

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4261337号
(P4261337)

(45) 発行日 平成21年4月30日 (2009. 4. 30)

(24) 登録日 平成21年2月20日 (2009. 2. 20)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/337	(2006. 01)	A 6 1 K 31/337
A 6 1 K 47/14	(2006. 01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/10	(2006. 01)	A 6 1 K 47/10
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

請求項の数 20 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-501451 (P2003-501451)
 (86) (22) 出願日 平成14年5月29日 (2002. 5. 29)
 (65) 公表番号 特表2004-532271 (P2004-532271A)
 (43) 公表日 平成16年10月21日 (2004. 10. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/005889
 (87) 国際公開番号 W02002/098412
 (87) 国際公開日 平成14年12月12日 (2002. 12. 12)
 審査請求日 平成16年2月6日 (2004. 2. 6)
 (31) 優先権主張番号 01113793.2
 (32) 優先日 平成13年6月6日 (2001. 6. 6)
 (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
 (72) 発明者 メーデル, カルステン
 ドイツ国、79106 フライブルク、ク
 ララシュトラッセ 67

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リパーゼ阻害剤とシヨ糖脂肪酸エステルとを含む医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

37 以上の融点を有するリパーゼ阻害剤と、モノ-エステルであるシヨ糖脂肪酸エステルと、場合により、薬学的に許容される一種類以上の賦形剤とを含む医薬組成物であって、リパーゼ阻害剤がオルリスタットであり、シヨ糖脂肪酸エステルが、シヨ糖ラウリン酸エステル、シヨ糖ミリスチン酸エステル、シヨ糖パルミチン酸エステル、シヨ糖ステアリン酸エステル、シヨ糖アラキドン酸エステルおよびシヨ糖ペハン酸エステルからなる群から選ばれ、リパーゼ阻害剤 1 mgあたり 0 . 1 ~ 2 mgのシヨ糖脂肪酸エステルを含む医薬組成物。

【請求項 2】

リパーゼ阻害剤 1 mgあたり 0 . 15 ~ 1 mgのシヨ糖脂肪酸エステルを含む、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

シヨ糖脂肪酸エステルが、シヨ糖ラウリン酸エステル、シヨ糖ミリスチン酸エステル、シヨ糖パルミチン酸エステル、シヨ糖ステアリン酸エステルからなる群から選ばれる、請求項 1 又は 2 記載の組成物。

【請求項 4】

シヨ糖脂肪酸エステルがシヨ糖パルミチン酸エステルである、請求項 3 記載の組成物。

【請求項 5】

シヨ糖脂肪酸エステルがシヨ糖ステアリン酸エステルである、請求項 3 記載の組成物。

10

20

【請求項 6】

オルリスタット 10 ~ 240 mgを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 7】

オルリスタット 30 ~ 120 mgを含む、請求項 6 記載の組成物。

【請求項 8】

オルリスタット 30、40、60、80、100 または 120 mgを含む、請求項 7 記載の組成物。

【請求項 9】

オルリスタット 60 ~ 120 mg、およびショ糖脂肪酸エステル 20 ~ 100 mgを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の組成物。

10

【請求項 10】

オルリスタット 120 mg、およびショ糖エステル 30 mgを含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 11】

オルリスタット 80 ~ 120 mg、およびショ糖脂肪酸エステル 10 ~ 40 mgを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 12】

オルリスタット 20 ~ 60 mg、およびショ糖脂肪酸エステル 5 ~ 15 mgを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 13】

20

マンニトール、乳糖、HPMC、タルク、ソルビトール、ポリビニルピロリドン、レシチン、ポリエチレングリコール、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレートおよびジメチコンからなる群から選ばれる、薬学的に許容され得る一種類以上の賦形剤を含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 14】

乳糖を薬学的に許容され得る賦形剤として含む、請求項 13 記載の組成物。

【請求項 15】

オルリスタット 10 ~ 240 mg、およびショ糖脂肪酸エステル 0.5 ~ 1000 mgを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 16】

30

マルトデキストリン、乳糖およびセルロースからなる群から選ばれる、一種類以上の賦形剤を含む、請求項 15 記載の組成物。

【請求項 17】

肥満の治療および予防に用いるための、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 16 のいずれか一項記載の組成物を製造する方法であって、リパーゼ阻害剤をショ糖脂肪酸エステル、および場合により薬学的に許容される一種類以上の賦形剤と混合する工程を含む方法。

【請求項 19】

リパーゼ阻害剤のオルリスタットである第一成分と、ショ糖ラウリン酸エステル、ショ糖ミリスチン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル、ショ糖ステアリン酸エステル、ショ糖アラキドン酸エステルおよびショ糖ベハン酸エステルからなる群から選ばれるショ糖脂肪酸モノ - エステルである第二成分とを単位投与形態で含む、肥満の処置用キット。

40

【請求項 20】

肥満の治療および予防に有用な医薬の製造における、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、37 以上の融点を有するリパーゼ阻害剤、好ましくはオルリスタットと、

50

モノ -、ジ -、トリ - またはテトラ - エステルであるショ糖脂肪酸エステルと、場合により、薬学的に許容される一種類以上の賦形剤とを含む医薬組成物に関するものである。

【 0 0 0 2 】

そのようなリパーゼ阻害剤の例は、リプスタチンおよびオルリスタットである。後者は、テトラヒドロリプスタチンまたはTHLとしても公知であり、ストレプトミセス・トキシトリキニ (*Streptomyces toxytricini*) が分泌する天然の産物から誘導される。この分類群の化合物は、様々なリパーゼ、たとえば舌リパーゼ、膵リパーゼ、胃リパーゼおよびカルボキシルエステルリパーゼに対する活性を *in vivo* ばかりでなく、*in vitro* でも示すことが見出された。肥満および高脂質血症の制御または予防にそれを用いることは、たとえば米国特許第4,598,089号明細書に記載されている。

10

【 0 0 0 3 】

オルリスタットは、現在、1食あたり120mgの用量で投与されており、この投与量は、ヒトという対象の体格に無関係である。オルリスタットは、局所的には、胃腸 (GI) 管に作用し、リパーゼがトリグリセリドを消化するのを妨げ、こうして、吸収可能な脂質分解産物の形成を阻害する。そのため、このリパーゼ阻害剤の全身的な利用可能性は、必要とされず、代わりに、胃腸管内の局所的滞留が好ましい。

【 0 0 0 4 】

リパーゼ阻害剤組成物は、現在、混合食の消費後の脂肪吸収を30%前後阻害するように投与されていて；医薬組成物中のリパーゼ阻害剤の濃度の上昇は、その臨床的効能および/または効力を増大させない一方で、局所的副作用の強さが増大される。

20

【 0 0 0 5 】

油の肛門漏出 (油状汚点) は、一副作用であって、リパーゼ阻害剤を投与された患者によって時折観察される。この現象は、大腸下部内の固形物の塊からの、液体の未吸収食餌脂肪の物理的分離を反映している。

【 0 0 0 6 】

米国特許第5,447,953号明細書では、リパーゼ阻害剤と、実質量の非水溶性粗繊維とを組み合わせることによって、脂肪吸収に対する阻害効果を増強できることが示された。国際公開特許第00/09123号公報では、オルリスタットのようなリパーゼ阻害剤と、少量のキトサンまたはその誘導体もしくは塩とを組み合わせることによって、油の肛門漏出の現象を抑制できることが立証されている。

