

公告本

申請日期	86 年 11 月 14 日
案 號	86117009
類 別	A61K 9/20

A4
C4

492878

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	錠劑組成物
	英 文	Tablet composition
二、發明人 創作	姓 名	(1) 矢吹昭 (2) 戒田正人 (3) 安藤隆彦
	國 籍	(1) 日本 (2) 日本 (3) 日本
	住、居所	(1) 日本國神奈川県川崎市川崎區鈴木町一番一號 味之素股份有限公司 中央研究所內
		(2) 日本國神奈川県川崎市川崎區鈴木町一番一號 味之素股份有限公司 中央研究所內
三、申請人		(3) 日本國神奈川県川崎市川崎區鈴木町一番一號 味之素股份有限公司 中央研究所內
	姓 名 (名稱)	(1) 味之素股份有限公司 味の素株式会社
	國 籍	(1) 日本
	住、居所 (事務所)	(1) 日本國東京都中央區京橋一丁目一五番一號
	代 表 人 姓 名	(1) 江頭邦雄

裝

訂

線

申請日期	86 年 11 月 14 日
案 號	86117009
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 新型名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 二宮信豪 (5) 尾崎正尚
	國 籍	(4) 日本 (5) 日本 (4) 日本國神奈川県川崎市川崎區鈴木町一番一號 味之素股份有限公司 中央研究所內
	住、居所	(5) 日本國神奈川県川崎市川崎區鈴木町一番一號 味之素股份有限公司 中央研究所內
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝
訂
線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國 (地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， ☐有 ☐無主張優先權
日本 1996 年 11 月 15 日 8-318541 ☒有主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

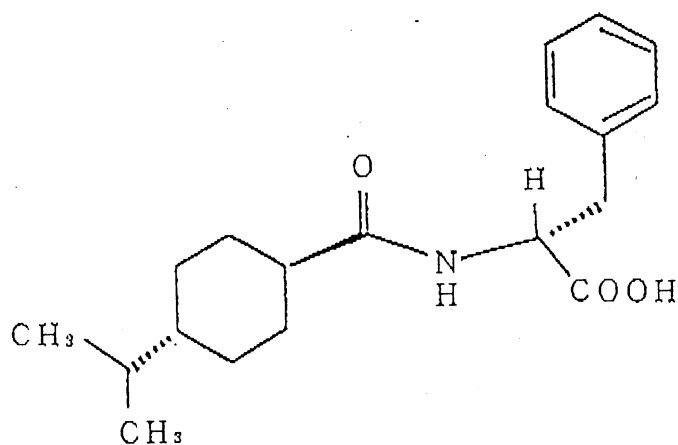
五、發明說明(1)

技術領域

本發明為關於為了控制糖尿病患者血糖值所使用之錠劑組成物。

發明背景

已知下述式：



所示之 N - (反式 - 4 - 異丙基環己烷羰基) - D - 苯基丙胺酸 (以下，稱為化合物 [1]) 於經口投予下，顯示出優異的降低血糖效果，可用於作為糖尿病治療藥劑 (特公平 4 - 1 5 2 2 1 號公報) 。

然而，已知於抑制飯後血糖上升之目的下，於飯前或飯後經口投予化合物 [1] 時，令其生物利用率降低。

發明之揭示

本發明為以提供表現血糖降低作用，且不會令化合物 [1] 所本來具有之持續時間短之特性降低，並且不受飲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

食影響地快速地被吸收之錠劑組成物爲其目的。

本發明爲關於含有化合物〔1〕作爲活性成分，和低取代度羥丙基纖維素作爲崩散劑之錠劑組成物。

又，本發明爲關於含有上述化合物及低取代度羥丙基纖維素，加上賦形劑較佳爲含有乳糖之賦形劑之錠劑組成劑。

又，本發明爲關於再含有羥丙基纖維素作爲黏合劑之前述各錠劑組成物。

此類組成之錠劑組成物可經由投予後，在胃中迅速崩解，不受飲食影響而被吸收，且可抑制糖尿病患者的飯後血糖之上升。

圖面之簡單說明

圖1爲示出絕食下投予之血漿中化合物〔1〕之濃度。

圖2爲示出飯前投予之血漿中化合物〔1〕之濃度。

實施發明之最佳形態

本發明之錠劑組成物中的活性化合物爲前述式所示之N-(反式-4-異丙基環己烷羧基)-D-苯基丙胺酸〔化合物1〕。化合物〔1〕之製造方法爲如特公平4-15221號公報等所記載，例如可經由令4-異丙基環己烷羧酸和D-苯基丙胺酸或其酯使用活性酯法予以縮合而取得。又，其安定結晶之製造方法爲如特開平5-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (3)

