



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **329213**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/4035 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

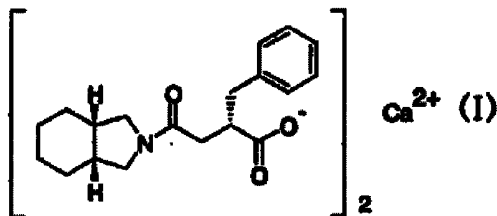
C07D 209/44 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20015666	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.05.21 PCT/JP99/02669
(22)	Inng.dag	2001.11.20	(85)	Videreføringsdag	2001.11.20
(24)	Løpedag	1999.05.21	(30)	Prioritet	1999.05.21, WO, PCT/JP99/02669
(41)	Alm.tilgj	2001.11.20			
(45)	Meddelt	2010.09.13			
(73)	Innehaver	Kissei Pharmaceutical Company Ltd, 19-48, Yoshino, JP-399-8710 MATSUMOTO-SHI, NAGANO, Japan			
(72)	Oppfinner	Kiyohisa Ouchi, Matsumoto-shi, Nagano, JP-, Japan Kaoru Kaneko, Tokyo, JP-, Japan Ken Kanada, Matsumoto-shi, Nagano, JP-, Japan			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Umiddelbar frigivelses medisinske sammensetninger for oral anvendelse			
(56)	Anførte publikasjoner	EP 507534 A1 , US 4,916,163			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse omhandler en umiddelbar frigivel- ses oral farmasøytisk sammensetning som omfatter som en aktiv ingrediens kalsiumsalt av et benzylravsyrederivat representert ved formelen:

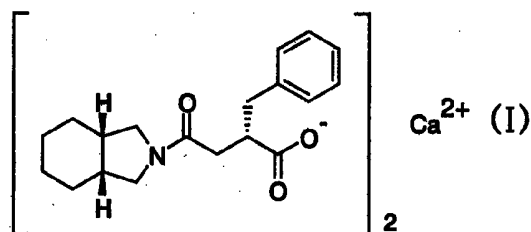
eller dets hydrat, som er anvendbar som et middel for behandlingen av diabetes.



Foreliggende oppfinnelse omhandler en umiddelbar frigivelses oral farmasøytisk sammensetning omfattende de bestanddeler som er angitt i krav 1 og som er anvendbar til fremstilling av et middel for behandlingen av diabetes.

5 Oppfinnelsens bakgrunn

Kalsiumsalter av et benzylravsyre derivat (kjemisk navn: (2S)-2-benzyl-3-(cis-heksahydro-2-iso-indolinylnylkarbonyl) propionsyre) representert ved formelen:



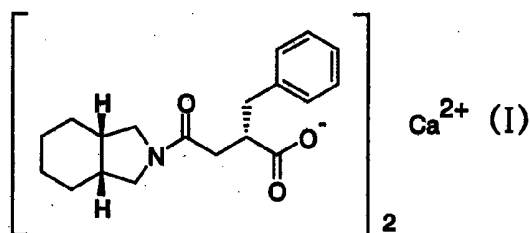
10 eller dets hydrat, som er en aktiv ingrediens i den farmasøytiske sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse, har en bemerkelsesverdig reduserende virkning på blodsukker og har vært kjent som en forbindelse som er nyttig som et middel for behandlingen av diabetes (Japansk patent offentlig tilgjengelig Nr. 356459/1992).

Sulfonylureamidler (SU midler) slik som glibenklamid, gliklazid og lignende som ofte har blitt anvendt for behandlingen av diabetes tar lang tid for å utøve sine virkninger og har vedvarende virkninger i mange timer, slik at det har
 20 blitt poengtert et problem at en risiko for hypoglykemiske symptomer øker tilsvarende. For eksempel, når SU-middel blir tatt ved en dose med tilstrekkelig dempende postprandial hyperglykemi, er et problem at hypoglykemi forårsaket mellom måltider ikke kan unngås. Imidlertid, siden virkninger av den foreliggende forbindelse er kort vedvarende, er
 25 den forventet som et terapeutisk middel for hyperglykemi som korrigerer kun postprandial hyperglykemisk tilstand uten å forårsake hypoglykemisk tilstand mellom måltider.

Hurtig absorpsjon etter å ha tatt et legemiddel i tillegg til tidligere utskilling av en aktiv komponent fra blod er krevet for å korrigere kun postprandial hyperglykemisk tilstand uten å forårsake hypoglykemisk tilstand mellom måltider. Derfor er utvikling av umiddelbar frigivelsespreparater nødvendig i postprandial hyperglykemibehandling hvori desintegrasjon av den farmasøytiske sammensetning og oppløsning av den aktive ingrediensen er utmerket. Generelt er det nødvendig for umiddelbar frigivelsespreparater å vanligvis ha en evne på omkring 75% eller mer legemiddelfrigivelse (legemiddeloppløsning) innen 20 minutter etter å ha tatt legemiddelet (Iyakuhi no Kaihatsu [Development of medicines] Vol. 11, s. 65-77, publisert av Hirokawa Shoten). Det antas at den presenterte forbindelse er problematisk i oppløsning siden den er dårlig løselig i vann. Derfor, for å løse problemet, har tidlig utvikling av utmerkede umiddelbar frigivelsespreparater vært svært ønskelig.

Beskrivelse av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse omhandler en umiddelbar frigivelses oral farmasøytisk sammensetning som omfatter som en aktiv ingrediens kalsiumsalt av et benzylravsyre derivat representert ved formelen:



eller dets hydrat som aktiv bestanddel, og hvor de øvrige bestanddeler er: mikrokrySTALLinsk cellulose, laktose, maisstivelse og minst en substans valgt fra gruppen bestående av silisiumoksid og delvis pregelatinisert stivelse, hvor 75% eller mer av den aktive bestanddel blir frigjort innen 20 minutter fra inntak av den orale sammensetning.

