

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/365

A61K 9/00 A61P 3/04



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99809507.9

[45] 授权公告日 2004 年 10 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1170534C

[22] 申请日 1999.8.2 [21] 申请号 99809507.9
[30] 优先权
[32] 1998. 8. 14 [33] EP [31] 98115311.7
[32] 1999. 5. 12 [33] EP [31] 99109516.7
[86] 国际申请 PCT/EP1999/005607 1999.8.2
[87] 国际公布 WO2000/009122 英 2000.2.24
[85] 进入国家阶段日期 2001.2.9
[71] 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 曼努埃拉·胡格
汉斯－彼得·梅尔基 马塞尔·迈耶
审查员 王晶晶

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公
司
代理人 李 悦

权利要求书 2 页 说明书 10 页

[54] 发明名称 含有脂酶抑制剂的药物组合物

[57] 摘要

含有胃肠道脂酶抑制剂、一种(或多种)添加剂和辅助赋形剂的口服药物组合物, 其中添加剂选自不易消化的、可发酵的、亲水性和/或水胶体性食物级增稠剂和乳化剂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

- 5 1. 含有胃肠道脂酶抑制剂、至少一种添加剂的药物组合物，其中所述添加剂选自水溶性多糖，乳化剂及其混合物，其中所述的组合物包括每重量份胃肠道脂酶抑制剂 1~300 重量份水溶性多糖，乳化剂及其混合物。
2. 按照权利要求 1 所述组合物，其中所述水溶性多糖选自甲基纤维素、黄原胶、车前子、卵叶车前子壳、卵叶车前子、刺梧桐胶或它们的混合物。
- 10 3. 按照权利要求 1 所述的组合物，其中所述添加剂是乳化剂。
4. 按照权利要求 3 所述的组合物，其中所述乳化剂是糖聚酯。
5. 按照权利要求 1 所述组合物，包括每重量份胃肠道脂酶抑制剂 3-
- 15 30 重量份水溶性多糖。
6. 按照权利要求 3 所述组合物，包括每重量份胃肠道脂酶抑制剂 3-30 重量份乳化剂。
7. 按照权利要求 1 所述的组合物，其中胃肠道脂酶抑制剂是奥利司他。
- 20 8. 按照权利要求 1 所述的组合物，是用于治疗肥胖的主要含有奥利司他作为活性组分和刺梧桐胶或黄原胶作为水溶性多糖的咀嚼片，其中剂量是 50~150 mg 奥利司他和每重量份奥利司他 3~30 重量份的刺梧桐胶或黄原胶。
9. 按照权利要求 8 所述的咀嚼片，其中剂量是约 60 mg 奥利司他和
- 25 约 1.5 g 刺梧桐胶或黄原胶。
10. 一种或多种选自水溶性多糖和乳化剂的化合物在制备用于治疗或预防服用胃肠道脂酶抑制剂如奥利司他后偶然发生的肛门油性泄漏症状的药物中的应用。
11. 按照权利要求 10 所述的在制备用于预防口服奥利司他后偶然发
- 30 生的肛门油性泄漏症状的药物中的应用，包括每顿含脂主餐口服 1~3 片

咀嚼片，每片剂量是 50~150 mg 奥利司他和每重量份奥利司他 3~30 重量份的刺梧桐胶或黄原胶。

12. 按照权利要求 11 所述的在制备用于预防口服奥利司他后偶然发生的肛门油性泄漏症状的药物中的应用，包括口服奥利司他和刺梧桐
5 胶，其剂量是每顿含脂主餐约 100 mg 奥利司他和约 2 g 刺梧桐胶或黄原胶。

5

含有脂酶抑制剂的药物组合物

本发明涉及含有胃肠道脂酶抑制剂、一种(或多种)添加剂和辅助赋形剂的口服药物组合物,其中添加剂选自不易消化的、可发酵的、亲水性和/或水胶体性食物级增稠剂和乳化剂。

10

胃肠道脂酶抑制剂的一个实例是 orlistat, 先前曾称之为四氢一制胰脂菌素或 THL。Orlistat 减少饮食中脂肪的吸收。其控制或预防肥胖和降血脂的应用在 4598089 号美国专利中作了描述。

