

(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2005-523284

(P2005-523284A)

(43) 公表日 平成17年8月4日(2005.8.4)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/198	A 6 1 K 31/198	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/405	A 6 1 K 31/405	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4172	A 6 1 K 31/4172	4 C 2 0 6
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-569231 (P2003-569231)	(71) 出願人	504315820 レメダル オイ フィンランド, エフイーエヌ-00200 ヘルシンキ, ラハナルオホンティエ 4 ページ 13
(86) (22) 出願日	平成15年2月12日 (2003.2.12)	(74) 代理人	100080034 弁理士 原 謙三
(85) 翻訳文提出日	平成16年10月19日 (2004.10.19)	(74) 代理人	100113701 弁理士 木島 隆一
(86) 国際出願番号	PCT/FI2003/000107	(74) 代理人	100116241 弁理士 金子 一郎
(87) 国際公開番号	W02003/070276	(72) 発明者	ヘイノ, ピア フィンランド, エフイーエヌ-00200 ヘルシンキ, ラハナルオホンティエ 4 ページ 13
(87) 国際公開日	平成15年8月28日 (2003.8.28)		
(31) 優先権主張番号	20020332		
(32) 優先日	平成14年2月20日 (2002.2.20)		
(33) 優先権主張国	フィンランド (FI)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 体重減少のための製剤およびその方法

## (57) 【要約】

本発明は、体重を減少させるために、トリプシン阻害剤及び遊離状態の必須アミノ酸が同時に経口製剤の形で用いられる、製剤および方法を含むものである。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

製剤の処方物が、遊離状態の全ての必須アミノ酸と、これに加えて活性成分としてのトリプシン阻害剤とを同時に包含することを特徴とする体重を減少させるための経口製剤。

## 【請求項 2】

体重を減少させる目的で請求項 1 記載の経口製剤を製造するためのトリプシン阻害剤および必須アミノ酸の使用。

## 【請求項 3】

体重を減少させるための治療方法において、

a) トリプシン阻害剤が、食物に含まれるタンパク質が消化管から吸収されるのを防ぐ経口製剤の形で投与され、

b) 遊離状態での必須アミノ酸が、上記の吸収されないタンパク質の中に包含される必須アミノ酸を補うために、経口製剤の形で投与される、  
トリプシン阻害剤および必須アミノ酸の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、本発明による処方物を食事と共に摂取することにより体重減少させることに関する。

## 【0002】

70 kg の人間は、24 時間で平均 10 MJ のエネルギーを消費する。このエネルギーのうち、45% が炭水化物から、20% がタンパク質から、35% が脂肪から得られる。これらの数値は、ほぼ炭水化物 260 g、タンパク質 120 g、脂肪 90 g に相当する。脂肪群の重量毎のエネルギー含有量が、他の 2 つの栄養素群の重量毎のエネルギー含有量の 2 倍以上になることは明白である。食事の後で、これらのエネルギーを生む栄養素は、消化酵素により分解され、消化管から血管に吸収されるのに最適な形にされる。平均して 85% の炭水化物、95% の脂肪、80% のタンパク質が、吸収される。糖が繋がった炭水化物は単糖類に分解され、タンパク質はペプチドやアミノ酸に分解され、脂肪は遊離脂肪酸やコレステロールに分解される。エネルギー源になる以外に、これらの栄養素は、体内で組織、細胞、酵素、抗体などの構成成分として使用される。これらの利用は、ほぼタンパク質に限られている。タンパク質は、20 種類の L アミノ酸よりなる。これらのアミノ酸のうち 11 種類は人間の体内で合成されうる（非必須アミノ酸）が、9 種類は体内で生成できないものである（必須アミノ酸）。つまり、後者は食事より摂取されねばならない。大人は、日に約 60 g のタンパク質を必要としているが、この中で、ほぼ 9 g が必須アミノ酸の割合となる。タンパク質が食物から十分摂取されない場合、肝臓は、炭水化物と脂肪から非必須アミノ酸はすべて十分に合成することができる。しかし、摂取する食物に必須アミノ酸が欠けている場合、この人は、クワシオコール症候群の兆候を示す吸収不良症候群を起こす。この疾病は主に発展途上国で起こる。