Kort beskrivelse av tegningene

Figur 1 er en graf som viser en oppløsning av forskjellige tabletter beskrevet i Eksemlene 1 og 2 og i Referanseeks-
5 empel 1 i hvilket dihydrat av kalsiumsalt av benzylravsyre-derivatet med formel (I) over er en aktiv ingrediens. De vertikale og de horisontale akser betegner henholdsvis prosentoppløsning (%) av den aktive ingrediens og tidsperioder (minutter) passert etter starten av testene.

Figur 2 er en graf som viser en oppløsning av forskjellige
10 tabletter beskrevet i Eksemlene 3 til 6 og i Referanseeks-empler 2 til 9 i hvilke dihydrat av kalsiumsalt av benzylravsyrederivatet med formel (I) over er en aktiv ingrediens. De vertikale og de horisontale akser betegner henholdsvis prosentoppløsning (%) av den aktive ingrediens og
15 tidsperioder (minutter) passert etter starten av testene.

Beste måte for å utføre oppfinnelsen.

Foreliggende oppfinnere har forsket intensivt for å finne umiddelbar frigivelses orale farmasøytiske sammensetninger omfattende som en aktiv ingrediens kalsiumsalt av benzylravsyrederivatet representert ved den formel (I) over eller
20 dets hydrat, som har utmerket desintegrasjon og oppløsning og derfor er anvendbare som medikamenter for behandling av diabetes. Som et resultat, ble det fordelaktig funnet at farmasøytiske sammensetninger fremstilt ved å tilsette
25 minst silisiumdioksid eller delvis pre-gelatinisert stivelse dertil, forbedrer desintegrasjonen og forbedrer merkbart oppløsningen.

I umiddelbar orale frigivelses farmasøytiske sammensetninger omfattende et aktivt kalsiumsalt av benzylravsyrederivatet representert ved formel (I) over eller dets hydrat,
30 selv når tabletter blir fremstilt i henhold til en tørr metode (direkte komprimeringsmetode), ved hvilken god desintegrasjon generelt blir oppnådd, ved anvendelse av des-

integranter som vanligvis anvendes, slik som natrium- kar-
boksymetylcellulose og lav-substituert hydroksypropyl-
cellulose, ble ingen preparater som har god oppløsning
oppnådd. De oppnådde preparater forsinket oppløsningen og
5 har unormalt lave oppløsningsprosentandeler. Imidlertid,
når tablettene ble fremstilt ved å tilsette silisiumdiok-
sid, som vanligvis anvendes som et smøremiddel, ble eks-
tremt utmerket oppløsning overraskende observert. For eks-
empel ble hurtig oppløsning observert like etter starten av
10 oppløsningstesten ved å anvende første fluid av den
Japanske Farmakopé, og en maksimal oppløsningshastighet var
også ekstremt høy.

Videre, selv når tablettene ble fremstilt i henhold til en
våt fremgangsmåte (våt granulat komprimerende fremgangs-
15 måte), som generelt er dårligere i desintegrasjon, utviste
det silisiumdioksidtilsatte preparatet overraskende høyere
oppløsningseffektivitet sammenlignet med preparater i
hvilke natriumkarboksymetylstivelse eller lav-substituert
hydroksypropylcellulose, som vanligvis blir anvendt som
20 desintegranten, ble tilsatt. For eksempel ble hurtig opp-
løsning observert like etter starten av oppløsningstesten
ved anvendelse av første fluid av den Japanske Farmakopé,
og en maksimal oppløsningshastighet var også ekstremt høy.
Videre, når tabletter ble fremstilt i henhold til de våte
25 fremgangsmåtene, var tablettene i hvilke natriumkarboksyme-
tylstivelse eller lav-substituert hydroksypropylcellulose,
som vanligvis anvendes som en desintegrant, ble tilsatt
ikke tilfredsstilt fordi oppløsningshastighetene fremdeles
var lave etter at betraktelige tidsperioder hadde forløpt,
30 og spesielt ble forskjeller observert i oppløsning. Derimot
når tabletter ble fremstilt i henhold til den våte frem-
gangsmåten som anvender tilsetningen av delvis pre-gelati-
nisert stivelse som en desintegrant, ble god oppløsning
observert som i tilfellet med tilsetningen av silisium-
35 dioksid. Preparatet i hvilket karmellose ble tilsatt som en
desintegrant utviste høy oppløsningseffektivitet så vel som
den farmasøytiske sammensetningen ifølge foreliggende

oppfinnelse, men den forandret fargen av preparatet til lysegult på grunn av inkompatibel kombinasjon med kalsiumsaltet av benzyravsyrederivatet representert ved formelen (I) over som den aktive ingrediensen. I tillegg var det
5 uønskelig fordi dens stabilitet ikke er god på grunn av dekomponering av den aktive ingrediensen.

Det vil si, foreliggende oppfinnelse omhandler en umiddelbar frigivelses oral farmasøytisk sammensetning som omfatter som en aktiv ingrediens kalsiumsalt av benzyravsyrederivatet representert ved formel (I) over, eller dets hydrat, og som, i tillegg til bestanddelene (b)-(e) angitt i
10 krav 1 omfatter minst silisiumdioksid eller delvis pre-gelatinisert stivelse, hvori den har en bemerkelsesverdig desintegrasjon og oppløsning av den aktive ingrediens uten
15 inkompatibel kombinasjon med kalsiumsalt av benzyravsyrederivatet representert med formel (I) over og er utmerket i en langtidslagring.