30

【 0 0 0 7 】

国際公開特許第01/19378号公報は、遊離した油の排出および望ましくない形成を低減もしくは阻害するのに役立つリパーゼ阻害剤としての固体脂質処方物を開示している。より高い効能 (高い脂肪排出) は、望ましくない副作用、たとえば遊離した油の低下と結合で見出されている。最近、リパーゼ阻害剤の効能は、摂取された食物の種類に強く依存し得ることが認識されている。高い効能は、フレンチフライ、ソーセージおよびハンバーガーで構成される食餌に見出されている一方で、より低い効能は、チーズおよびその他の酪製品について観察された。処方物の効能の強い食物依存性は、処方物が、感受性を有する食餌では過剰投与されたり (その結果、遊離油が形成される)、より感受性の低い食餌中では不活性であったりするため、望ましくない現象である。したがって、食物依存性の軽減は、低投与量の阻害剤、高い効能、およびより少ない副作用を有する筋書きを実現するのに不可欠な要素である。

40

【 0 0 0 8 】

驚くべきことに、ある種のショ糖脂肪酸エステルの下位群は、リパーゼ阻害剤の活性を上昇させ、食物依存性を低下させ、遊離油の形成を低減することが見出された。

【 0 0 0 9 】

本発明は、37 以上の融点を有するリパーゼ阻害剤、好ましくはオルリスタットと、モノ -、ジ -、トリ - またはテトラ - エステルであるショ糖脂肪酸エステルと、場合により、薬学的に許容される一種類以上の賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

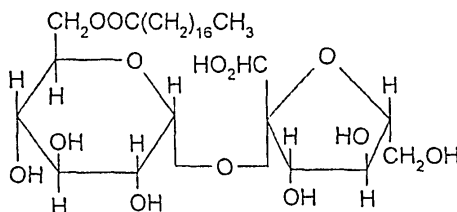
【 0 0 1 0 】

50

ショ糖脂肪酸エステルは、親水性部分としてのショ糖、および親油性基としての一つ以上の脂肪酸部分からなる非イオン界面活性剤である。それらは、精製された糖および植物油から製造される。ショ糖は、合計 8 個のヒドロキシル基を有するため、ショ糖モノないしオクタ脂肪酸エステルの範囲の化合物を生じることができる。下記の式は、一例として、ショ糖モノステアリン酸の化学構造を示す：

【 0 0 1 1 】

【 化 1 】



10

【 0 0 1 2 】

用語「ショ糖脂肪酸エステル」は、単一のショ糖脂肪酸エステルはもとより、下記に定義されたとおりの、二種類以上のショ糖脂肪酸エステルの混合物も包含する。本発明の好適な実施態様では、ショ糖エステルの置換度は、1 ~ 4 の間で変化する（たとえばショ糖との脂肪酸のモノ -、ジ -、トリ - またはテトラ - エステル）。この用語は、純粋なショ糖エステルはもとより、ショ糖エステルの混合物も包含して、ショ糖エステルは、異なる脂肪酸によってエステル化されていることがあり、いくつかの置換度を有し、たとえばモノ -、ジ -、トリ - またはテトラ - 置換されていることがある。

20

【 0 0 1 3 】

ショ糖脂肪酸エステルおよびその混合物、ならびにその調製物は、当技術において公知であり、商業的に入手できる [Mitsubishi - Kagaku Foods Corp., Montello Inc., Multi-Kem Corp., etc.; Garti, N.; Clement, V.; Leser, M.; Aserin, A.; Fanum, M. Sucrose ester microemulsions. J. Mol. Liq. (1999) 80(2,3), 253-296; Carbohydrate-alkyl ester derivatives as biosurfactants. Allen, D.K.; Tao, B.Y., J. Surfactants Deterg. (1999), 2(3), 383-390も参照されたい]。

【 0 0 1 4 】

用語「リパーゼ阻害剤」は、リパーゼ、たとえば胃および膵リパーゼの作用を阻害できる化合物を意味する。たとえば、米国特許第4,598,089号明細書に記載のオルリスタットおよびリプスタチンは、リパーゼの強力な阻害剤である。リプスタチンは、微生物起源の天然の生成物であり、オルリスタットは、リプスタチンの水素化の結果である。その他のリパーゼ阻害剤は、パンクリシンと一般的に呼ばれる一群の化合物を包含する。パンクリシンは、オルリスタットの類似体である [Mutoh et al., J. Antibiot., (1994), 47(12), 1369-1375]。用語「リパーゼ阻害剤」は、たとえば国際公開特許第99/34786号公報 (Geltex Pharmaceuticals Inc.) に記載された、合成リパーゼ阻害剤も意味する。これらの重合体は、リパーゼを阻害する一つ以上の基で置換されていることを特徴とする。用語「リパーゼ阻害剤」は、これらの化合物の薬学的に許容され得る塩も含む。加えて、用語「リパーゼ阻害剤」は、国際公開特許第00/40569号公報 (Alizyme Therapeutics Ltd.) に記載された、2 - オキシ - 4 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン、たとえば2 - デシルオキシ - 6 - メチル - 4 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン、6 - メチル - 2 - テトラデシルオキシ - 4 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オンおよび2 - ヘキサデシルオキシ - 6 - メチル - 4 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン、ならびにたとえば国際公開特許第01/32616号、第01/32669号および第01/32670号公報に記載されたその他のオキセタノンも意味する。最も好ましくは、用語「リパーゼ阻害剤」は、オルリスタットを意味する。

30

40

【 0 0 1 5 】

ドイツ国公開特許第1965133号公報 (Merck) には、胆汁酸およびトリグリセリド結合特

50

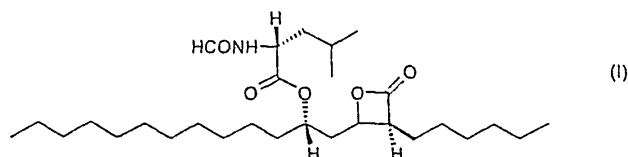
性に次いで、直接のリパーゼ阻害を示す、いくつかのポリスチレン由来重合体が記載されている。

【0016】

オルリスタットは、肥満および高脂質血症の制御または予防に役立つ、公知化合物（式I）である。

【0017】

【化2】



10

【0018】

オルリスタットの製造法を開示する1986年7月1日付け米国特許第4,598,089号明細書、および適切な医薬組成物を開示する米国特許第6,004,996号明細書を参照されたい。さらなる適切な医薬組成物は、たとえば、国際公開特許第00/09122号、第00/09123号、第01/19340号および第01/19378号公報に記載されている。オルリスタットの製造の追加的方法は、ヨーロッパ特許第185,359号、第189,577号、第443,449号および第524,495号公報に開示されている。

20

【0019】

本発明の好適な実施態様では、ショ糖エステル分子は、モノ - 、ジ - またはトリ - エステルである。より好ましくは、ショ糖エステル分子は、モノ - またはジ - エステルであり、最も好ましくは、ショ糖エステルは、モノ - エステルである。

【0020】

ジ - 、トリ - またはテトラ - エステルでは、脂肪酸部分は、同一であるか、または異なってよく（たとえばショ糖パルミトステアリン酸エステル）、好ましくは同一であってよい。

【0021】

リパーゼ阻害剤とショ糖脂肪酸エステルとの好適な重量比は、下記のとおりである：組成物は、リパーゼ阻害剤 1 mg あたり 0.05 ~ 20 mg のショ糖脂肪酸エステル、好ましくはリパーゼ阻害剤 1 mg あたり 0.1 ~ 10 mg のショ糖脂肪酸エステル、より好ましくはリパーゼ阻害剤 1 mg あたり 0.1 ~ 2 mg のショ糖脂肪酸エステル、最も好ましくはリパーゼ阻害剤 1 mg あたり 0.15 ~ 1 mg のショ糖脂肪酸エステルを含んでよい。