15

油从肛门漏出(油性污染)是偶然能够在用脂酶抑制剂治疗的患者观察到的副作用。该现象反映出在低位大肠处一些未吸收的饮食脂肪与大量不吸收性固体发生了物理分离。此物理分离及由此引发的油泄漏可以用本发明药物组合物来预防。

20

美国专利 5447953 已经证实: 脂酶抑制剂与大量水溶性粗纤维联合, 可以增加对脂肪吸收的抑制作用。此协同作用可能归因于水溶性纤维成分加速食物的胃肠道转运。结果, 缩短了用于脂肪消化的时间, 以及降低了脂酶活性从而增强了对脂肪吸收的抑制作用。

25

令人惊奇的是, 已经发现: 当脂酶抑制剂如 orlistat 与小量的一种或多种不易消化的、不易可发酵的亲水性和/或水胶体食物级增稠剂和/或乳化剂联合给药时, 可以减少或预防不吸收油与粪便的分离以及由此引发的油性泄漏。

本发明也涉及不易消化的、不易发酵的亲水和/或水胶体性食物级增稠剂和/或乳化剂与脂酶抑制剂(如 orlistat)同时、分开或者按时间顺序间隔应用在治疗肥胖和高脂血症中的用途。

30

本发明还涉及上述增稠剂和/或乳化剂在治疗或预防服用脂酶抑制剂如 orlistat 后或者在摄入含有不易吸收性或不-吸收性脂或油或不消化性油脂物质的食物后出现的肛门油性泄漏症状中的用途。

可用于本发明的其它脂酶抑制剂的实例是一制胰脂菌素、panclitics、橙皮甙、抑脂酶免疫酮、抑酯酶素及其衍生物，以及缬基内酯。

可以使用的增稠剂是水溶性天然、合成或半合成多糖，如甲基纤维素、黄原胶、车前子、卵叶车前子壳、卵叶车前子 (plantago ovata seed)、刺梧桐胶和这些化合物的混合物。

甲基纤维素是纤维素的甲基酯。它缓慢溶于水，形成粘的胶体溶液。

黄原胶是生物合成的水胶体性高分子量外多糖，用野生黄单胞杆菌属的纯培养发酵物而制备的。它含有 D-葡萄糖、D-甘露糖和 D-葡萄糖醛酸作为主要的己糖单元并被制备成钠、钾或钙盐形式。

车前子皮、子包衣是水溶性纤维的来源。它包括含有内胚乳壁的纤维素和含有小的干成熟子表皮的胶浆。与水接触，形成无色透明的胶浆。

卵叶车前子壳是欧车前亲水性粘胶(mucilloid)。它包括车前属如 Pl. 欧车前的表皮和塌陷的邻接层。与水接触后，迅速膨胀形成稠的胶浆。

Plantago ovata seeds(子壳和子包衣)是可溶性纤维的来源。它包括含有内胚乳壁的纤维素和含有小的干成熟子的表皮的胶浆。与水接触，形成无色透明的胶浆。

刺梧桐胶是来自梧桐属(Sterculia species)的水胶体性渗出物或者胶。与水接触，形成均质粘性凝胶状物质。

这些类型的增稠剂的实例包含在 OTC 产品和/或食物添加剂中，例如：

METHOCEL A4M, Dow 化学公司高粘度甲基纤维素的商标，

KELTROL TF, 默克和 Rahway NJ 公司黄原胶的商标，

MUCILAR; 车前子(psyllii seminis testa), Spirig AG 的产品, CH-4622 Egerkingen,

METAMUCIL, 卵叶车前子壳(卵叶车前子壳粉), Procter & Gamble 的产品, CH-1211 Geneve 2,

AGIOCUR, 卵叶车前子, Madaus AG 的产品, D-5000 Köln 91,

NORMACOL MITE, 英国 Norgine 有限公司刺梧桐胶的商标，

POLY-KARAYA, Delalande 刺梧桐胶的商标, CH-1701 Fribourg.