Kalsiumsaltet av benzyravsyrederivatet representert ved formelen (I) over eller dets hydrat og som foreligger som
20 en aktiv ingrediens i sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse, kan fremstilles ved fremgangsmåtene beskrevet i referansene, (for eksempel, Japansk Patent offentliggjort nr. 356459/1992).

Eksempler på silisiumdioksid anvendt for foreliggende oppfinnelse kan inkludere lett vannfri kiselsyre, hydrert
25 silisiumdioksid og lignende. Mengden silisiumdioksid som skal tilsettes er ikke begrenset, men blandingen fra 0,5 til 5 vekt% basert på hele preparatet er tilstrekkelig.

Som delvis pre-gelatinisert stivelse anvendt for foreliggende oppfinnelse, kan forskjellige grader av pre-gelatinisert stivelse anvendes. For eksempel inkluderer slike delvis pre-gelatiniserte stivelser kommersielt tilgjengelige delvis pre-gelatiniserte stivelser [PCS (varemerke)]. Mengden delvis pre-gelatinisert stivelse som skal tilsettes er
30

ikke begrenset, men blandingen fra 5 til 20 vekt% basert på hele preparatet er tilstrekkelig.

De orale farmasøytiske sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan gjelde for forskjellige formuleringer, og typiske formuleringer kan inkludere granulater, fine granu-
later, pulvre, tabletter og kapsler.

For eksempel kan granulater og pulvre fremstilles ved konvensjonelle metoder. Tabletter kan fremstilles ved anvendelse av granulater eller fine granulater ved konvensjonelle metoder, eller ved direkte granulering i henhold til en tørr metode (direkte komprimeringsmetode) ved konvensjonelle metoder. Kapsler kan fremstilles ved direkte fylling av granulater, fine granulater eller blandede pulvre i kapslene ved konvensjonelle metoder.

Når de farmasøytiske sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse blir fremstilt, kan passende additiver for hvert preparat slik som fortynningsmidler, bindemidler, overflateaktive forbindelser, smøremidler, glidemidler, beleggende materialer, mykgjørere, fargestoffer, smaksstoffer og lignende videre anvendes ettersom tilfellet krever. Disse additivene er de som vanligvis anvendes farmasøytisk, og ethvert av dem kan anvendes så lenge de ikke ugunstig påvirker oppløsningen av og kombinasjon med kalsiumsaltet av benzyldravsyrederivatet representert med formelen (I) over eller dets hydrat.

Fortynningsmidler kan, for eksempel, inkludere cellulose eller cellulosederivater slik som mikrokrySTALLinsk cellulose og lignende; stivelse og stivelsesderivater slik som maisstivelse, hvetestivelse, cyklodekstrin og lignende; sukker eller sukkeralkohol slik som laktose, D-mannitol og lignende; og uorganiske fortynningsmidler slik som tørket aluminium hydroksid gel, utfelt kalsiumkarbonat, magnesium aluminometasilikat, dibasisk kalsiumfosfat og lignende.

Bindemidler kan for eksempel inkludere hydroksypropyl-cellulose, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, povidon, dekstrin, pullulan, hydroksypropylstivelse, polyvinylalkohol, "scacia", agar, gelatin, tragant, makrogol og
5 lignende.

Overflateaktive forbindelser er for eksempel, sakkarose-estere av fettsyrer, polyoksylostearat, polyoksyetylenhydrogenert kastorolje, polyoksyetylenpolyoksypropylenglykol, sorbitansesquioleat, sorbitantrioleat, sorbitanmonostearat,
10 sorbitanmonopalmitat, sorbitanmonolaurat, polysorbat, glycerylmonostearat, natrium lauryl sulfat, lauromakrogol og lignende.

Smøremidler kan for eksempel inkludere stearinsyre, kalsiumstearat, magnesiumstearat, talkum og lignende.

15 Glidemidler kan for eksempel inkludere tørket aluminiumhydroksidgel, magnesiumsilikat og lignende.

Beleggingsmaterialer kan for eksempel inkludere hydroksypropylmetylcellulose 2910, aminoalkylmetakrylatkopolymer E, polyvinylacetaldietylaminoacetat, makrogol 6000, titanoksid
20 og lignende.

Mykgjørere kan for eksempel inkludere trietylcitrat, triacetin, makrogol 6000 og lignende.

De farmasøytiske sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse er ekstremt stabile siden verken endring i deres
25 opptreden og oppløsningshastighet eller dekomponering av deres aktive ingrediens blir observert selv etter plassering i 1 uke under strenge betingelser av høy temperatur og fuktighet.

Foreliggende oppfinnelse blir ytterligere beskrevet i detalj ved de følgende referanseeksempler, eksempler og
30 testeksempler.

Referanseeksempel 1

Aktiv komponent	5,0 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	27,5 mg
Laktose	28,7 mg
Maisstivelse	10,0 mg
Lav-substituert hydroksypropylcellulose	3,0 mg
Kalsiumstearat	0,8 mg
[Totalt]	75,0 mg

Etter at 412,5 g mikrokrystallinsk cellulose, 430,5 g laktose, 150,0 g maisstivelse, 45,0 g lav-substituert hydroksypropylcellulose (merkenavn: L-HPC/LH-11, produsert av
 5 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) og 12,0 g kalsiumstearat ble blandet med 75,0 g dihydrat av kalsiumsalt av benzyravsyre-
 rederivatet representert ved formelen (I) (aktiv komponent), ble blandingen komprimert med et trykk på 700 kg ved
 anvendelse av 6 mm diameter stanse med rund endeflate (5R)
 10 for å fremstille tabletter av sammensetningen over.