## 【0003】

吸収された食べ物に含まれるエネルギーの量が体のエネルギー消費量を越える場合、この越えた量は脂肪として体に蓄えられる。人々が豊かな食事を入手できる産業先進国では、これはしばしば健康に不都合な効果を及ぼす肥満を起こす。肥満でないようにすること、あるいは顕著なレベルまで体重を減らすことは、治療学的には難しいと証明されている。治療の可能性として、食事量を減らす、低カロリーの食事を摂取する、エネルギーを消費する運動をする、薬で治療することなどがある。いずれにせよ、肥満の人が、体重を減らすことについてしっかりと動機づけを持たねばならず、この努力において継続的に精神的支援を受け続けることが必要である。こうした場合でも、しばしば普通の体重にすることはできず、適度のよい結果が出た場合でさえも、治療を終了すれば徐々に元の体重に戻ってしまい、よい結果が打ち消されてしまう傾向にある。

## 【0004】

10

20

30

40

50

例えば、現在知られているアンフェプラモン、塩酸フェンフルラミン、シブトラミンなどの食欲抑制剤は、不眠症、血圧上昇などの副作用と関連づけられ、アンフェプラモンと塩酸フェンフルラミンの場合には、薬物依存とも関連づけられる。さらに、フェンフルラミンは、心臓弁膜症も引き起こし、ほとんどの国で市場から撤退している。肥満症を脂肪吸収抑制剤であるオルリスタットで治療することについては、減量および低脂肪食事への良い動機付けになる。しかしオルリスタットもその有用性を限定する特定の副作用が存在する。

【0005】

本発明は、上述した不満足な状態に対する解決方法を提供する。

【0006】

食事の後、幽門から少し離れた十二指腸へ入る肝臓すい臓管は、すい臓から分泌される不活性プロ酵素であるトリプシノゲンを排出し始める。十二指腸の壁はエンテロキナーゼと呼ばれる酵素を包含する。エンテロキナーゼは不活性トリプシノゲンを活性トリプシンに変換し、この活性トリプシンがキームス中に包含されるタンパク質をペプチドに分解する。トリプシンは、さらに食物中のタンパク質を消化するのに役立つ他の酵素を活性化させる。トリプシンはまた、自己触媒メカニズムによって残りのトリプシノゲンも活性化する。食事と関連して分泌されるトリプシンの50から100mgが、通常の食事に含まれるタンパク質の30から60gすべてをペプチドに分解する。トリプシンの活動がない場合には、このタンパク質の消化は行われない。

【0007】

上記の状態は、ある種のすい臓病において起こり、時にはトリプシンの分泌が完全にとまってしまふ。この病気の患者においては、食事とともに、食物のタンパク質を消化し欠乏しているトリプシンの分泌を補う酵素製剤(例えば、米国ニューヨーク州のハーパグにあるツインラボラトリーズ株式会社(Twin Laboratories Inc.)のPancreatin(登録商標)など)を摂取せねばならない。

【0008】

トリプシンの活動は、ほとんどが自然のタンパク質であるトリプシン阻害剤(trypsin inhibitors)によって妨げられる。トリプシンが存在する所では、これらの阻害剤はトリプシンと結合し、不活性な複合体を形成する。良く知られたトリプシン阻害剤としては、アルファ1アンチトリプシン、トリプスタチン、アルファ2マクログロブリン、大豆トリプシン阻害剤、卵白トリプシン阻害剤、アプロチニンがある。これらはいずれも市場で入手可能であり、アプロチニンは、医薬品としても登録されている(例えば、ドイツレバクゼンにあるバイエル株式会社のTrasylol(登録商標))。トリプシン阻害剤の治療経口投与と消化管におけるトリプシンの不活性化については、例えば、JP2-250823(A)号およびUS5607671号の特許文献で公表されている。

【0009】

本発明の目的は、タンパク質の吸収を妨げることにある。これは、上述のトリプシン阻害剤のうちの一つを食事と共に経口投与し、トリプシン阻害剤が消化管を通過して、腸のトリプシンが活動する場所まで到達することによって達成される。例えば、大豆トリプシン阻害剤(アメリカ合衆国ミズーリ州セントルイスにあるシグマケミカル株式会社(Sigma Chemical Co.)のType II-S)が本発明に応じて使用された場合には、阻害剤の一重量単位が、すい臓によって十二指腸に分泌されるトリプシンの2.5重量単位を不活性化しうる。トリプシンの活動がこのように抑制されるために、食物に含まれるタンパク質は消化されず、吸収されない。この結果人工的になされたタンパク質の非吸収により体重が必然的に減少する。