2 0 8 9 4 3 號公報所記載，例如化合物〔1〕可經由令與乙醇，丙酮等之水混合溶劑，於10℃以上結晶化而取得。

本發明之錠劑組成物中的化合物〔1〕配合量，一般為5～50重量%，較佳為10～40重量%，再佳為20～30重量%。

本發明之錠劑組成物中，被使用作為崩散劑之低取代度羥丙基纖維素，為令纖維素之具有吡喃糖環之部分羥基端，以氧化丙烯予以醚化之纖維素的羥丙基醚。又，於定量低取代度羥丙基纖維素之乾燥物質時，為含有5.0～16.0重量%羥丙氧基之化合物（參照日本藥典第13版D-885～D-888及美國藥典第23版第2253～2254頁）。該低取代度羥丙基纖維素之例可列舉例如信越化學工業（株）製低取代度羥丙基纖維素L-HP C（LH-11，LH-20，LH-21，LH-22，LH-30，LH-31和LH-32）等。

低取代度羥丙基纖維素之配合量，以5～50重量%為較佳，更佳為5～40重量%，再佳為10～40重量%，最佳為20～40重量%。

於使用羧甲基纖維素鈉，羧甲基纖維素鈣及交聯羧甲基纖維素鈉等之情形中，因於保存中發生著色而為不佳。又，玉米澱粉，羧甲基澱粉鈉，結晶纖維素及部分 α 化澱粉等雖於單獨使用之情形中為崩散性差，而為不佳，但若

五、發明說明(4)

與低取代度羥丙基纖維素組合使用則可改善。

於本發明之錠劑組成物中，加上上述之必須成分可再配合乳糖，澱粉，結晶纖維素，磷酸氫鈣，輕質無水矽酸，氧化鈦，偏矽酸鋁酸鎂作為賦形劑。其中亦以乳糖為難令與化合物〔1〕產生配合變化而為較佳。賦形劑之配合量可為錠劑組成物中的殘餘部分，以10～90重量%為較佳，更佳為20～80重量%，再佳為30～60重量%。

又，再配合0.1～5重量%，較佳為0.5～2重量%之羥丙基纖維素作為粘合劑，因可使製造過程之造粒變易而為較佳。此處所使用之羥丙基纖維素為有別於上述之低取代度羥丙基纖維素，於定量其乾燥物質時，為羥丙氧基佔53.4～77.5重量%（參照日本藥典第13版D-880～D-885及美國藥典第23版第2253頁）。此類羥丙基纖維素為以日本曹達（株）HPC-L，L（微粉）等型式輕易取得。

於本發明之錠劑組成物中，上述成分以外之通常錠劑組成物所使用的添加劑，可在不損害本發明效果之範圍內使用。此類添加劑可列舉結晶纖維素，磷酸氫鈣，澱粉，輕質無水矽酸，氧化鈦，偏矽酸鋁酸鎂，聚乙二醇等之賦形劑，澱粉，結晶纖維素，羥丙基澱粉，部分 α 化澱粉等之崩散劑，明膠，阿拉伯膠，乙基纖維素，聚乙烯醇等之粘合劑，硬脂酸，硬脂酸鎂，硬脂酸鈣，滑石，硬化油等之潤滑劑，羥丙基甲基纖維素，羥丙基纖維素，甲基纖維

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(5)

素，乙基纖維素，羥丙基甲基纖維素酞酸酯，聚乙烯醇縮醛二乙胺基醋酸酯，甲基丙烯酸胺烷基酯共聚物，聚乙烯醋酸酯酞酸酯等之塗層劑，焦油色素，氧化鈦等之著色劑，檸檬酸，己二酸，抗壞血酸，薄荷醇等之矯味矯臭劑，單硬脂酸，甘油，聚山梨酸酯類，月桂基硫酸鈉，蔗糖脂肪酸酯等之界面活性劑等。

本發明之錠劑組成物可依據一般的濕式造粒法予以製造。即，將上述成分充分混合後，使用亦可含有乙醇，異丙醇等低級醇之水進行造粒，乾燥，視需要予以分粒後，經由打錠劑進行打錠予以錠劑化。再視需要亦可予以塗層。