Referanseeksempel 2

Aktiv komponent	22,0 mg
Laktose	56,0 mg
Maisstivelse	24,0 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	13,2 mg
Karmellose	8,0 mg
Hydroksypropylcellulose	2,4 mg
Kalsiumstearat	1,2 mg
[Totalt]	126,8 mg

Etter at 5,6 g laktose, 2,4 g maisstivelse, 1,32 g mikrokrystallinsk cellulose og 0,8 g karmellose (merkenavn: NS-300 (varemerke), produsert av Gotoku Yakuhin Co., Ltd.) ble
 15 blandet med 2,2 g dihydrat av kalsiumsalt av benzyravsyre-
 derivatet representert ved formelen (I) (aktiv komponent), ble 4 g av en vandig oppløsning av 6 vekt% hydroksypropylcellulose (0,24 g som hydroksypropylcellulose) tilsatt der-
 til. Blandingen ble granulert i en morter, og granulatene
 20 ble passert gjennom en sikt etter tørking i en skalltørker
 for å gi granulater på 30 mesh (500 µm) eller mindre. Kalsiumstearat ble blandet for at granulatene skulle være ved

0,95% og blandingen ble komprimert med et trykk på 500 kg ved anvendelse av 7 mm diameter stanse med rund endeflate (9,5R) for å fremstille tabletter av sammensetningen over.

Referanseeksempel 3

Aktiv komponent	22,0 mg
Laktose	56,0 mg
Maisstivelse	24,0 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	13,2 mg
Natriumkarboksymetylstivelse	8,0 mg
Hydroksypropylcellulose	2,4 mg
Kalsiumstearat	1,2 mg
[Totalt]	126,8 mg

- 5 Etter at 5,6 g laktose, 2,4 g maisstivelse, 1,32 g mikrokrystallinsk cellulose og 0,8 g natrium karboksymetylcellulose (merkenavn: Primogel [varemerke], produsert av Matsutani Chemical Co., Ltd.) ble blandet med 2,2 g dihydrat av kalsiumsalt av benzyldravsyrederivatet representert ved for-
- 10 melen (I) (aktiv komponent), ble 4 g av en vandig oppløsning av 6 vekt% hydroksypropylcellulose (0,24 g som hydroksypropylcellulose) tilsatt dertil. Blandingen ble granulert i en morter, og granulatene ble passert gjennom en sikt etter tørking i en skalltørker for å gi granulater på 30
- 15 mesh (500 µm) eller mindre. Kalsiumstearat ble blandet for at granulatene skulle være ved 0,95% og blandingen ble komprimert med et trykk på 500 kg ved anvendelse av 7 mm diameter stanse med rund endeflate (9,5R) for å fremstille tabletter av sammensetningen over.

20 Referanseeksempel 4

Aktiv komponent	22,0 mg
Laktose	56,0 mg
Maisstivelse	24,0 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	13,2 mg
Lav-substituert hydroksypropylcellulose	8,0 mg
Hydroksypropylcellulose	2,4 mg
Kalsiumstearat	1,2 mg
[Totalt]	126,8 mg

Etter at 5,6 g laktose, 2,4 g maisstivelse, 1,32 g mikrokrystallinsk cellulose og 0,8 g lavsubstituert hydroksypropylcellulose (merkenavn: L-HPC/LH-11 produsert av Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) ble blandet med 2,2 g dihydrat av kalsiumsalt av benzyravsyrederivatet representert ved formelen (I) (aktiv komponent), ble 4 g av en vandig oppløsning av 6 vekt% hydroksypropylcellulose (0,24 g som hydroksypropylcellulose) tilsatt dertil. Blandingen ble granulert i en morter, og granulatene ble passert gjennom en sikt etter tørking i en skalltørker for å gi granulater på 30 mesh (500 µm) eller mindre. Kalsiumstearat ble blandet for at granulatene skulle være ved 0,95% og blandingen ble komprimert med et trykk på 500 kg ved anvendelse av 7 mm diameter stanse med rund endeflate (9,5R) for å fremstille tabletter av sammensetningen over.

Referanseeksempel 5

Aktiv komponent	22,0 mg
Laktose	56,0 mg
Maisstivelse	24,0 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	13,2 mg
Lavsubstituert hydroksypropylcellulose	8,0 mg
Hydroksypropylcellulose	2,4 mg
Kalsiumstearat	1,2 mg
[Totalt]	126,8 mg

Etter at 5,6 g laktose, 2,4 g maisstivelse, 1,32 g mikrokrystallinsk cellulose og 0,8 g lav-substituert hydroksypropylcellulose (merkenavn: L-HPC/LH-22, produsert av Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) ble blandet med 2,2 g dihydrat av kalsiumsalt av benzyravsyrederivatet representert ved formelen (I) (aktiv komponent), ble 4 g av en vandig oppløsning av 6 vekt% hydroksypropylcellulose (0,24 g som hydroksypropylcellulose) tilsatt dertil. Blandingen ble granulert i en morter, og granulatene ble passert gjennom en sikt etter tørking i en skalltørker for å gi granulater på 30 mesh (500 µm) eller mindre. Kalsiumstearat ble blandet for at granulatene skulle være ved 0,95% og blandingen ble komprimert med et trykk på 500 kg ved anvendelse av 7 mm dia-

meter stanse med rund endeflate (9,5R) for å fremstille tabletter av sammensetningen over.