30

【0022】

好ましくは、リパーゼ阻害剤は、親油性化合物である。最も好ましくはリパーゼ阻害剤は、オルリスタットである。

【0023】

本発明のさらに一つの好適な実施態様では、ショ糖脂肪酸エステルの脂肪酸部分は、飽和または部分不飽和 $C_8 \sim C_{24}$ 脂肪酸である。好ましくは、ショ糖脂肪酸エステルの脂肪酸部分は、飽和または部分不飽和 $C_{12} \sim C_{18}$ 脂肪酸、たとえばショ糖ラウリン酸エステル、ショ糖ミリスチン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル、ショ糖ステアリン酸エステル、ショ糖アラキドン酸エステルおよびショ糖ベハン酸エステル、好ましくはショ糖ラウリン酸エステル、ショ糖ミリスチン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル、ショ糖ステアリン酸エステル、より好ましくはショ糖パルミチン酸エステルまたはショ糖ステアリン酸エステルである。

40

【0024】

本発明のさらに一つの好適な実施態様では、ショ糖エステルの脂肪酸は、 $C_8 \sim C_{24}$ 、好ましくは $C_{12} \sim C_{18}$ モノ - またはポリ - 不飽和脂肪酸から選ばれ、たとえばパルミトオレイン酸、オレイン酸、エライジン酸、エルカ酸、リノール酸、 γ -リノレン酸、 δ -リ

50

ノレン酸およびアラキドン酸からなる群から選ばれ、最も好ましくはオレイン酸から選ばれる、すなわちシヨ糖脂肪酸エステルは、シヨ糖オレイン酸エステルであってよい。

【 0 0 2 5 】

ジ - 、トリ - またはテトラ - シヨ糖脂肪酸エステル中の脂肪酸部分は、二種類以上の脂肪酸の混合物であってよく、たとえば、シヨ糖パルミトステアリン酸エステルであってよい。

【 0 0 2 6 】

上記のとおりのリパーゼ阻害剤、たとえばオルリスタットについては、好適な組成物は、10 ~ 240 mg、より好ましくは30 ~ 120 mg、たとえば30、40、60、80、100または120 mgを含む。特に好適な組成物は、オルリスタット60 ~ 120 mg、およびシヨ糖脂肪酸エステル20 ~ 100 mgのシヨ糖脂肪酸エステルを含む。

10

【 0 0 2 7 】

たとえば、上記に定義されたとおりの組成物は、オルリスタット120 mgおよびシヨ糖脂肪酸エステル60 mg、またはオルリスタット120 mgおよびシヨ糖脂肪酸エステル30 mgを含んでよい。もう一つの組成物は、オルリスタット80 ~ 120 mg、およびシヨ糖脂肪酸エステル10 ~ 40 mg、またはオルリスタット20 ~ 60 mg、およびシヨ糖脂肪酸エステル5 ~ 15 mgを含んでよい。

【 0 0 2 8 】

上記医薬組成物の投与単位は、それぞれ、薬学的活性化合物の日次用量を得ることができるか、または日次用量の分数、たとえば用量の3分の1を含有し得る。あるいは、投与単位は、それぞれ、化合物の一方の全用量、および他方の化合物の用量の分数を含有してもよい。そのような場合、患者は、組合せ投与単位の一つと、他方の化合物のみを含有するにすぎない1単位以上とを毎日摂取することになる。オルリスタットは、好ましくは、1日あたり30 ~ 800 mgを、1日あたり2 ~ 3回の分割された用量として経口投与する(上記を参照されたい)。その他の好適な日次用量は、120 ~ 360 mgにわたってよく、より好ましいのは、180 ~ 270 mgの日次用量であり、最も好ましくは180 mgである。日次用量は、好ましくは、2回、または特に3回に分割し、投与する。一般的には、リパーゼ阻害剤は、脂肪を含有する食餌の摂取の約1または2時間以内に投与しなければならないのが好ましい。一般的には、上記に定義されたとおりのリパーゼ阻害剤を投与するには、処置を、肥満の強い家族歴を有するか、または25以上の体格指数を得たヒトに投与するのが好ましい。

20

30

【 0 0 2 9 】

本発明の組成物は、慣用の経口組成物、たとえば錠剤、被覆錠剤、硬および軟ゼラチンカプセル剤、乳剤、懸濁液、サシェー剤、バーまたはクラッカーとしてヒトに投与してよい。錠剤、被覆錠剤、糖衣錠、硬ゼラチンカプセル剤およびサシェー剤に用いることができる担体の例は、乳糖その他の糖、およびソルビトール、マンニトール、マルトデキストリンのような糖アルコール、または他の充填剤のような薬学的に許容され得る賦形剤；ラウリル硫酸ナトリウム、ブリージ96、トゥイーン80のような界面活性剤；澱粉グリコール酸ナトリウム、トウモロコシ澱粉、またはその誘導体のような崩壊剤；ポビドン、クロスポビドンのような重合体；タルクのような潤滑剤；ステアリン酸またはその塩などである。その上、この製剤調製物は、防腐剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、結合剤、乳化剤、甘味料、着色料、香味料、浸透圧を変えるための塩類、緩衝液、被覆剤および酸化防止剤を含有することができる。それらは、治療上価値あるさらに他の物質を含有することもできる。この処方物は、好都合にも、単位投与分形態で提示してよく、薬学的技術に公知のいかなる方法によって製造してもよい。

40

【 0 0 3 0 】

特に、上記の組成物は、マンニトール、乳糖、HPMC、レシチン、タルク、ソルビトール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレートおよびジメチコンからなる群から選ばれる、薬学的に許容され得る一種類以上の賦形剤、好ましくは乳糖を含んでよい。

50

【 0 0 3 1 】

経口投与形態は、本発明における使用に好適な組成物であり、これらは、そのような投与のための公知の製剤形態、たとえば錠剤、カプセル剤またはサシェー剤である。薬学的に許容され得る賦形剤（希釈剤および担体）は、製薬業者に公知である。錠剤は、充填剤、たとえばリン酸カルシウム；崩壊剤、たとえばトウモロコシ澱粉；潤滑剤、たとえばステアリン酸マグネシウム；結合剤、たとえば微結晶質セルロースまたはポリビニルピロリドンおよびその他の、当技術に公知の任意の成分との活性化合物の混合物から、公知の方法によって混合物を打錠するのを許すよう形成してよい。同様に、活性化合物を、賦形剤を加えてか、または加えずに含有するカプセル剤、たとえば硬または軟カプセル剤は、公知の方法によって製造してよい。カプセル剤の内容は、活性化合物の徐法を与えるよう、公知の方法を用いて処方してよい。たとえば、錠剤およびカプセル剤は、好都合には、それぞれ、ある量の薬学的活性化合物と、上記のとりのショ糖エステルとを含有してよい。

10

【 0 0 3 2 】

本明細書において使用される用語「薬学的に許容され得る」は、相当する化合物が、毒性の観点から許容されうることを意味する。

【 0 0 3 3 】

経口投与形態は、オルリスタット 10 ~ 240 mg、ショ糖脂肪酸エステル 0.5 ~ 1,000 mg、およびマルトデキストリン、乳糖またはセルロースのようなさらなる賦形剤を含む、チュアブル錠であってよく、たとえばオルリスタット 120 mg、ショ糖パルミチン酸エステル（たとえばショ糖パルミチン酸エステル P 1670）30 mg、マルトデキストリン 960 mg、Cellactose 360 mg、およびタルク 15 mg である。