增稠剂的另一个实例是 FIBERCON(polycarbophil), 是美国 Cyanamid 公司 Pearl River NY, Lederle 实验部有关合成的松弛交联的多糖类亲水树脂的商标。

可用于本发明组合物的乳化剂是, 糖聚酯如 Ryoto 糖酯, 例如 Ryoto 糖酯 S-170。Ryoto 糖酯是 Mitsubishi-Kasi 食品公司, Chuo-Ku, 东京 104 为蔗糖脂肪酸酯起的商品名。Ryoto 糖酯 S-170 含有蔗糖硬脂酸聚酯。

用于本发明药物组合物的赋形剂的实例是粘合剂、稀释剂和润滑剂, 如 AVICEL、聚乙烯吡咯烷酮(聚乙烯吡咯酮)、滑石粉、硬脂酸和延胡索酸硬脂酸钠; 甜味剂, 如山梨醇、葡萄糖、蔗糖、糖精钠盐和环磺酸钠; 调味剂, 如西番莲果、香橡和梨莓树; 鲜味剂, 如柠檬酸、柠檬酸一钠、氯化钠和硫酸奎宁; 泡腾剂, 如碳酸氢盐和酒石酸; 崩解剂, 如羟乙酸淀粉钠; 抗微生物剂, 如对-羟基苯甲酸甲基或丙基酯; 去污剂, 如十二烷基磺酸钠, 和着色剂, 如 β -胡萝卜素。

AVICEL 主要包括微晶纤维素。可购自 FMC 公司, 药学部, Market Street 1735 号, 费城, PA 19103, 如 AVICEL RC-591 或 CL-611, 它们是微晶纤维素(约 92%)和羧甲基纤维素钠(约 8%)的混合物, AVICEL PH 101 或 PH 105, 分别是平均粒径为 50 或 20 μ 的微晶纤维素; AVICEL CE-15 是微晶纤维素和瓜尔胶的混合物。

如前面所指出的那样, 本发明药物组合物可以减轻或预防在用脂酶抑制剂如 orlistat 治疗的患者偶然能观察到的油性泄漏。用下面的体内试验来证明这一作用。

用持续高脂肪饮食的大鼠作为实验模型。饲料掺入 orlistat 抑制脂肪吸收来引发液体油自肛门泄漏。然而, 泄漏油的量不易测定。由于食粪癖和频繁的梳理皮毛活动, 大鼠把油涂抹到其大部分的皮毛上。而且, 该梳理皮毛不成功的强制状况引发动物的兴奋。油腻皮毛的面积与未吸收脂肪的量成正比, 并且可以用选自前述定义的食物添加剂的饲料混合物来降低。然而, 由于照顾到用于添加剂对照评定的动物, 因此, 使用替代参数对油性泄漏的效果进行评定。进食含有 orlistat 的饲料后, 排泄前, 未吸收脂暂时贮存在大鼠的盲肠中。脂的存在形式是: 部分呈漂浮的液体油, 部分与不吸收固体结合。可以揭示食物添加剂对盲肠中

的固相中结合的和分离的未吸收液体油的影响的检验研究，是预测接下来的油性泄漏的相应降低效果的可信性替代参数。

使用的高脂基础饲料，按重量计，含有 56%凝乳酶食物、12%葡萄糖和 32%的橄榄油。食物添加剂按 3 个等级添加，以重量计，分别占饲料成分的 12.4、4.5 和 1.2%。对照饲料用相应量的淀粉补充。所有的饲料均是用水润湿到相同的便于动物接受的稠度。给组 6-7 雌性大鼠(体重：120-140 g) 分配各自的饲料。适应饮食 1 周后，大鼠禁食 24 小时，在接下来的试验日供应的饲料是单次膳食（基础饲料：4.25 g，添加剂或淀粉 0.6、0.2 和 0.05g）。为了完全阻断油的吸收从而产生定量的未吸收脂，于是把大剂量的 orlistat (45 mg)溶解在饲料的橄榄油组分(1.5 ml)中。喂食后 3 小时杀死动物。在此时间点，盲肠中存有最大量的进食的油组分。为测定盲肠中结合和游离油的相对量，将盲肠的内容物离心(2000 转, 30 分钟)，并且通过溶剂萃取定量测定油/水液体成分与固相的重量。

在第一试验系列测定的食物添加剂是甲基纤维素(MC)、Ryoto 糖酯 S-170(RS)和黄原胶(XG)。盲肠中液相和固相的脂含量用占膳食所供油量的百分比来表示。喂食添加剂的试验组的平均值,与对照(用相应重量的淀粉代替增稠剂或乳化添加剂)相比，结果示于下表中。使用学生 t-检验对添加剂的作用进行统计学分析: n.s = $p > 0.05$, * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$ 。