Referanseeksempel 6

Aktiv komponent	22,0 mg
Laktose	56,0 mg
Maisstivelse	24,0 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	13,2 mg
Delvis pre-gelatinisert stivelse	8,0 mg
Hydroksypropylcellulose	2,4 mg
Kalsiumstearat	1,2 mg
[Totalt]	126,8 mg

Etter at 5,6 g laktose, 2,4 g maisstivelse, 1,32 g mikro-
 5 krystallinsk cellulose og 0,8 g delvis pre-gelatinisert
 stivelse (merkenavn: PCS [varemerke], produsert av Asahi
 Kasei Co., Ltd.) 0,24 g hydroksypropylcellulose og 0,12 g
 kalsiumstearat ble blandet med 2,2 g dihydrat av kalsium-
 salt av benzyravsyrederivatet representert ved formelen
 10 (I) (aktiv komponent), blandingen ble komprimert med et
 trykk på 500 kg ved anvendelse av 7 mm diameter stanse med
 rund endeflate (9,5R) for å fremstille tabletter av sammen-
 setningen over.

Referanseeksempel 7

Aktiv komponent	22,0 mg
Laktose	56,0 mg
Maisstivelse	24,0 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	13,2 mg
Natrium karboksymetylstivelse	8,0 mg
Hydroksypropylcellulose	2,4 mg
Kalsiumstearat	1,2 mg
[Totalt]	126,8 mg

15 Etter at 5,6 g laktose, 2,4 g maisstivelse, 1,32 g mikro-
 krystallinsk cellulose og 0,8 g karboksymetylcellulose
 (merkenavn: Primogel [varemerke], produsert av Matsutani
 Chemical Co., Ltd.), 0,24 g hydroksypropylcellulose og 1,2
 g kalsiumstearat ble blandet med 2,2 g dihydrat av kalsium-
 20 salt av benzyravsyrederivatet representert ved formelen

(I) (aktiv komponent), ble blandingen komprimert med et trykk på 500 kg ved anvendelse av 7 mm diameter stanse med rund endeflate (9,5R) for å fremstille tabletter av sammensetningen over.

5 Referanseeksempel 8

Aktiv komponent	22,0 mg
Laktose	56,0 mg
Maisstivelse	24,0 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	13,2 mg
Lavsubstituert hydroksypropylcellulose	8,0 mg
Hydroksypropylcellulose	2,4 mg
Kalsiumstearat	1,2 mg
[Totalt]	126,8 mg

Etter at 5,6 g laktose, 2,4 g maisstivelse, 1,32 g mikrokrystallinsk cellulose og 0,8 g lavsubstituert hydroksypropylcellulose (merkenavn: L-HPC/LH-11, produsert av Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) 0,24 g hydroksypropylcellulose og 0,12 g kalsiumstearat ble blandet med 2,2 g dihydrat av kalsiumsalt av benzyllavsyrederivatet representert ved formelen (I) (aktiv komponent), ble blandingen komprimert med et trykk på 500 kg ved anvendelse av 7 mm diameter stanse med rund endeflate (9,5R) for å fremstille tabletter av sammensetningen over.

Referanseeksempel 9

Aktiv komponent	22,0 mg
Laktose	56,0 mg
Maisstivelse	24,0 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	13,2 mg
Lav substituert hydroksypropylcellulose	8,0 mg
Hydroksypropylcellulose	2,4 mg
Kalsiumstearat	1,2 mg
[Totalt]	126,8 mg

Etter at 5,6 g laktose, 2,4 g maisstivelse, 1,32 g mikrokrystallinsk cellulose, 0,8 g lavsubstituert hydroksypropylcellulose (merkenavn: L-HPC/LH-22, produsert av Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) 0,24 g hydroksypropylcellulose og

0,12 g kalsiumstearat ble blandet med 2,2 g dihydrat av kalsiumsalt av benzylravsyrederivatet representert ved formelen (I) (aktiv komponent), ble blandingen komprimert med et trykk på 500 kg ved anvendelse av 7 mm diameter stanse med rund endeflate (9,5R) for å fremstille tabletter av sammensetningen over.

Eksempel 1

Aktiv komponent	5,0 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	27,5 mg
Laktose	27,9 mg
Maisstivelse	10,0 mg
Lavsubstituert hydroksypropylcellulose	3,0 mg
Kalsiumstearat	0,8 mg
Lett vannfri kiselsyre	0,8 mg
[Totalt]	75,0 mg

Etter at 275,0 g mikrokrystallinsk cellulose, 279,0 g laktose, 100,0 g maisstivelse, 30,0 g lavsubstituert hydroksypropylcellulose (merkenavn: L-HPC/LH-11, produsert av Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 8,0 g kalsiumstearat, og 8,0 lett vannfri kiselsyre (merkenavn: Adsolider [varemerke] 101, produsert av Freund Industrial Co., Ltd.) ble blandet med 50,0 g dihydrat av kalsiumsalt av benzylravsyrederivatet representert ved formelen (I) (aktiv komponent), ble blandingen komprimert med et trykk på omkring 700 kg ved en tabletteringsmaskin som anvender av 6 mm diameter stanse med rund endeflate (5R) for å fremstille tabletter av sammensetningen over.

Eksempel 2

Aktiv komponent	5,0 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	27,5 mg
Laktose	27,3 mg
Maisstivelse	10,0 mg
Lavsubstituert hydroksypropylcellulose	3,0 mg
Kalsiumstearat	0,8 mg
Lett vannfri kiselsyre	1,4 mg
[Totalt]	75,0 mg

Etter at 275,0 g mikrokrySTALLinsk cellulose 273,0 g lakto-
se, 100,0 g maisstivelse, 30,0 g lavsubstituert hydroksy-
propylcellulose (merkenavn: L-HPC/LH-11, produsert av Shin-
Etsu Chemical Co., Ltd.), 8,0 g kalsiumstearat, og 14,0
5 lett vannfri kiselsyre (merkenavn: Adsolider [varemerke]
101, produsert av Freund Industrial Co., Ltd.) ble blandet
med 50,0 g dihydrat av kalsiumsalt av benzylravsyrederiva-
tet representert ved formelen (I) (aktiv komponent), ble
blandingen komprimert med et trykk på omkring 700 kg ved
10 anvendelse av 6 mm diameter stanse med rund endeflate (5R)
for å fremstille tabletter av sammensetningen over.