20

【 0 0 3 4 】

本発明の組成物では、活性化合物は、所望ならば、その他の両立できる薬理学的活性成分と結合してもよい。場合により、ビタミン補助食品を、本発明の化合物とともに投与してもよい。

【 0 0 3 5 】

本発明はまた、上記の組成物を製造する方法であって、その薬学的活性化合物をショ糖脂肪酸エステル、および薬学的に許容され得る一種類以上の希釈剤および / または担体と混合する工程を含む方法にも関するものである。

30

【 0 0 3 6 】

本発明は、肥満の治療および予防向けの医薬の製造における、化合物の上記の組合せの使用も提供する。加えて、肥満の治療および予防に用いるための上記組成物を提供する。

【 0 0 3 7 】

加えて、本発明は、肥満の処置を、そのような処置を必要とするヒトに施す方法であって、上記に定義された薬学的活性化合物、およびショ糖脂肪酸エステル、ならびに場合により追加の薬学的に許容され得る賦形剤を該ヒトに投与する工程を含む方法を意味する。

【 0 0 3 8 】

本発明は、肥満の治療および予防に用いるための、上記に定義されたとおりの組成物の使用も意味する。

40

【 0 0 3 9 】

本発明のもう一つの実施態様は、上記し定義された組成物を製造する方法であって、請求項 1 に定義されたとおりの薬学的活性を、ショ糖エステル、および場合により、薬学的に許容され得るさらに多くの希釈剤および / または担体と混合する工程を含む方法を意味する。

【 0 0 4 0 】

さらに、本発明は、リパーゼ阻害剤である第一成分と、ショ糖脂肪酸エステルである第二成分とを単位投与形態で含む、肥満の処置用キットを意味する。

【 0 0 4 1 】

もう一つの実施態様は、肥満の治療および予防に役立つ医薬の製造における、上記に定

50

義された組成物の使用、ならびに肥満の処置を、そのような処置を必要とするヒトに施す方法であって、上記に定義されたりパーゼ阻害剤およびショ糖エステルの治療有効量を該ヒトに投与する工程を含む方法に関するものである。本発明は、肥満の治療および予防のための、上記に定義されたりパーゼ阻害剤およびショ糖エステルも意味する。

【 0 0 4 2 】

本発明は、本明細書に記載された発明を例示するが、限定はしない、下記の実施例を参照することによって、より十分に理解されると思われる。

【実施例】

【 0 0 4 3 】

全般的な注釈：実施例に用いた化合物は、すべて、商業的に入手可能である。

10

【 0 0 4 4 】

例 1 - *in vitro*での、油中へのオルリスタット転移

【 0 0 4 5 】

【表 1】

処方物	クリームへの転移 (%)		オリーブ油への転移 (%)	
	10分後	60分後	10分後	60分後
Xenical	5	10	35	70
L-1695	55	65	55	80
P-1670	25	45	50	80
S-1670	10	25	60	90
O-1570	55	65	45	80

20

30

【 0 0 4 6 】

ショ糖エステル (2 mg) によって安定化したオルリスタット (4 mg) の懸濁液を、 1 0 % 水中油型乳濁液 (pH 値 : 4 . 5 ; 油の成分 : それぞれオリーブ油およびクリーム) 5 ml に移した。分散を、望みの時間エンドオーバーエンド混合に付した。油相を冷却遠心分離によって分離し、油相中のオルリスタット含量を H P L C によって決定した。比較のため、XENICAL (登録商標) の懸濁液による適切な実験も実施した。L - 1 6 9 5、P - 1 6 7 0、S - 1 6 7 0、O - 1 5 7 0 は、Mitsubishi-Kagaku Foods、日本国からの商業的ショ糖エステルである (それぞれショ糖ラウリン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル、ショ糖ステアリン酸エステル、ショ糖オレイン酸エステル) 。

【 0 0 4 7 】

40

結果は、ショ糖エステルが、XENICAL (登録商標) に比して、油中へ移したオルリスタット転移のより高い効率を有することを示す。全般的により高い転移効率に加えて、かつ XENICAL (登録商標) とは対照的に、オルリスタットは、異なる種類の油 (クリーム ; 乳化され、カゼインで覆われた油状液滴 ; オリーブ油 ; 未保護油) に、より匹敵する率で転移された。オルリスタットの高い食物依存性は、 1 0 分後のオリーブ油への転移が、クリームへの転移より 7 倍効率的であったという事実に反映されている。ショ糖エステルは、より低い食物依存性を示した。したがって、用量の削減と副作用の低下とを期待することができる。

【 0 0 4 8 】

例 2 : 錠剤処方物

50

下記の組成のチュアブル錠を製造した：

【 0 0 4 9 】

【表 2】

組成物 1	
オルリスタット	120 g
ショ糖パルミチン酸エステル P1670	30 g
マルトデキストリン	960 g
Cellactose	360 g
タルク	15 g

10

【 0 0 5 0 】

オルリスタット、ショ糖パルミチン酸エステルおよびマルトデキストリンを均質に混合し、連続混合下で、水 3 5 0 g を段階的に加えた。

【 0 0 5 1 】

注射筒により、均質な分散物を、トラック内のふるい（メッシュサイズ：0 . 5 mm）上に展開した。ふるいを、真空乾燥オープン（Heraeus VT 5050 EK）に入れて、2 5 に加減した。室圧を 3 0 Torr に下げた（Leybold Heraeus TRIVAC D8B；COMAT AG DPI 700）。5 分後、泡状構造の発達を完了した。泡状物を真空中で数時間乾燥した。泡状物の温度が 3 5 を超えないことを制御するよう注意を払った。得られた泡状物を、崩壊させ、均質な流動性粉末を達成するようふるい分けた。Cellactose およびタルクを加え、乾燥混合によって均質に分布させた。得られた組成物を打錠して、オルリスタット 1 2 0 mg、ショ糖パルミチン酸エステル 3 0 mg、マルトデキストリン 9 6 0 mg、Cellactose 3 6 0 mg およびタルク 1 5 mg を含有する錠剤とした。

20

【 0 0 5 2 】

例 3：チュアブル錠処方物

30

下記の組成のチュアブル錠を製造した：

【 0 0 5 3 】

【表 3】

組成物 2	
オルリスタット	120 g
ショ糖パルミチン酸エステル P1670	240 g
マルトデキストリン	750 g
Cellactose	375 g
タルク	15 g

40

【 0 0 5 4 】

例 2 に記載したのと同じ手順によって、錠剤を製造した。

【 0 0 5 5 】

例 4：チュアブル錠処方物

下記の組成のチュアブル錠を製造した：

50

【 0 0 5 6 】

【 表 4 】

組成物 3	
オルリスタット	60 g
ショ糖パルミチン酸エステル P1670	60 g
マルトデキストリン	750 g
Cellactose	375 g
タルク	15 g

10

【 0 0 5 7 】

例 2 に記載したのと同じ手順によって、錠剤を製造した。

【 0 0 5 8 】

例 5 : チュアブル錠処方物

下記の組成のチュアブル錠を製造した :

【 0 0 5 9 】

【 表 5 】

20

組成物 4	
オルリスタット	60 g
ショ糖ステアリン酸エステル S1811	60 g
マルトデキストリン	750 g
Cellactose	375 g
タルク	15 g

30

【 0 0 6 0 】

例 2 に記載したのと同じ手順によって、錠剤を製造した。

【 0 0 6 1 】

例 6 : チュアブル錠処方物

下記の組成のチュアブル錠を製造した :