盲肠中脂成分占所供油量的%:

添加剂	油相	固相
MC 0.05 g	24.8 ^{n.s.}	16.8 *
ST 0.05 g	25.4	13.4
MC 0.20 g	17.0 **	29.2 ***
ST 0.20 g	24.6	13.2
MC 0.60 g	5.0 ***	32.9 ***
ST 0.60 g	37.9	9.6
RS 0.05 g	18.3 ^{n.s.}	13.6 *
ST 0.05 g	23.6	9.0
RS 0.20 g	22.4 ^{n.s.}	23.3 ***
ST 0.20 g	24.2	11.0
RS 0.60 g	3.1 ***	37.1 ***
ST 0.60 g	15.8	11.9
XG 0.05 g	12.7 ***	20.3 ***
ST 0.05 g	23.6	9.0
XG 0.20 g	1.1 ***	23.2 ***
ST 0.20 g	24.2	11.0
XG 0.60 g	0.7 ***	18.9 ***
ST 0.60 g	23.6	10.9

如前所述，为试验膳食提供的 0.6、0.2 和 0.05 g 食物添加剂相当于在不含水饲料组分中占 12.4、4.5 和 1.2 重量%。

结果清楚地显示：与喂食相应量淀粉的对照动物相比，用 orlistat 与本发明添加剂联合喂食的动物，在盲肠中从固相分离出的未吸收脂部分显著增加(和液体油减少)。因而，添加剂有效减少或预防液体油的肛门泄漏。

使用同样的试验程序，在第二试验系列对含有本发明添加剂以及水不溶性粗纤维的数种 OTC 产品进行了测定。为了确保产品的相对可比性，也考虑到了产品的活性添加剂或纤维的可变含量。由此，选定添加到饲料中的每种产品的量以使得所有试验膳食含有相同量的活性添加剂或纤维(0.2g, 4.5%重量)。试验结果见下表：

盲肠中脂含量占所供油量的%：

OTC 产品	固相
AGIOCUR 0.30 g	20 ***
FIBERCON 0.35 g	18 ***
淀粉对照 0.20 g	12
NORMACOL MITE 0.32 g	19 **
METAMUCIL 0.41 g	17 **
淀粉对照 0.20 g	13
POLY-KARAYA 0.50 g	20 ***
小麦麸 0.42 g	15 n.s.
燕麦麸 1.60 g	11 n.s.
淀粉对照 0.20 g	12

如上所述，表中列出的 OTC 产品的重量相当于 0.2 g 活性增稠剂或乳化添加剂或水-不溶性纤维的量。

数据表示盲肠结合的和分离的油，证明 OTC 化合物 AGIOCUR、FIBERCON、METAMUCIL、NORMACOL MITE 和 POLY-KARAYA 有

效预防肛门油性泄漏。而且,结果也表明本发明添加剂的卓越性,例证是 POLY-KARAYA 较粗的水不溶性纤维如燕麦麸和小麦麸(无显著作用)的作用显著,此点已经在美国专利 5447953 中提出用于增强对脂吸收的抑制作用。

- 5 本发明组合物的通常配比是:每一重量份 orlistat 或另一种脂酶抑制剂,1~300、优选为 3~30 重量份的乳化剂或增稠剂。更通常是:每一重量份脂酶抑制剂,1~500、优选 3~200 重量份的辅助添加剂。

本发明组合物可以是片剂、胶囊或液体制剂,它们也可以是用粉、散剂、小丸、标准或泡腾片重新配制的制剂。还可以配制成咀嚼片或糖
10 锭。此外,组合物也可掺入到食物配制品中,如薄酥饼或饼干。

本发明组合物还可以是含有脂酶抑制剂(如 orlistat)和一种或多种前面曾提到的增稠剂和乳化剂的市售包装盒形式,并随盒装有说明在治疗肥胖或高脂血症时同时、分开或按时间顺序间隔应用的说明书。

- 为了治疗或预防肥胖或高脂血症,含有 50~500 mg orlistat 或另一种
15 脂酶抑制剂和 150 mg~15 g 乳化剂或增稠剂的本发明组合物可每日口服给药 1 次、2 次或 3 次。