以下，以實施例具體說明本發明。

實施例 1

秤量表 1 所示之各成分，除了硬脂酸鎂以外，將各成分以攪拌製粒機混合 10 分鐘。其次添加可作成粒徑 100 ~ 500 μm 顆粒左右之純水（15 ~ 75 重量份），並進行攪拌製粒 10 分鐘。將所得之顆粒以壓碎機予以壓碎，並乾燥。於所得之乾燥顆粒中加入硬脂酸鎂，並以 V 型混合機混合 2 分鐘，並打錠作成直徑 7 mm，厚度 3 mm，重量 100 毫克之錠劑。所得錠劑於水中之崩散時間為依據日本藥典崩散試驗法進行試驗。尚，使用信越化學工業（株）製 L-HPC（LH-31）〔羥丙氧氧基 10 ~ 12.9 重量%，平均粒徑 30 μm 以下〕作為

五、發明說明(6)

低取代度羥丙基纖維素。結果示於表 1。

表 1

	比較品					本發明品				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
化合物 [1]	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
乳糖	74	49	44	54	64	54	44	44	34	44
玉米澱粉		20	10				20		10	
羧甲基澱粉鈉					10					10
部分 α 化澱粉				10					10	
結晶纖維素		5	20	10				10	10	
低取代度羥丙基纖維素						20	10	20	10	20
硬脂酸鎂	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
崩散時間(分)	>30	>30	>30	>30	11	0.8	3.1	3.1	3.0	3.8

由表 1 可知，使用低取代度羥丙基纖維素作為崩散劑之錠劑，為比使用其他崩散劑之錠劑更快速地崩散。

實施例 2

將化合物〔1〕250克，乳糖530克及低取代度羥丙基纖維素〔信越化學工業（株）製LH-31，羥丙氧基10.0~13.0重量%，平均粒徑30μm以下

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(7)

〕200克，於攪拌混合製粒機中充分攪拌後，加入溶解於500克純水中之羥丙基纖維素〔日本曹達（株）製HPC-L〕10克並進行攪拌製粒。將所得之顆粒弄碎並進行乾燥後，添加硬脂酸鎂10克並打錠，取得直徑7mm，厚度3.7mm，重量120毫克，含有30毫克化合物〔1〕之錠劑。令此錠劑以羥丙基甲基纖維素8克，聚乙二醇6000 1.5克，滑石2.4克，氧化鈦0.5克及純水87.6克所組成之塗層液予以噴霧，取得包衣錠。

比較例1

將化合物〔1〕250克，乳糖440克，玉米澱粉100克及結晶纖維素200克，於攪拌混合製粒機中充分攪拌後，加入溶解於360克純水中之羥丙基纖維素〔日本曹達（株）製HPC-L〕30克並進行攪拌製粒。將所得之顆粒弄碎並進行乾燥後，添加硬脂酸鎂10克並打錠，取得直徑7mm，厚度3.7mm，重量120毫克，含有30毫克化合物〔1〕之錠劑。令此錠劑以羥丙基甲基纖維素8克，聚乙二醇6000 1.5克，滑石2.4克，氧化鈦0.5克及純水87.6克所組成之塗層液予以噴霧，取得包衣錠。

對於實施例2及比較例1所得之各錠劑，評價食物對經口吸收性之影響。對照群為使用將化合物〔1〕30毫克及乳糖70毫克充填至硬明膠3號膠囊中之膠囊劑。將

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

錠劑或膠囊劑經口投予至小獵犬 (n = 8) ，並於 5 分鐘後令其取用食物。於投予後 0 ， 15 ， 30 ， 45 ， 60 ， 90 ， 120 ， 180 ， 240 ， 360 及 480 分鐘採血，並以 H P L C 測定血漿中化合物 [1] 之濃度，算出最高血中濃度到達時間 (T m a x) ，最高血中濃度 (C m a x) 及血中濃度曲線下面積 (A U C) 。又，爲了比較，對於在絕食時投予各錠劑或膠囊劑之情況亦同樣地處理進行試驗。結果示於表 2 ，圖 1 及圖 2 。