【 0 0 6 2 】

【表 6】

組成物 5	
オルリスタット	60 g
ショ糖ミリスチン酸エステル M1695	60 g
マルトデキストリン	750 g
Cellactose	375 g
タルク	15 g

10

【 0 0 6 3 】

例 2 に記載したのと同じ手順によって、錠剤を製造した。

【 0 0 6 4 】

例 7 : チュアブル錠処方物

下記の組成のチュアブル錠を製造した :

【 0 0 6 5 】

【表 7】

20

組成物 6	
オルリスタット	60 g
ショ糖ステアリン酸エステル S1816	60 g
マルトデキストリン	750 g
Cellactose	375 g
タルク	15 g

30

【 0 0 6 6 】

例 2 に記載したのと同じ手順によって、錠剤を製造した。

【 0 0 6 7 】

例 8 : ペレット処方物

【 0 0 6 8 】

【表 8】

組成物 7	
オルリスタット	240g
ショ糖パルミチン酸 エステル P1670	60 g
Avicel PH-105	35g
澱粉グリコール酸ナトリウム	60 g
ポビドン K30	30 g

10

【 0 0 6 9 】

成分を、高速ミキサーであるDiosna P50)内で一緒に乾燥混合した。水 2 4 0 gを段階的に加え、混合工程を約 5 分間継続した。押出機にこの材料を供給した (NICA lab E-140 ; スクリーンは 0 . 8 mmのメッシュサイズ、厚さ 1 . 0 mm、スクリーンを冷却装置によって囲む)。材料を、適切な長さのスパゲッティ状に押し出した。押出品の温度は、3 5 を超えなかった。押出品を、整粒機 (NICA lab S320)に移し、7 0 0 rpmで 0 . 5 ~ 3 分間球体化した。濡れたペレットを、流動床乾燥機 (Aeromatic、M P - 1)内で 3 5 未満の温度で乾燥した。乾燥したペレットを、0 . 5 mmおよび 1 . 2 5 mmのメッシュサイズのふるいインサートでふるい分け、寸法過小および過大の画分を廃棄した。ペレットを、サシェーに 1 0 6 mgの用量で充填した (オルリスタット 6 0 mgに相当)。

20

【 0 0 7 0 】

例 9 : カプセル剤処方物

上記のペレットを、サイズ I のゼラチンカプセルに 1 0 6 mgの用量で充填した (オルリスタット 6 0 mgに相当)。

【 0 0 7 1 】

例 1 0 : 錠剤処方物

例 8 に記載したペレットに、ステアリン酸マグネシウムを 1 重量%の濃度で加え、適切な混合によって均質に分布させた。混合物を、1 0 7 mgの錠剤に圧縮した (オルリスタット 6 0 mgに相当)。

30

【 0 0 7 2 】

例 1 1 : in vitroでの効能

表 : 到達できる脂肪、および抵抗性の脂肪による in vitroリパーゼ阻害アッセーにおける、ショ糖エステルに基づくオルリスタット処方物の食物依存性効能の低下。例 2 および例 3 からのXenicalのペレットおよび錠剤を調べた。分散させた錠剤に水を加えて、6 . 6 4 mg/mlのオルリスタット濃度を得た。このサンプルを 1 5 分間攪拌し、幾何学的希釈系統を調製した。各希釈段階からのアリコート、基質と混合し、リパーゼ阻害について査定した。最終乳濁液は、2 . 5 % (w/v) の脂肪、および 1 0 mg/mlの U S P パンクレアチンを含有した。

40

【 0 0 7 3 】

【表 9】

	ハンバーガー／ フレンチフライ IC ₅₀ (μg/ml)	クリーム IC ₅₀ (μg/ml)	$\frac{IC_{50, \text{クリーム}}}{IC_{50, \text{ハンバーガー}}}$
Xenical の分散物	2.5	46	5 %
例 2 からの分散物 (ショ糖パルミチン酸 エステル 30 mg)	2.8	9.0	31 %
例 3 からの分散物 (ショ糖パルミチン酸 エステル 240 mg)	1.9	5.5	34 %

10

【 0 0 7 4 】

20

in vitro リパーゼ試験は、胃腸脂肪消化を模倣し、脂肪分解の処方物依存性阻害を査定する。この試験では、リパーゼの基質（クリームおよび粒状ハンバーガー／フレンチフライ；それぞれ抵抗性の脂肪、および到達できる脂肪を表す）を、模擬的な胃の条件下で（すなわち 20 % のヒト胃液の存在下、pH 4 . 5 で）、T H L 処方物とともにプレインキュベートした。このプレインキュベートの間に、処方物は、脂肪液滴に T H L を装荷することができる。次いで、胆汁塩、リン脂質、および加水分解酵素（パンクレアチン）を含有する人工的な腸液の添加によって、脂肪分解を開始した。1 時間後、有機溶媒を加えて、反応を停止し、遊離脂肪酸を定量した。用量応答曲線は、処方物はもとより、用いた基質の種類にも依存した。

【 0 0 7 5 】

30

IC₅₀ 値は、トリグリセリド切断を 50 % 阻害する濃度である。高い食物依存性は、Xenical について観察され、IC₅₀ が約 20 倍増加した。ショ糖エステルに基づく処方物の in vitro 食物依存性は、Xenical に比して約 6 倍少なかった。

【 0 0 7 6 】

例 1 2 : in vivo での効能

例 2（ショ糖パルミチン酸エステル 30 mg）および例 3（ショ糖パルミチン酸エステル 240 mg）に記載したオルリスタット 120 mg の錠剤処方物、ならびに Xenical を、ヒトの試験志願者で、到達できる脂肪（昼食：ハンバーガー、フレンチフライ）およびより到達できない脂肪（夕食：チーズ食）で構成される、二重食餌試験を用いて試験した。非吸収脂肪を、Bligh & Dyer [Bligh, E.G., Dyer, W.J., Can. J. Biochem. Physiol., 37 (1959) 911] に従って決定した。

40

【 0 0 7 7 】

結果は、ショ糖エステルに基づく処方物は、Xenical の 39 . 7 (± 8 . 1 %、n = 5) に比して、240 mg の SUCROSEESTER P 1670 を有する処方物：67 . 4 (± 5 . 3 %、n = 5)、30 mg の SUCROSEESTER P 1670 を有する処方物：66 . 6 (± 13 %、n = 4) という約 1 . 7 倍高い効能を示したことを示す（図 1）。

【 0 0 7 8 】

例 1 3 : in vivo での食物依存性

糞便の脂肪酸特異的分析は、昼食および夕食の食餌の脂肪摂取の選択的決定をそれぞれ可能にした。結果は、より到達しにくい食餌における Xenical の効能が、到達できるそれ

50

に比して僅か 48.4% にすぎなかったが、30mg の SUCROSEESTER P 1670 のショ糖エステル処方物は、73.9% に達したことを示す（図 2）。これらのデータから、オルリスタットの食物依存性は、ショ糖エステルに基づく処方物によって実質的に最小化できると結論付けることができる。

【0079】

例 14：in vitro 試験における副作用

肛門漏出を制御するためのその他様々な戦略のうち、結腸における安定的な食餌脂肪乳濁液の生成は、非常に重要である。そのため、広範囲の親水性 - 親油性バランス（HLB）値を網羅するショ糖エステルの乳化特性を、遠心分離法を用いて調べた。この in vitro の方法は、濃度と pH 依存乳濁液安定性との双方を検査し、こうして副作用を制御する最高の可能性を有するショ糖エステルを選別することを可能にした。濃度依存乳濁液安定性の結果を、表 1～3 に列挙する。

