聚乙烯吡咯烷酮 (聚乙烯吡咯烷酮(K-30))	12.00
净化水*	——
滑石	0.24
总计	240.24mg

\*在加工过程中去除

步骤:

- 1、在一个合适的混合器内混合奥利斯特，微晶纤维素，和淀粉羟乙酸钠。
- 2、用月桂硫酸钠和聚乙烯吡咯烷酮在净化水中的溶液制粒。
- 3、将颗粒通过挤压机，并且将压出物通过造球机 (spheronizer) 以形成小球。
- 4、将小球在 30° C 干燥
- 5、加入滑石并混合。
- 6、填入硬的明胶胶囊。

## B)

成分	数量 mg/胶囊
奥利斯特	60
微晶纤维素	46.8
淀粉羟乙酸钠	3.6
月桂硫酸钠	3.6
聚乙烯吡咯烷酮	6.0
净化水*	——
滑石	0.12
总计	120.12mg

\*在加工过程中去除

## 步骤:

- 1、 在一个合适的混合器内混合奥利斯特，微晶纤维素，和淀粉羟乙酸钠。
- 2、 用月桂硫酸钠和聚乙烯吡咯烷酮在净化水中的溶液制粒。
- 3、 将颗粒通过挤压机，并且将压出物通过造球机以形成小球。
- 4、 将小球在 30° C 干燥
- 5、 加入滑石并混合。
- 6、 填入硬的明胶胶囊。

C)

成分	数量	
	mg/胶囊	
奥利斯特	60	120
乳糖	40	80
微晶纤维素	60	120
月桂硫酸钠	5.7	11.4
淀粉羟乙酸钠	20	40
聚乙烯吡咯烷酮	10	20
净化水*	—	—
滑石	0.2	0.4
总计	195.9mg	391.8mg

\*在加工过程中去除

步骤:

- 1、 在一个合适的混合器内混合奥利斯特，乳糖，微晶纤维素，和淀粉羟乙酸钠。
- 2、 用月桂硫酸钠和聚乙烯吡咯烷酮在净化水中的溶液制粒。
- 3、 将颗粒通过挤压机，并且将压出物通过造球机以形成小球。
- 4、 将小球在 30° C 干燥。
- 5、 加入滑石并混合。
- 6、 填入硬的明胶胶囊。