表 2

		Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax (分)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$)
實施例 2 之錠劑	飯前投予	6.6 $\pm$ 3.3	68 $\pm$ 30	1218 $\pm$ 278
	絕食時投予	9.7 $\pm$ 2.6	47 $\pm$ 36	1635 $\pm$ 526
比較例 1 之錠劑	飯前投予	3.5 $\pm$ 0.9	131 $\pm$ 96	1018 $\pm$ 200
	絕食時投予	7.5 $\pm$ 3.3	64 $\pm$ 41	1462 $\pm$ 542
膠囊劑	飯前投予	3.1 $\pm$ 1.1	226 $\pm$ 145	738 $\pm$ 210
	絕食時投予	9.5 $\pm$ 2.3	38 $\pm$ 36	1445 $\pm$ 453

(平均值 $\pm$ 標準偏差， n = 8)

如表 2 及圖 1 所示，於絕食時投予之情形中，本發明之錠劑組成物與比較例 1 之錠劑組成物及膠囊劑相比較，爲顯示出同等或稍優之吸收性。相對地，於假定實際使用

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(9)

之飯前投予之情形中，則如圖 2 所示，以比較例 1 之錠劑組成物及膠囊劑，其化合物〔1〕之吸收差，而不實用，但相反地，本發明之錠劑組成物為不受到食物影響地快速地被吸收，可抑制糖尿病患者飯後血糖之上升。

實施例 3

將化合物〔1〕330克，乳糖450克及低取代度羥丙基纖維素〔信越化學工業(株)製LH-31〕200克於攪拌混合製粒機中充分攪拌後，加入溶解於500克純水中之羥丙基纖維素〔日本曹達(株)製HPC-L〕10克並進行攪拌製粒。將所得之顆粒弄碎並進行乾燥後，添加硬脂酸鎂10克並打錠，取得直徑7mm，厚度3.7mm，重量120毫克，含有30毫克化合物〔1〕之錠劑。令此錠劑以羥丙基甲基纖維素8克，聚乙二醇6000 1.5克，滑石2.4克，氧化鈦0.5克及純水87.6克所組成之塗層液予以噴霧，取得包衣錠。

對於所得之包衣錠，與前述同樣評價食物對經口吸收性之影響，結果絕食時投予及飯前投予之情況均與實施例2之包衣錠同樣地顯示出較比較例1之錠劑和膠囊劑更優異之吸收性，特別可作為抑制糖尿病患者飯後血糖上升之物質。

實施例 4

五、發明說明(10)

將化合物〔1〕125克，乳糖655克及低取代度羥丙基纖維素〔信越化學工業(株)製LH-31〕200克於攪拌混合製粒機中充分攪拌後，加入溶解於500克純水中之羥丙基纖維素〔日本曹達(株)製HPC-L〕10克並進行攪拌製粒。將所得之顆粒弄碎並進行乾燥後，添加硬脂酸鎂10克並打錠，取得直徑7mm，厚度3.7mm，重量120毫克，含有15毫克化合物〔1〕之錠劑。令此錠劑以羥丙基甲基纖維素8克，聚乙二醇60001.5克，滑石2.4克，氧化鈦0.5克及純水87.6克所組成之塗層液予以噴霧，取得包衣錠。

對於所得之包衣錠，與前述同樣評價食物對經口吸收性之影響，結果絕食時投予及飯前投予之情況均與實施例2之包衣錠同樣地顯示出較比較例1之錠劑和膠囊劑更優異之吸收性，特別可作為抑制糖尿病患者飯後血糖上升之物質。

實施例5

將化合物〔1〕250克，乳糖430克，結晶纖維素100克及低取代度羥丙基纖維素〔信越化學工業(株)製LH-31〕200克於攪拌混合製粒機中充分攪拌後，加入溶解於570克純水中之羥丙基纖維素〔日本曹達(株)製HPC-L〕10克並進行攪拌製粒。將所得之顆粒弄碎並進行乾燥後，添加硬脂酸鎂10克並打錠，

五、發明說明(11)

取得直徑 7 mm，厚度 3.7 mm，重量 120 毫克，含有 30 毫克化合物〔1〕之錠劑。令此錠劑以羥丙基甲基纖維素 8 克，聚乙二醇 6000 1.5 克，滑石 2.4 克，氧化鈦 0.5 克及純水 87.6 克所組成之塗層液予以噴霧，取得包衣錠。

對於所得之包衣錠，與前述同樣評價食物對經口吸收性之影響，結果絕食時投予及飯前投予之情況均與實施例 2 之包衣錠同樣地顯示出較比較例 1 之錠劑和膠囊劑更優異之吸收性，特別可作為抑制糖尿病患者飯後血糖上升之物質。