【0080】

表 1．様々な濃度 c および遠心分離時間 t における Surfhope SE Pharma D - 1815 試験乳濁液の安定性

【0081】

【表 10】

c (% w/w)	乳濁液安定性 Surfhope SE Pharma D-1815					
	t / 分					
	10	70	100	160	220	300
0.01	低*	低	低	低	低	低
0.1	高	中	中	中	中	中
0.5	高	中	中	中	中	中
1.0	高	中	中	中	中	中
1.5	高	中	中	中	中	中
2.0	高	中	中	中	中	中

*低: 油および水が、二つの明確に分離された別個の相を形成；

中: 部分的に破壊された乳濁液；

高: 合体した、光学的に不透明で、安定的な乳濁液の表示なし

【0082】

表 2．様々な濃度 c および遠心分離時間 t における Surfhope SE Pharma D - 1811 試験乳濁液の安定性

【0083】

【表 1 1】

c (% w/w)	乳濁液安定性 Surfhope SE Pharma D-1811					
	t / 分					
	10	70	100	160	220	300
0.01	低*	低	低	低	低	低
0.1	高	高	中	中	中	中
0.5	高	高	中	中	中	中
1.0	高	高	高	中	中	中
1.5	高	高	高	中	中	中
2.0	高	高	高	高	高	高

*低: 油および水が、二つの明確に分離された別個の相を形成;

中: 部分的に破壊された乳濁液;

高: 合体した、光学的に不透明で、安定的な乳濁液の表示なし

10

【0084】

表 3 . 様々な濃度 c および遠心分離時間 t における Surfhope SE Pharma D - 1805 試験乳濁液の安定性

20

【0085】

【表 1 2】

c (% w/w)	乳濁液安定性 Surfhope SE Pharma D-1805					
	t / 分					
	10	70	100	160	220	300
0.01	低*	低	低	低	低	低
0.1	低	低	低	低	低	低
0.5	中	中	中	中	中	中
1.0	中	中	中	中	中	中
1.5	高	中	中	中	中	中
2.0	高	高	高	中	中	中

*低: 油および水が、二つの明確に分離された別個の相を形成;

中: 部分的に破壊された乳濁液;

高: 合体した、光学的に不透明で、安定的な乳濁液の表示なし

30

【0086】

11 という中程度の HLB 値を有する Surfhope SE Pharma D - 1811 (表 2) のようなショ糖エステルは、乳濁液を安定化できるその能力が、Surfhope SE Pharma D - 1815 (表 1) および Surfhope SE Pharma D - 1805 (表 3) に対して、それぞれ、僅かに優れていることが証明された。2.0 重量%の濃度では、Surfhope SE Pharma D - 1811 は、t = 300 分までの遠心分離時間で、合体のいかなる視覚的兆候もない安定的な乳濁液を示した(図 1)。Surfhope SE Pharma D - 1815 および Surfhope SE Pharma D - 1805 は、ともに、僅かに安定的でない乳濁液安定性を示したにすぎなかった。加えて、いかなる遠心力も加えることなく 1 週間室温で貯蔵した、同様に調製した乳濁液での測定は、遠心分離実験で生成された条件が、ヒトにおける平均的な胃 - 腸移行時間に充分匹敵する、約 2 ~ 3 日という通常の放置期間に相関することを明らかにした。

40

【0087】

50

図3は、3100gで、それぞれ、 $t = 1$ 分(a)および $t = 300$ 分(b)間の遠心分離後のSurfhope SE Pharma D - 1811の試験乳濁液を表示する。2.0重量%のショ糖エステルを含有する乳濁液は、 $t = 300$ 分の遠心分離時間後でさえ、安定なままであった(図面(b)、右の細管)。左から右へ：参照(ダイズ油/緩衝液混合物)； $c = 0.01\%$ 、 $c = 0.1\%$ 、 $c = 0.5\%$ 、 $c = 1.0\%$ 、 $c = 1.5\%$ 、 $c = 2.0\%$ (w/w)。

【0088】

同様な乳濁液安定性試験を、ショ糖エステルとヒドロコロイド(たとえばキサンタンガム、ゲランガム、カラゲナンガム)、スフィンゴミエリン、アエロジル誘導体、カルボキシメチルセルロースカルシウム、キトサン、ベントナイト、ホエータンパク質濃縮物、ペクチンおよびポリビニルアルコールとの組合せを用いて実施した。興味深いことに、これらの試験は、Surfhope SE Pharma D - 1815とAerosil 200、カラゲナンガムおよびホエータンパク質濃縮物との1:1(w/w)の組合せが、未知の相乗作用機序のために、単一の化合物のみよりも明確により良好な安定性を有する乳濁液を与えることを示した。

【0089】

様々なpH値での乳濁液安定性を調べるために、pH4~9の範囲を網羅する、 $c = 1.0$ 重量%の界面活性剤濃度を有する試験乳濁液を調製した(表4~7)。>7のpH値では、調べたすべてのショ糖脂肪酸エステルが、良好な乳化特性を示した。300分の遠心分離時間後には、わずかな遊離の上層油のみが、光学的に不透明な乳濁液相から分離したにすぎなかった。1未満のHLB値を有するショ糖エステルは、<7のpH値では、不十分な乳化を与えたにすぎなかった(表5~7)。驚くべきことに、15というHLB値を有するSurfhope SE Pharma D - 1815は、安定性の高い乳濁液を与えた。これは、かなり高いHLB値(典型的には15前後)を有するショ糖エステルが、実際的にpH非依存性である優れた乳化安定性を与えることを明確に示す。

【0090】

表4. 様々なpH値および遠心分離時間 t におけるSurfhope SE Pharma D - 1815試験乳濁液($c = 1.0$ 重量%)の安定性

【0091】

【表13】

pH	乳濁液安定性 Surfhope SE Pharma D-1815				
	t /分				
	1	30	60	120	300
4	高*	高	高	高	高
5	高	高	高	高	高
6	高	高	高	高	高
7	高	高	高	高	中
8	高	高	中	中	中
9	高	高	中	中	中

*低：油および水が、二つの明確に分離された別個の相を形成；

中：部分的に破壊された乳濁液；

高：合体した、光学的に不透明で、安定的な乳濁液の表示なし

【0092】

表5. 様々なpH値および遠心分離時間 t におけるSurfhope SE Pharma D - 1811試験乳濁液($c = 1.0$ 重量%)の安定性

【0093】

【表 1 4】

pH	乳濁液安定性 Surfhope SE Pharma D-1811				
	<i>t</i> / 分				
	1	30	60	120	300
4	高*	中	中	中	低
5	高	中	中	中	低
6	高	高	中	中	中
7	高	高	中	中	中
8	高	高	高	高	中
9	高	高	高	高	中

*低: 油および水が、二つの明確に分離された別個の相を形成;

中: 部分的に破壊された乳濁液;

高: 合体した、光学的に不透明で、安定的な乳濁液の表示なし

10

【0094】

表 6 . 様々なpH値および遠心分離時間 *t* におけるSurfhope SE Pharma D - 1 8 0 7 試験乳濁液 (*c* = 1 . 0 重量%) の安定性

20

【0095】

【表 1 5】

pH	乳濁液安定性 Surfhope SE Pharma D-1807				
	<i>t</i> / 分				
	1	30	60	120	300
4	高*	中	中	中	低
5	高	中	中	中	低
6	高	高	中	中	低
7	高	高	高	中	中
8	高	高	高	高	中
9	高	高	高	高	中