Eksempel 3

Aktiv komponent	22,0 mg
Laktat	56,0 mg
Maisstivelse	24,0 mg
MikrokrySTALLinsk cellulose	13,2 mg
Delvis pre-gelatinisert stivelse	8,0 mg
Hydroksypropylcellulose	2,4 mg
Kalsiumstearat	1,2 mg
[Totalt]	126,8 mg

Etter at 5,6 g laktose, 2,4 g maisstivelse, 1,32 g mikro-
krySTALLinsk cellulose og 0,8 g delvis pre-gelatinisert
15 stivelse (merkenavn: PCS [varemerke], produsert av Asahi
Kasei Co., Ltd.) ble blandet med 2,2 g dihydrat av kalsium-
salt av benzylravsyrederivatet representert ved formelen
(I) (aktiv komponent), ble 4 g av en vandig oppløsning av 6
vekt% hydroksypropylcellulose (0,24 g som hydroksypropyl-
20 cellulose) tilsatt dertil. Blandingen ble granulert i en
morter, og granulatene ble passert gjennom en sikt etter
tørking i en skalltørker for å gi granulater på 30 mesh
(500 µm) eller mindre. Kalsiumstearat ble blandet for at
granulatene skulle være ved 0,95% og blandingen ble kompri-
25 mert med et trykk på 500 kg ved anvendelse av 7 mm diameter
stanse med rund endeflate (9,5R) for å fremstille tabletter
av sammensetningen over.

Eksempel 4

Aktiv komponent	22,0 mg
Laktose	60,7 mg
Maisstivelse	26,0 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	13,2 mg
Lett vannfri kiselsyre	1,3 mg
Hydroksypropylcellulose	2,4 mg
Kalsiumstearat	1,2 mg
[Totalt]	126,8 mg

Etter at 6,07 g laktose, 2,6 g maisstivelse, 1,32 g mikrokrystallinsk cellulose og 0,13 g lett vannfri kiselsyre (merkenavn: Adsolider [varemerke]101, produsert av Freund Industrial Co., Ltd.), ble blandet med 2,2 g dihydrat av kalsiumsalt av benzylravsyrederivatet representert ved formelen (I) (aktiv komponent), ble 4 g av en vandig oppløsning av 6 vekt% hydroksypropylcellulose (0,24 g som hydroksypropylcellulose) tilsatt dertil. Blandingen ble granulert i en morter, og granulatene ble passert gjennom en sikt etter tørking i en skalltørker for å gi granulater på 30 mesh (500 µm) eller mindre. Kalsiumstearat ble blandet for at granulatene skulle være ved 0,95% og blandingen ble komprimert med et trykk på 500 kg ved anvendelse av 7 mm diameter stanse med rund endeflate (9,5R) for å fremstille tabletter av sammensetningen over.

Eksempel 5

Aktiv komponent	22,0 mg
Laktose	54,7 mg
Maisstivelse	24,0 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	13,2 mg
Delvis pre-gelatinisert stivelse	8,0 mg
Lett vannfri kiselsyre	1,3 mg
Hydroksypropylcellulose	2,4 mg
Kalsiumstearat	1,2 mg
[Totalt]	126,8 mg

Etter at 5,47 g laktose, 2,4 g maisstivelse, 1,32 g mikrokrystallinsk cellulose, 0,8 g delvis pre-gelatinisert stivelse (merkenavn: PCS [varemerke], produsert av Asahi Kasei Co., Ltd.) og 0,13 g lett vannfri kiselsyre (merkenavn Ado-

sider [varemerke]101, produsert av Freund International Co., Ltd.) ble blandet med 2,2 g dihydrat av kalsiumsalt av benzyldravsyrederivatet representert ved formelen (I) (aktiv komponent), ble 4 g av en vandig oppløsning av 6 vekt% hydroksoypropylcellulose (0,24 g som hydroksoypropylcellulose) tilsatt dertil. Blandingen ble granulert i en morter, og granulatene ble passert gjennom en sikt etter tørking i en skalltørker for å gi granulater på 30 mesh (500 µm) eller mindre. Kalsiumstearat ble blandet for at granulatene skulle være ved 0,95% og blandingen ble komprimert med et trykk på 500 kg ved anvendelse av 7 mm diameter stanse med rund endeflate (9,5R) for å fremstille tabletter av sammensetningen over.

Eksempel 6

Aktiv komponent	22,0 mg
Laktose	56,9 mg
Maisstivelse	24,4 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	14,0 mg
Delvis pre-gelatinisert stivelse	9,0 mg
Hydroksypropylcellulose	2,5 mg
Kalsiumstearat	1,2 mg
[Totalt]	130,0 mg

Etter at 569 g laktose, 244 g maisstivelse, 140 g mikrokrystallinsk cellulose og 90 g delvis pre-gelatinisert stivelse (merkenavn: PCS [varemerke], Asahi Kasei Co., Ltd.) ble blandet med 2,2 g dihydrat av kalsiumsalt av benzyravsyrederivatet representert ved formelen (I) (aktiv komponent), ble 416,7 g av en vandig oppløsning av 6 vekt% hydroksypropylcellulose (25 g som hydroksypropylcellulose) tilsatt dertil. Blandingen ble granulert i en høy-skjær mikser. Granulatene ble tørket ved anvendelse av en fluidisert sjikt tørker og passert gjennom en sikt for å gi granulater på 30 mesh (50 µm) eller mindre. Kalsiumstearat ble blandet til for at granulatene skal være 0,92%, og blandingen ble tablettet med en tabletteringsmaskin med et trykk på 500 kg ved anvendelse av 7 mm diameter stanse med rund endeflate (9,5R) for å fremstille tabletter av sammensetningen over.