用于治疗肥胖的本发明的优选组合物是主要含有 orlistat 作为活性成分和刺梧桐胶为增稠剂的咀嚼片,其剂量是:50~150 mg orlistat 和每重量份 orlistat 3~30 重量份的刺梧桐胶或黄原胶,最优选剂量是约 60 mg
20 orlistat 和约 1.5 g 刺梧桐胶或黄原胶。

预防口服 orlistat 后偶然发生的肛门油性泄漏症状的方法包括:每顿含脂主餐口服 1~3 片咀嚼片,每片剂量是 50~150 mg orlistat 和每重量份 orlistat 3~30 重量份刺梧桐胶或黄原胶。优选地,该方法包括每顿含脂主餐要口服 orlistat 和刺梧桐胶或黄原胶,其剂量是约 100 mg orlistat 和约
25 2 g 的刺梧桐胶或黄原胶。

下面的非限定性实施例描述用自身已知方法可以制备的药物制剂:

实施例 1

用于重新配制的粉

黄原胶	1.20 g
山梨醇	9.91 g
AVICEL CL 611	1.20 g
β -胡萝卜素 1% CWS	0.06 g
柠檬酸	0.10 g
对-羟苯甲酸甲基酯	0.15 g
对-羟苯甲酸丙基酯	0.03 g
调味剂(西番莲果)	0.13 g
AVICEL PH 105	4.00 g
柠檬酸一钠	1.00 g
糖精盐	<u>0.10 g</u>
总量	18.00 g

向上述粉中加入自来水到约 50 ml 即可得到口服悬浮液。

5

实施例 2

咀嚼片:

Orlistat	0.060 g
刺梧桐胶	1.500 g
聚乙烯吡咯烷酮	0.750 g
山梨醇	0.970 g
AVICEL CE-15	1.000 g
滑石粉	0.480 g
硬脂酸(精细粉)	0.240 g
总量	5.000 g

把指定量的 orlistat、刺梧桐胶、聚乙烯吡咯烷酮、山梨醇和 AVICEL CE 15 混合并过筛。滑石粉和硬脂酸过筛后与前面得到的混合物进行混合。然后，将混合物料压制成直径 2 cm 重 5 g 的咀嚼片。

5

实施例 3

含有乳化剂的丸剂：

1. orlistat 小丸：

精细碾磨的 orlistat	120 mg
微晶纤维素	93.6 mg
淀粉羟乙酸钠	7.2 mg
十二烷基磺酸钠	7.2 mg
聚乙烯吡咯酮	12 mg
总量	240 mg

按以下步骤提供 4 kg 一批的小丸：

十二烷基磺酸钠(120 g)和聚乙烯吡咯酮(200 g)溶于适量水中。溶液冷却至 10-15℃→A。Orlistat (2000 g)、微晶纤维素(1560 g)和淀粉羟乙酸钠(120 g)预混合→B。

把 A 溶液加入到预混合的 B 中，并进行揉合。把产生的物料挤出成意大利面条状。以 700 rpm 转速使该挤出物球状化。把得到的圆柱形湿丸在液体干燥床上干燥，然后过筛。收集 0.5-1.25 mm 大小的部分作为 orlistat 丸，盛装到密闭容器中。

2. 乳化剂部分

Ryoto 糖酯 S-170	600 mg
微晶纤维素	312 mg
淀粉羟乙酸钠	15 mg
聚乙烯吡咯酮	15 mg
滑石粉	18 mg
总量	960mg

按下述过程可以提供 16 kg 一批的小丸：

将糖酯(10 kg)加热到 60℃进行液化。加入微晶纤维素(5.2 kg)、淀粉羟乙酸钠(0.4 kg)和聚乙烯吡咯酮(0.4 kg)。冷却到室温后揉合混合物，
5 然后挤压通过具有名义目径 0.7 mm 的板。将脂性挤出物切成长度 1 mm 的段，在混合机中用滑石粉将得到的丸块撒上粉。

Orlistat 丸(2.4 kg)与乳化剂丸(9.6 kg)混合。把混合物填充到填充重量 1.2 g 的小药囊中，每粒小药囊相当于 120 mg orlistat 和 600 mg 糖酯。