*低: 油および水が、二つの明確に分離された別個の相を形成;

中: 部分的に破壊された乳濁液;

高: 合体した、光学的に不透明で、安定的な乳濁液の表示なし

30

【0096】

表 7 . 様々なpH値および遠心分離時間 *t* におけるSurfhope SE Pharma D - 1 8 0 5 試験乳濁液 (*c* = 1 . 0 重量%) の安定性

40

【0097】

【表 16】

pH	乳濁液安定性 Surfhope SE Pharma D-1805				
	<i>t</i> / 分				
	1	30	60	120	300
4	低*	低	低	低	低
5	中	中	低	低	低
6	中	中	中	中	中
7	高	高	中	中	中
8	高	高	高	高	高
9	高	高	高	高	高

*低: 油および水が、二つの明確に分離された別個の相を形成;

中: 部分的に破壊された乳濁液;

高: 合体した、光学的に不透明で、安定的な乳濁液の表示なし

【0098】

図4は、3100gで、それぞれ、 $t = 1$ 分(a)および $t = 300$ 分(b)の遠心分離後のSurfhope SE Pharma D - 1811の試験乳濁液を示す。乳濁液は、異なるpH値の1.0重量%ショ糖エステルにより安定化された。pH7以下の乳濁液は、 $t = 300$ 分間の遠心分離後に相分離を明瞭に示すが、pH7を超える乳濁液は、より少ない遊離油を顕著に示した。左から右に: pH = 7の参照(ダイズ油/緩衝液混合物); pH = 4、pH = 5; pH = 6; pH = 7; pH = 8; pH = 9。

【0099】

対照的に、ショ糖脂肪酸エステルS - 370Fは、非常に劣悪な乳化特性を示した。化合物の疎水性が高いため、連続水相中での溶解度は、非常に低かった。しかし、この化合物は、ダイズ油に非常に容易に可溶性であって、油の粘稠度の有意な上昇を生じた。

【0100】

例15: in vivo試験における副作用

in vivoでのマウスのモデルを開発して、ショ糖エステルがオルリスタット処置後の遊離油形成を低下させる能力を調べた。オルリスタットをバターと混合し、食品に加えた。マウスに投与されたオルリスタットの濃度は、オルリスタット150 μmol / 体重kgであった。実験は、オルリスタットまたはその他のリパーゼ阻害剤で処理した高脂肪食下のマウスは、毛づくろいの際に、排出された遊離油をその毛皮上に分布させるとの観察に基づく(米国特許第5,431,949号明細書)。上記に列挙された様々なショ糖エステルを、それらが遊離油の生成を低減または削除できる能力について検査した。これらの試験の結果を、図5に要約する。

【0101】

この表示では、オルリスタットを摂取するが、胃腸副作用制御剤は摂取しない対照群による遊離油の排出を、バックグラウンドレベルにとり、任意にゼロに設定した。遊離油生成のいかなる改善も、バックグラウンドに対する負の百分率値として示す。これらの実験は、中程度のHLB値を有するSurfhope D - 1811またはSurfhope D - 1805のようなショ糖エステルが、遊離油の排出の最も高い相対的低減を示すことを明らかにした。対照的に、非常に親水性(Surfhope D - 1815)または非常に親油性(Surfhope D - 1803)のいずれかである、HLB尺度のいずれかの末端のショ糖エステルは、より低い活性を示した。

【0102】

例16: チュアブル錠剤に圧縮したペレット処方物

【0103】

10

20

30

40

50

【表 17】

組成物 8	
オルリスタット	240g
ショ糖パルミチン酸エステル P1670	60 g
Avicel PH-105	210 g
澱粉グリコール酸ナトリウム	60 g
ポビドン K30	30 g
ステアリン酸	6 g

10

【0104】

成分を、高速 Aeromatic Fielder G P 1) 内で一緒に乾燥混合した。水 240g を段階的に加え、混合工程を約 5 分間継続した。押出機にこの材料を供給した (NICA 押出機; スクリーンは 0.8 mm のメッシュサイズ、厚さ 1.0 mm)。材料を、適切な長さのスパゲッティ状に押し出した。押出品の温度は、35 を超えなかった。押出品を、整粒機 (NICA 整粒機) に移し、0.5 ~ 5 分間球体化した。濡れたペレットを、流動床乾燥機 (Aeromatic、MP - 1) 内で 35 未満の温度で乾燥した。乾燥したペレットを、0.5 mm および 1.25 mm のメッシュサイズのふるいインサートでふるい分け、寸法過小および過大の画分を廃棄した。ステアリン酸を加え、乾燥混合によって均質に分布させた。得られた混合物を、オルリスタット 120 mg、ショ糖パルミチン酸エステル 30 mg、Avicel 105 mg、澱粉グリコール酸ナトリウム 30 mg、ポビドン 15 mg およびステアリン酸 3 mg を含有する、チュアブル錠剤へと圧縮した。

20

【0105】

例 17: 二層チュアブル錠剤

【0106】

30

【表 18】

組成物9	
a) オルリスタット	240g
b) ショ糖パルミチン酸エステルP1670	60 g
c) Avicel PH-105	210 g
d) 澱粉グリコール酸ナトリウム	60 g
e) ポビドン K30	30 g
f) ステアリン酸	6 g
g) 乳糖一水和物(粉末)	1460 g
h) Avicel PH 102	200 g
i) トウモロコシ澱粉 1500	100 g
k) 澱粉グリコール酸ナトリウム	100 g
l) ポビドン 90F	60 g
m) ベヘン酸グリセリル	60 g
n) ステアリン酸マグネシウム	20 g

10

20

【0107】

層1：成分（a）～（e）を、高速Aeromatic Fielder G P 1）内で一緒に乾燥混合した。水240gを段階的に加え、混合工程を約5分間継続した。押出機にこの材料を供給した（NICA押出機；スクリーンは0.8mmのメッシュサイズ、厚さ1.0mm）。材料を、適切な長さのスパゲッティ状に押し出した。押出品の温度は、35℃を超えなかった。押出品を、整粒機（NICA整粒機）に移し、0.5～5分間球体化した。濡れたペレットを、流動床乾燥機（Aeromatic、MP-1）内で35℃未満の温度で乾燥した。乾燥したペレットを、0.5mmおよび1.25mmのメッシュサイズのふるいインサートでふるい分け、寸法過小および過大の画分を廃棄した。ステアリン酸を加え、乾燥混合によって均質に分布させた。

30

【0108】

層2：賦形剤（g）～（m）を、高速ミキサーAeromatic Fielder G P 1）内で一緒に5分間混合した。造粒のため、水400gを加えた。濡れた顆粒をふるい分け、流動床乾燥機（Aeromatic、MP-1）内で乾燥した。乾燥した顆粒を、ふるい分け、ステアリン酸マグネシウムと均質に混合した。

40

【0109】

得られた層1および層2の混合物を、オルリスタット120mg、ショ糖パルミチン酸エステル30mg、Avicel 105mg、澱粉グリコール酸ナトリウム30mg、ポビドン15mgおよびステアリン酸3mgを層1中に含有し、乳糖730mg、Avicel 100mg、トウモロコシ澱粉50mg、澱粉グリコール酸ナトリウム50mg、ポビドン30mg、ベネフ酸グリセリル30mgおよびステアリン酸マグネシウム10mgを層2中に含有する二層錠剤へと圧縮した（Kilian圧縮装置）。