Testeksempel 1

Oppløsningstest (1)

For tablettene beskrevet i eksemplene 1 og 2 og referanse-eksempel 1, ble oppløsningstesten (en kvantitativ metode: HPLC, en deteksjonsbølgelengde: 220 nm) utført ved anvendelse av 900 ml av første fluid i den japanske farmakopé ved 50 rpm i henhold til "skovlmetoden", apparatur 2 av oppløsningstestmetodene ifølge den 13. reviderte japanske farmakopén. Fra resultatene av disse oppløsningstestene som

vist i Figur 1, viste tablettene ifølge eksemplene 1 og 2 mye mer utmerket oppløsning enn de til referanseeksempel 1.

Testeksempel 2

Oppløsningstest (2)

5 For tablettene beskrevet i eksemplene 3 til 6 og referanseeksemplene 2 til 9, ble oppløsningstesten (en kvantitativ metode: UV absorbansbestemmelse, en deteksjonsbølgelengde: 205 nm) utført ved anvendelse av 900 ml av første fluid i den japanske farmakopé ved 50 rpm i henhold til "skovlmetoden",
10 apparatur 2 av oppløsningstestmetodene ifølge den 13. reviderte japanske farmakopén. Fra resultatene av disse oppløsningstestene som vist i Figur 2, viste tablettene ifølge eksemplene 3 til 6 mye mer utmerket oppløsning enn de til referanseeksemplene 3 til 9.

15 Testeksempel 3

Kompatibilitetstest

Ett gram av hvert av de forskjellige additiver ble blandet med 1 g dihydrat av kalsiumsalt av benzyldravsyrederivatet representert ved Formel (I), og blandingen ble plassert i
20 to uker under en betingelser av temperatur på 60°C og relativ fuktighet på 80%. Deretter ble dens opptreden observert.

Additiver:

Delvis pre-gelatinisert stivelse (merkenavn: PCS [varemerke],
25 produsert Asahi-Kasei Co., Ltd.)

Karmellose (merkenavn: NS-300 [varemerke], produsert av Gotoku Yakuhin Co., Ltd.)

Karmellosekalsium (merkenavn: ECG-505 [varemerke], produsert av Gotoku Yakuhin Co., Ltd.)

Krosmalleosenatrium (merkenavn: Ac-Di-Sol, produsert av Asahi Kasei Co., Ltd.)

- 5 Lett vannfri kiselsyre (merkenavn: Adsolider [varemerke]
101, Freund Industrial Co., Ltd.)

Resultatene er vist i den følgende Tabell 1. Dihydratet av kalsiumsalt av benzyldravsyrederivatet representert ved Formelen (I) var stabilt i kombinasjon med delvis pre-gelatinisert stivelse eller lett vannfri kiselsyre, men forårsaket en inkompatibel kombinasjon med karmellose, karmellose kalsium eller krosmalleose natrium.

Tabell 1

Additiver	Opptreden
Delvis pre-gelatinisert stivelse	Ingen endring
Karmellose	Lysegul farge
Karmellose kalsium	Blek gul farge
Krosmalleose natrium	Blek gul farge
Lett vannfri kiselsyre	Ingen endring

Testeksempel 4

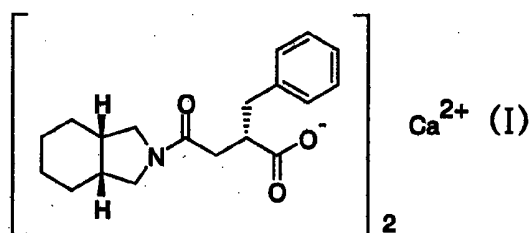
- 15 Stabilitetstest

Tablettene beskrevet i eksempel 3 og 4 og referanseeksempel 2 ble plassert i 1 uke under en tilstand av temperatur på 60°C og relativ fuktighet på 80%, og deretter ble tablettens opptreden, mengder av deres dekomponeringer og oppløsningsstidsperioder ved anvendelse av første fluid av den Japanske farmakopé undersøkt. Som resultatene viser, endret tablettene beskrevet i referanseeksempel 2, inneholdende karmellose, en opptredende farge til blekt gul hvilket indikerer en økning av dekomponeringer. Imidlertid, detek-

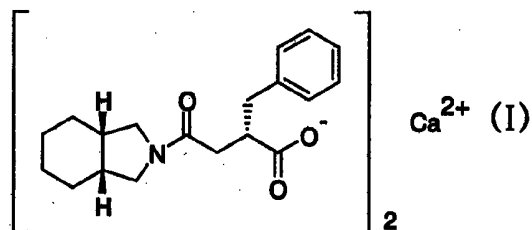
terer ikke tablettene beskrevet i eksemplene 3 og 4 ved
anvendelse av henholdsvis delvis pre-gelatinisert stivelse
og lett vannfri kiselsyre, noen endringer, og deres oppløs-
ningstidsperioder endret seg ikke og følgelig var tablet-
5 tene ekstremt stabile.