【0010】

しかし、このようなトリプシン阻害剤のみの使用は、体重減少を引き起こすのみならず、長期的には吸収不良症候群をも引き起こす。これゆえに、本発明ではトリプシン阻害剤と共に遊離状態の必須アミノ酸全てを必要量共に経口投与する。この必須アミノ酸はL-フェニルアラニン、L-ヒスチジン、L-イソロイシン、L-ロイシン、L-リジン、L

10

20

30

40

50

- メチオニン、L-トレオニン、L-トリプトファン、及びL-バリンである。これにより、体重は減っても、これらの必須アミノ酸により吸収不良症候群を起こさずすませることができる。すべてのアミノ酸の中で、上述したアミノ酸のみが、発明部分を構成する。非必須アミノ酸は本発明が必要とするように機能しないので、実施形態における活性成分としては使用されえない。遊離アミノ酸は、消化管から十分吸収されるので、これらの吸収は、トリプシン阻害剤により悪影響を受けない。

【0011】

本発明により、吸収された食物のタンパク質と其中的エネルギーを減少させつつ、必須アミノ酸の欠損を引き起こさないことができる。この結果、体重は減少するが、体の栄養状態は妨げられない。

10

【0012】

上に述べた効果を達成するために、本発明は、請求項で提示される特徴を有する。

【0013】

タンパク質の構造は、胃の中の塩酸とペプシンの活動によって変化させられうるので、トリプシン阻害剤は、胃の中を通りぬけるまでその活性成分を解放しない製剤形態で腸のトリプシン活動場所まで届けられることが望ましい。これは、製剤形態中に「プログラムされた送達パターン (programmed delivery pattern)」を使用することによって達成される。

【0014】

この目的のために使用される技術としては、例えば、胃液の消化効果から活性成分を保護する腸溶コーティングと組み合わされる微粒剤がある。本発明の実施形態に適した腸溶コーティングは、ポリビニルアセテート (米国ペンシルバニア州 ウェストポイントにあるコロールコン株式会社 (Colorcon Inc.) によるColorcon (登録商標)) および J P 2 - 2 5 0 8 2 3 ( A ) 号の特許文献に記載されたアクリル酸誘導体がある。

20

【0015】

上記の腸溶コーティングは、周囲のpHが4.7を越えた場合に溶解する。このようなpHは、まさに十二指腸の始めから腸に特徴的であるので、活性成分の解放は、胃より先の望ましい場所において達成される。活性成分は、ここでキームス中のトリプシンと混ざり合い、トリプシンの活動を抑制する。

【0016】

本発明は、先行技術に対して以下の新規の予期されない有用性が存在する。つまり、減量しようとする人は、ある特定の食事がその人の肥満の原因であったにせよ、その食事習慣を変更する必要はない。まさにその食事に含まれるエネルギー量がその人の肥満の原因であったとしても、日々の食事の摂取量、つまり日々の食物からのエネルギーの摂取量を変更する必要はない。

30

【0017】

そして、なお減量をすることができる。

【0018】

本発明の発明性は、さらに、減量しようとする人が食欲の感情を抑制する努力は必要とせず、いかなる方法にしても食欲を抑える、限定する、規制する必要はないという事実によってより高められる。

40

【0019】

〔実施例〕

本発明による製剤の一回投与量は以下の通りである。

大豆トリプシン阻害剤	1 5 0 m g
L フェニルアラニン	2 5 0 m g
L ヒスチジン	2 0 0 m g
L イソロイシン	2 0 0 m g
L ロイシン	2 5 0 m g
L リジン	2 0 0 m g

50

L	メチオニン	200 mg
L	トレオニン	200 mg
L	トリプトファン	150 mg
L	バリン	200 mg

上記の一回投与量(2g)は、例えば、一回分の粉末を包含する小袋あるいはカプセルの形式、あるいは、認可された結合剤と配合された上記粉末を包含する錠剤、あるいは、例えば認可された結合剤および活性含有物の水溶液として形成されうる。

【0020】

上述した化学式の投与量の全部で5回分(10g)を、毎日食事と共に、上述した製剤形態の一つで摂取する。この量は、必須アミノ酸全ての毎日の必須量を満たすのに十分かつ適当である。 10