【0110】

例18：高速崩壊チュアブル錠剤

50

【 0 1 1 1 】

【 表 1 9 】

組成物 1 0	
オルリスタット	48 g
ショ糖パルミチン酸エステル P1670	12 g
澱粉グリコール酸ナトリウム	48 g
PEG 6000	72 g
キシリトール	122.4 g
マンニトールミョウバン散	122.4 g
Myrj 52	12 g
Plasdone S630	24 g
ステアリン酸マグネシウム	4.8 g
タルク	24 g

10

20

【 0 1 1 2 】

(ステアリン酸マグネシウムおよびタルク以外の)成分を、高速ミキサー (Aeromatic Fielder G P 1) 内で5分間混合した。造粒のため、水32gを加えた。濡れた顆粒をふるい分け (Siebschleuder Bergneier、5 . 0 mm)、流動床乾燥機 (Aeromatic Strea) 内で37 未満で乾燥した。乾燥顆粒を、ふるい分け (Fitzpatrick、1 . 6 2 mm)、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクと混合し、チュアブル錠剤へと圧縮した (Korsch P H 2 5 0 打錠機)

【 0 1 1 3 】

30

。

例 1 9 : 高速崩壊チュアブル錠剤

【 0 1 1 4 】

【表 2 0】

組成物 1 1	
オルリスタット	48 g
ショ糖パルミチン酸エステル P1670	12 g
澱粉グリコール酸ナトリウム	48 g
PEG 6000	72 g
キシリトール	98.4 g
マンニトールミョウバン散	98.4 g
Myrj 52	12 g
アルギン酸	32.64 g
Plasdone S630	24 g
ステアリン酸マグネシウム	4.8 g
タルク	14.4 g
炭酸カルシウム	15.36 g

10

20

【0 1 1 5】

(ステアリン酸マグネシウム、タルクおよび炭酸カルシウム以外の)成分を、高速ミキサー (Aeromatic Fielder G P 1) 内で 5 分間混合した。造粒のため、水 3 0 g を加えた。濡れた顆粒をふるい分け (Siebschleuder Bergneier、5 . 0 mm)、流動床乾燥機 (Aeromatic Strea) 内で 3 7 未満で乾燥した。乾燥顆粒を、ふるい分け (Fitzpatrick、1 . 6 2 mm)、ステアリン酸マグネシウム、タルクおよび炭酸カルシウムと均質に混合し、チュアブル錠剤へと圧縮した (Korsch P H 2 5 0 打錠機)

30

【図面の簡単な説明】

【0 1 1 6】

【図 1】ショ糖エステルに基づく処方物が、試験志願者のヒトにおける二重食餌試験で、Xenical の 3 9 . 7 (± 8 . 1 %、n = 5) に比して、2 4 0 mg の SUCROSEESTER P 1 6 7 0 の 6 7 . 4 (± 5 . 3 %、n = 5)、3 0 mg の SUCROSEESTER P 1 6 7 0 の 6 6 . 6 (± 1 3 %、n = 4) という約 1 . 7 倍高い効能を示すことを表すグラフである。

【図 2】より到達しにくい食餌における Xenical の効能は、到達できる食餌に比して、4 8 . 4 % であったが、3 0 mg の SUCROSEESTER P 1 6 7 0 は、7 3 . 9 % に達した (試験志願者のヒトにおける二重食餌試験) ことを表すグラフである。

40

【図 3】Surfhope SE Pharma D - 1 8 1 1 の、それぞれ、3 1 0 0 g で (a) t = 1 分間および (b) t = 3 0 0 分間の遠心分離後の試験乳濁液を示す図である。2 . 0 重量 % のショ糖エステルを含有する乳濁液は、t = 3 0 0 分の遠心分離時間後でさえ、安定なままであった (図面 (b)、右の細管)。左から右へ：参照 (ダイズ油 / 緩衝液混合物) ; c = 0 . 0 1 %、c = 0 . 1 %、c = 0 . 5 %、c = 1 . 0 %、c = 1 . 5 %、c = 2 . 0 % (w / w)。

【図 4】Surfhope SE Pharma D - 1 8 1 1 の、それぞれ、3 1 0 0 g で (a) t = 1 分間および (b) t = 3 0 0 分間の遠心分離後の試験乳濁液を示す図である。乳濁液は、異なる pH 値の 1 . 0 重量 % ショ糖エステルにより安定化された。pH 7 以下の乳濁液は、t = 3 0 0 分間の遠心分離後に相分離を明瞭に示すが、pH 7 を超える乳濁液は、より少ない遊離

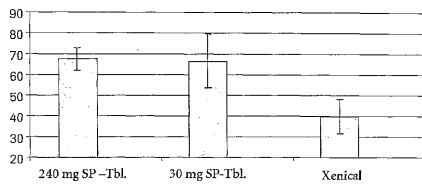
50

油を顕著に示した。

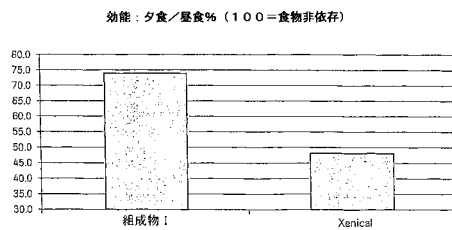
【図5】各種のショ糖エステル遊離油の低減に及ぼす影響を示す図である。

【図1】

FIG. 1

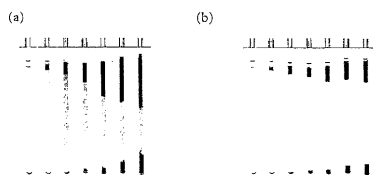


【図2】



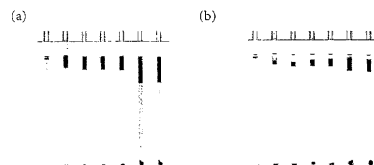
【図3】

FIG. 3

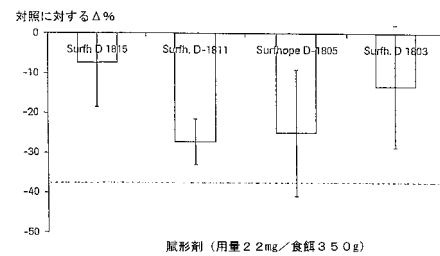


【図4】

Fig. 4



【図5】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
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 K 47/38 (2006.01)		A 6 1 K 47/38
A 6 1 P 3/04 (2006.01)		A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1
		A 6 1 P 43/00 1 2 1

- (72)発明者 マルティン, ライナー・オイゲン
ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァハ - ヴィーレン、パスラー・シュトラーセ 2 3 アー
- (72)発明者 ラーブ, スザンヌ
ドイツ国、7 0 7 7 1 ラインフェルデン - エヒテルディンゲン、オーベルドルフシュトラーセ 5 7
- (72)発明者 シャイブラー, ルーカス・クリストフ
スイス国、ツェーハー - 4 3 0 2 アウグスト、シュレッシリ 7
- (72)発明者 シンドラー, トーマス
ドイツ国、7 9 5 3 9 レールラッハ、ライフアイゼンシュトラーセ 3 3
- (72)発明者 シュローダー, マルコ
ドイツ国、7 9 6 5 0 ショップハイム、アン・デル・ハルデン 1 4 アー

審査官 齋藤 恵

- (56)参考文献 国際公開第 0 0 / 0 0 9 1 2 2 (WO, A 1)
国際公開第 0 1 / 0 1 9 3 7 8 (WO, A 1)
21CFR, 米国, 1 9 9 5 年, § 172.859, p.90-91

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A61K 31/337
A61K 47/38
CA(STN)
REGISTRY(STN)