P a t e n t k r a v

1. Umiddelbar frigivelses oral farmasøytisk sammensetning,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter (a)
 5 kalsiumsaltet av et benzylravsyrederivat representert ved formelen:



- eller dets hydrat som aktiv bestanddel,
 (b) mikrokryсталinsk cellulose ,
 10 (c) laktose,
 (d) maisstivelse og
 (e) minst en substans valgt fra gruppen bestående av silisiumdioksid og delvis pregelatinisert stivelse, hvor 75% eller mer av den aktive bestanddel blir frigjort innen 20
 15 minutter fra inntak av den orale sammensetning.
2. Umiddelbar frigivelses oral farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor mengden av silisiumdioksid som er til stede, er 0,5 til 5 vekt%.
3. Umiddelbar frigivelses oral farmasøytisk sammensetning
 20 ifølge krav 1, hvor mengden av delvis pregelatinisert stivelse som er til stede, er 5 til 20 vekt%.
4. Umiddelbar frigivelses oral farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor doseringsformen er i form av en tablett.
- 25 5. Anvendelse av kalsiumsaltet av et benzylravsyrederivat representert ved formelen:



eller dets hydrat i kombinasjon med

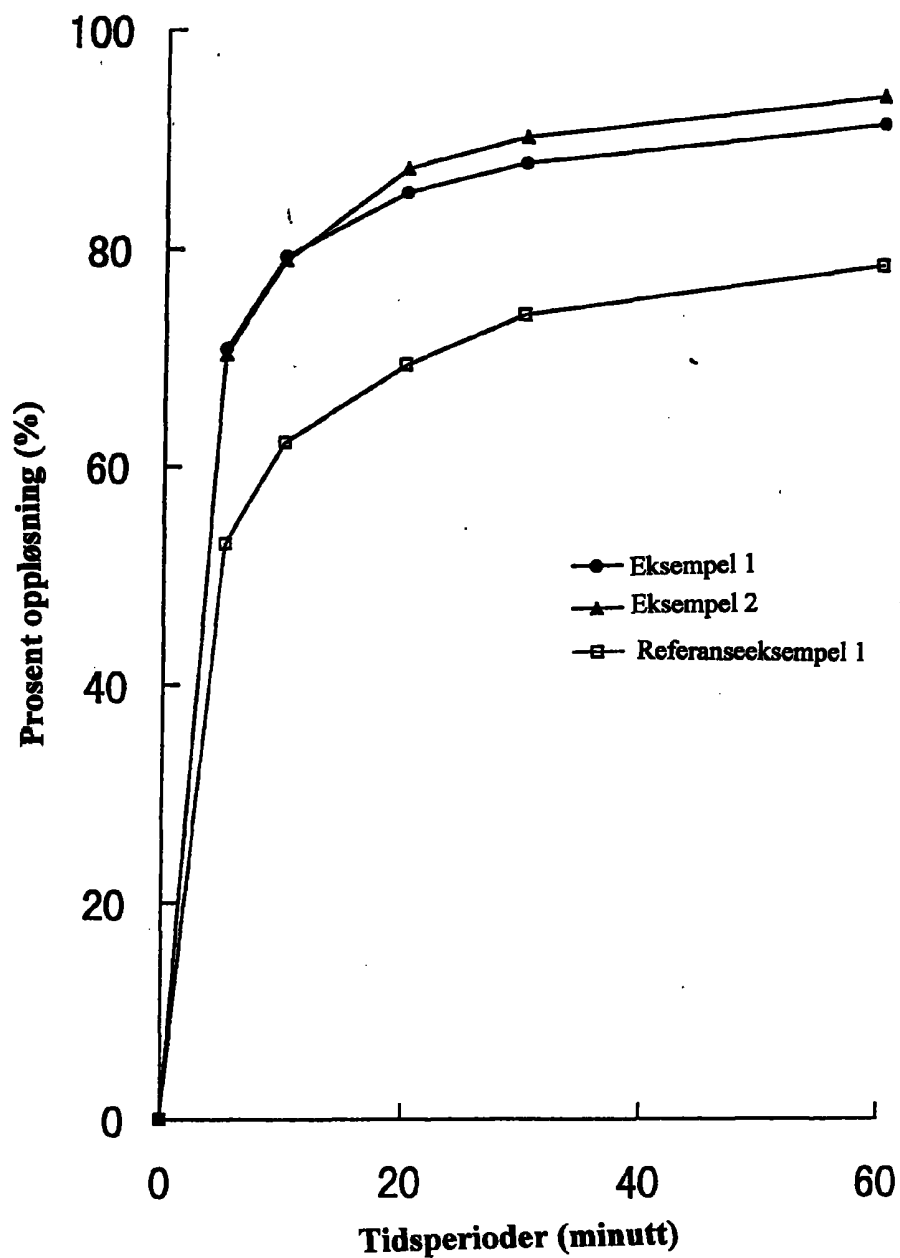
- (a) mikrokrytalinsk cellulose ,
- (b) laktose,
- 5 (c) maisstivelse og
- (d) minst en substans valgt fra gruppen bestående av silisiumdioksid og delvis pregelatinisert stivelse, ved fremstilling av en umiddelbar frigivelses oral farmasøytisk sammensetning som frigjør 75% eller mer av den aktive bestanddel innen 20 minutter fra inntak av den orale sammensetning for behandling av diabetes.

6. Anvendelse ifølge krav 5, hvor mengden av silisiumdioksid som er til stede, er 0,5 til 5 vekt%.

- 7. Anvendelse ifølge krav 5, hvor mengden av delvis pregelatinisert stivelse som er til stede, er 5 til 20 vekt%.

TEGNINGER

Figur 1



Figur 2