【0021】

本発明によれば、トリプシンを不活性化する毒性のない化合物であれば何でも、トリプシン阻害剤として使われる。タンパク質性のトリプシン阻害剤は、例えば微粒剤をポリビニルアセテート(Colorcon(登録商標))を用いてコーティングすることにより、腸溶カプセル化されうる。このような顆粒剤はそのままあるいは例えばゼラチンカプセルとして、必須アミノ酸と共に投与することができ、あるいは2つの物質は同じ食事中ではあるが別の製剤として摂取することもできる。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/FI 03/00107
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: A61K 45/00, A61K 31/195, A61K 31/4172, A61K 31/405, A61P 3/04 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)		
IPC7: A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-INTERNAL, WPI DATA, CHEM.ABS.DATA, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	DATABASE WPI Week 200259 Derwent Publication Ltd., London, GB; Class B04, AN 2002-552774 & JP 2002 154976 A (SANPO KK), 28 May 2002 (2002-05-28) abstract  --	1-3
Y	US 4491578 A (PEIKIN), 1 January 1985 (01.01.85)  ---	1-3
Y	GB 652237 A (MERCK & CO. INC.), 18 April 1951 (18.04.51)  --	1-3
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 application or patent 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 "E" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
22 May 2003	27-05-2003	
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer GERD STRANDELL/BS Telephone No. +46 8 782 25 00	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FI 03/00107

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4042687 A (GANS ET AL), 16 August 1977 (16.08.77)  --	1-3
A	DATABASE WPI Week 199633 Derwent Publication Ltd., London, GB; Class B04, AN 1996-323071 & ES2087027 A1 (UNIV ILLES BALEARS CTRA) 01 July 1996 (1996-07-01) abstract  --	1-3
A	WO 0202103 A2 (PROFESSIONAL DIETETICS S.R.L.), 10 January 2002 (10.01.02)  --	1-3
A	US 5607671 A (HEINO), 4 March 1997 (04.03.97), the claims  --	1-3
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol.014, no. 571 (C0790) 19 December 1990 (1990-12-19) & JP 2250823 A (TSUMURA & CO) 08 October 1990 (1990-10-08) abstract  --	1-3
A	EP 0301122 A1 (MAEDA, HIROSHI), 1 February 1989 (01.02.89), the claims  -- -----	1-3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FI03/00107

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: **3**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**see next sheet\***
2.  Claims Nos.: **1-3 in part**  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
**see next sheet\*\***
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FI03/00107

\*

Claim 3 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/a diagnostic method practised on the human or animal body/Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

\*\*

Present claims 1-3 relate to a product / compound defined by reference to a desirable characteristic or property, namely "a trypsin inhibitor". The claims cover all products / compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and / or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such products / compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claim also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the product / compound by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has mainly been carried out for those parts of the application which appear to be clear, supported and disclosed, namely those products mentioned in the description at page 3, and closely related homologous products.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established will not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

29/04/03

International application No.  
PCT/FI 03/00107

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US	4491578	A	01/01/85	NONE	
GB	652237	A	18/04/51	NONE	
US	4042687	A	16/08/77	AU 1917976 A BE 848596 A DE 2621000 A DK 525376 A ES 453476 A FI 763357 A FR 2332027 A,B GB 1526107 A IL 50791 D IN 143838 A JP 52096776 A NL 7613109 A NO 763970 A SE 7613087 A US 4025650 A US 4042688 A US 4053589 A ZA 7606753 A	11/05/78 23/05/77 02/06/77 25/05/77 16/11/77 25/05/77 17/06/77 27/09/78 00/00/00 11/02/78 13/08/77 26/05/77 25/05/77 25/05/77 24/05/77 16/08/77 11/10/77 26/10/77
WO	0202103	A2	10/01/02	AU 7442101 A EP 1296675 A IT T020000674 A	14/01/02 02/04/03 04/01/02
US	5607671	A	04/03/97	AT 174513 T DE 69322659 D,T DK 671942 T EP 0671942 A,B SE 0671942 T3 ES 2129078 T FI 187 U FI 920206 D,V GR 3029699 T WO 9313795 A	15/01/99 05/01/00 23/08/99 20/09/95 01/06/99 22/07/92 11/03/92 30/06/99 22/07/93
EP	0301122	A1	01/02/89	JP 2049257 C JP 6023113 B JP 62294622 A	25/04/96 30/03/94 22/12/87

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, IT, LU, MC, NL, PT, 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, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, M X, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

Fターム(参考) 4C084 AA22 MA02 MA52 NA14 ZA701 ZC511 ZC751  
 4C086 AA01 AA02 BC14 BC38 MA02 MA04 MA52 NA14 ZA70 ZC51  
 ZC75  
 4C206 AA01 AA02 FA53 MA02 MA04 MA72 NA14 ZA70 ZC51 ZC75