實施例 6

將化合物〔1〕250 克，乳糖 320 克，玉米澱粉 100 克，結晶纖維素 100 克，部分 α 化澱粉 100 克及低取代度羥丙基纖維素〔信越化學工業(株)製 LH-31〕100 克於攪拌混合製粒機中充分攪拌後，加入溶解於 450 克純水中之羥丙基纖維素〔日本曹達(株)製 HPC-L〕10 克並進行攪拌製粒。將所得之顆粒弄碎並進行乾燥後，添加硬脂酸鎂 10 克並打錠，取得直徑 7 mm，厚度 3.7 mm，重量 120 毫克，含有 30 毫克化合物〔1〕之錠劑。令此錠劑以羥丙基甲基纖維素 8 克，聚乙二醇 6000 1.5 克，滑石 2.4 克，氧化鈦 0.5 克及純水 87.6 克所組成之塗層液予以噴霧，取得包衣錠。

五、發明說明 (12)

對於所得之包衣錠，與前述同樣評價食物對經口吸收性之影響，結果絕食時投予及飯前投予之情況均與實施例 2 之包衣錠同樣地顯示出較比較例 1 之錠劑和膠囊劑更優異之吸收性，特別可作為抑制糖尿病患者飯後血糖上升之物質。

實施例 7

將化合物〔1〕250克，乳糖430克，羧甲基澱粉鈉100克及低取代度羥丙基纖維素〔信越化學工業（株）製LH-31〕200克於攪拌混合製粒機中充分攪拌後，加入溶解於640克純水中之羥丙基纖維素〔日本曹達（株）製HPC-L〕10克並進行攪拌製粒。將所得之顆粒弄碎並進行乾燥後，添加硬脂酸鎂10克並打錠，取得直徑7mm，厚度3.7mm，重量120毫克，含有30毫克化合物〔1〕之錠劑。令此錠劑以羥丙基甲基纖維素8克，聚乙二醇6000 1.5克，滑石2.4克，氧化鈦0.5克及純水87.6克所組成之塗層液予以噴霧，取得包衣錠。

對於所得之包衣錠，與前述同樣評價食物對經口吸收性之影響，結果絕食時投予及飯前投予之情況均與實施例 2 之包衣錠同樣地顯示出較比較例 1 之錠劑和膠囊劑更優異之吸收性，特別可作為抑制糖尿病患者飯後血糖上升之物質。

以上，如所詳述，若依據本發明，則可提供不受飲食

A7
B7

五、發明說明 (13)

影響，且快速地被吸收之表現出降低血糖作用的 N - (反式 - 4 - 異丙基環己烷羰基) - D - 苯基丙胺酸之錠劑組成物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

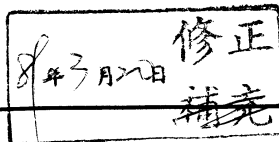
線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：錠劑組成物)

揭示含有 N - (反式 - 4 - 異丙基環己烷羰基) - D - 苯基丙胺酸及低取代度羥丙基纖維素之錠劑組成物。此錠劑組成物為經由投予後，在胃中迅速崩解，不受飲食影響而被吸收，且可抑制糖尿病患者的飯後血糖之上升。

英文發明摘要 (發明之名稱：Tablet composition)

A tablet composition containing N-(trans-4-isopropylcyclohexanecarbonyl)-D-phenylalanine and low substituted hydroxypropylcellulose is disclosed. This tablet composition is rapidly disintegrated in the stomach after the administration and absorbed without being influenced by meals to inhibit the rise of the blood sugar levels of diabetics after meals.



煩請委員明示，本案修正後是否變更原實質內容

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

六、申請專利範圍

附件 1a：

第 86117009 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 89 年 3 月修正

1 . 一種作為糖尿病治療用途之錠劑組成物，其特徵為含有 N - (反式 - 4 - 異丙基環己烷羰基) - D - 苯基丙胺酸及低取代度羥丙基纖維素。

2 . 如申請專利範圍第 1 項所述之錠劑組成物，其中低取代度羥丙基纖維素之含量為 5 ~ 50 重量 % 。

3 . 如申請專利範圍第 1 項所述之錠劑組成物，其再含有賦形劑。

4 . 如申請專利範圍第 3 項所述之錠劑組成物，其中賦形劑中之至少一種為乳糖。

5 . 如申請專利範圍第 1 項所述之錠劑組成物，其再含有羥丙基纖維素。

6 . 如申請專利範圍第 5 項所述之錠劑組成物，其中羥丙基纖維素為含有 53 . 4 ~ 77 . 5 重量 % 之羥丙氧基。

7 . 一種作為糖尿病治療用途之錠劑組成物，其特徵為含有 5 ~ 50 重量 % 之 N - (反式 - 4 - 異丙基環己烷羰基) - D - 苯基丙胺酸，5 ~ 40 重量 % 之低取代度羥丙基纖維素及 10 ~ 90 重量 % 之賦形劑。

8 . 如申請專利範圍第 7 項所述之錠劑組成物，其中賦形劑為乳糖。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

9 . 如申請專利範圍第 7 項所述之錠劑組成物，其再含有羥丙基纖維素。

10 . 如申請專利範圍第 9 項所述之錠劑組成物，其中羥丙基纖維素為含有 53 . 4 ~ 77 . 5 重量 % 之羥丙氧基。

11 . 一種作為糖尿病治療用途之錠劑組成物，其特徵為含有 5 ~ 50 重量 % 之 N - (反式 - 4 - 異丙基環己烷羰基) - D - 苯基丙胺酸，5 ~ 40 重量 % 之羥丙基含量為 5 . 0 ~ 16 . 0 重量 % 之低取代度羥丙基纖維素，10 ~ 90 重量 % 之賦形劑及 0 . 1 ~ 5 重量 % 之羥丙基含量為 53 . 4 ~ 77 . 5 重量 % 之羥丙基纖維素。

12 . 如申請專利範圍第 11 項所述之錠劑組成物，其中賦形劑為乳糖。

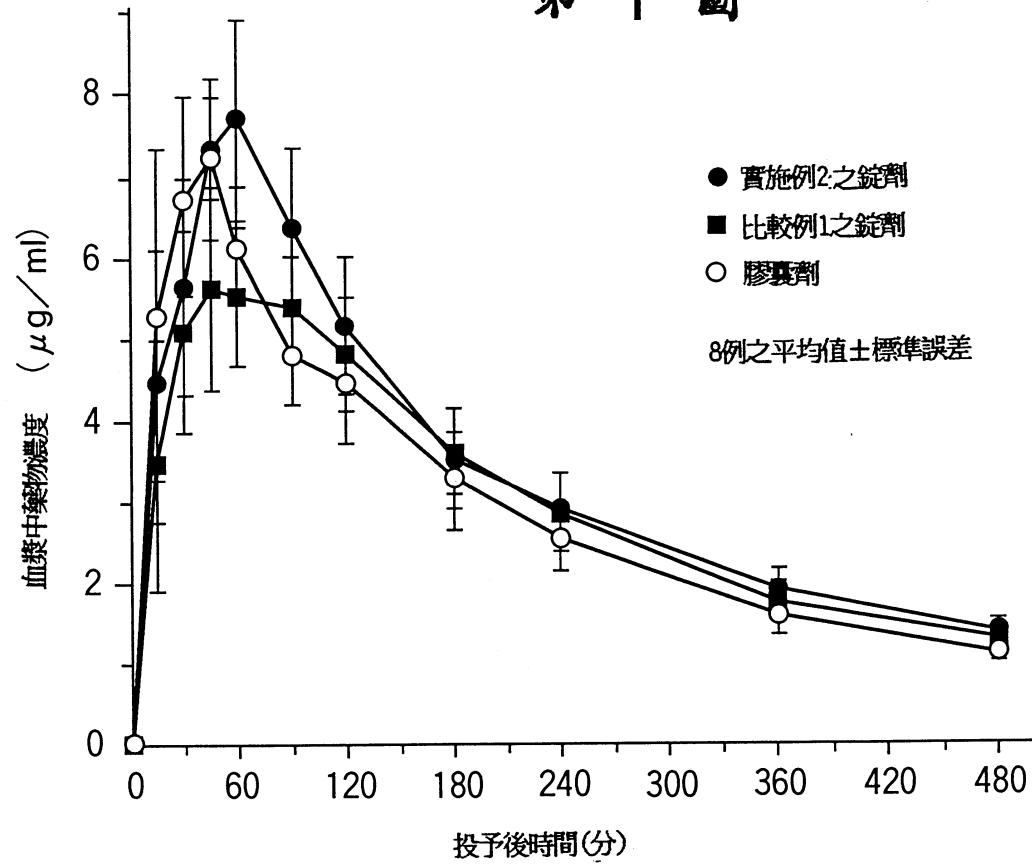
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

86 117009

第 1 圖



第 2 圖

