

# 發明專利說明書

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92100808

※IPC分類：A61K31/62  
C07C53/19

※申請日期：92年01月15日

## 壹、發明名稱：

(中文) 含有 2, 2-二氯-1, 2-(4-氯苯基)-十二酸之醫藥組成物

(英文) 2, 2-ジクロロ-1, 2-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸含有醫藥組成物

## 貳、發明人 (共 5 人)

### 發明人 1

姓名：(中文) 小林伸一郎

(英文) 小林伸一郎

住居所地址：(中文) 日本國静岡縣富士市大野新田三三二一一  
青雲寮三三一號

(英文)

## 參、申請人 (共 1 人)

### 申請人 1

姓名或名稱：(中文) 興和股份有限公司

(英文) 興和株式会社

住居所地址：(中文) 日本國愛知縣名古屋市中區錦三丁目六番二  
九號

(或營業所) (英文) \_\_\_\_\_

國籍：(中文) 日本 (英文) JAPAN

代表人：(中文) 1. 三輪芳弘

(英文) \_\_\_\_\_

**發明人 2**

姓名：(中文) 高野仁一郎  
(英文) 高野仁一郎  
住居所地址：(中文) 日本國静岡縣富士市水戶島一—五—一—三  
〇二  
(英文)

**發明人 3**

姓名：(中文) 川島弘行  
(英文) 川島弘行  
住居所地址：(中文) 日本國静岡縣富士市鈴川西町一—一七—九  
(英文)

**發明人 4**

姓名：(中文) 篠田泰雄  
(英文) 篠田泰雄  
住居所地址：(中文) 日本國静岡縣静岡市馬場町七四  
(英文)

**發明人 5**

姓名：(中文) 稻木敏男  
(英文) 稻木敏男  
住居所地址：(中文) 日本國静岡縣三島市西若町六—一〇—二〇  
三  
(英文)

## 捌、聲明事項

### ■主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1.日本 ; 2002/01/16 ; 2002-007022

---

(1)

## 玖、發明說明

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種含有 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸之醫藥組成物之安定性優異之醫藥組成物。

### 【先前技術】

2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸係不伴隨著低血糖症之危險性且使高血糖狀態正常化之外，具有使三甘油脂、膽固醇、血纖維蛋白質降低等之價值的藥理學的特性，故有利於作為真正糖尿病之治療藥。(特表平 10-510515 號公報)。又，該化合物係因經過時間的分解引起含量降低，故可求得製劑中之安定性的改善。

一種關於因水分與氧之不安定化的防止對策，一般而言係可舉例如對於藥物包覆玉米澱粉或添加具有保持水分之性質的玉米澱粉與以氮取代保存之方法。又，對於該化合物包覆玉米澱粉時，具有產生藥物之溶離延遲的問題，又，添加充分保持水分之量的玉米澱粉亦無法得到充分之效果，且打錠時之成形化亦具有惡化之問題。又，以氮取代之保存方法，缺乏安定化效果，且因製造步驟繁雜而不佳。因此，尋求欲改善該化合物之安定性的方法。

### 【發明內容】

本發明之課題係一種提供含有 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸之安定性優異的醫藥組成物。

(2)

本發明者們欲解決上述課題且精心研究結果發現，將 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸與交聯羧甲基纖維素鈉維持於混合物狀態時，該混合物中之 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸之安定性提昇，以達到完成本發明。

即，本發明係提供一種醫藥組成物，其特徵為含有含選自 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸、其鹽及酯所成之群中之物質與交聯羧甲基纖維素鈉之混合物。

依本發明之最佳形態，係提供一種該醫藥組成物，其特徵為選自 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸、其鹽及酯所成之群中之物質與交聯羧甲基纖維素鈉之添加比為 10:1~1:20。

由其他之觀點可得知，依本發明係提供一種安定化劑，其係選自 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸、其鹽及酯所成之群中之物質的安定化劑，其特徵為含交聯羧甲基纖維素鈉之安定化劑。

又由其他之觀點可得知，依本發明係提供一種選自 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸、其鹽及酯所成之群中之物質的安定化方法，其特徵為含有調製選自含 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸、其鹽及酯所成之群中之物質與交聯羧甲基纖維素鈉之混合物之步驟。

### 【實施方式】

本發明之醫藥組成物係含有一種作為有效成分之選自

(3)

2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸、其鹽及酯所成之群中之物質。作為一種鹽，可舉例如鹼鹽、鹼土類金屬鹽、銨鹽及烷基銨鹽等，例如鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽、鈣鹽或四甲基銨鹽。作為一種酯係可舉例如 C1~C6 之脂肪族醇與之酯，例如甲基酯、乙基酯、丙基酯、丁基酯、異丙基酯等。該物質中，特別是 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸之鈉鹽為最佳。

2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸係可以特表平 10-510515 號公報之方法製造，利用鹽或酯經由一般之方法，熟悉該項技術者可容易製造。

本發明使用之交聯羧甲基纖維素鈉係羧基甲基纖維素鈉之架橋聚合物，例如於市面上販賣之 akuzisol(商品名)(旭化成股份有限公司製作)等。交聯羧甲基纖維素鈉係廣泛使用於熟悉該項技術之業界作為賦形劑、崩壞劑或崩壞補助劑，且熟悉該項技術者易於使用。

關於含有選自 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸、其鹽及酯所成之群中的物質與交聯羧甲基纖維素鈉之混合物中兩者之添加比例係並不特定限制，例如該物質與交聯羧甲基纖維素鈉之比係 10:1~1:20 者為最佳，2:1~1:15 為最特別。

又，本發明之醫藥組成物，除添加以上之成分之外，可適其必要添加醫藥之製造使用之製劑用添加物之 1 種或 2 種以上。而其製劑用添加物係可舉例如賦形劑、結合劑、崩壞劑、潤滑劑等。

(4)

賦形劑係例如乳糖、白糖、澱粉類、結晶纖維素、砂糖、甘露糖醇、木糖醇、硬化油、輕矽酸酐、磷酸氫鈣等，而其添加量係對於組成物全量最佳為 10~95 重量%，更佳為 30~90 重量%，特別佳為 60~90 重量%。

結合劑係例如甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、 $\alpha$ 化澱粉、聚乙烯基比各烷酮、聚乙烯基醇、明膠、支鏈澱粉等，而其添加量係對於組成物全重量最佳為 1~10 重量%，更佳為 2~8 重量%，特別佳係 3~6 重量%。

崩壞劑係例如羧甲基纖維素鈣、低取代度羥基丙基纖維素、玉米澱粉、羧基甲基澱粉鈉等，而其添加量，對於組成物全量最佳為 2~25 重量%，更佳為 3~15 重量%，特別佳為 4~10 重量%。

潤滑劑係例如硬酯酸鎂、硬酯酸鈣、滑石等，而其添加量，對於組成物全重量最佳為 0.01~5.0 重量%，更佳為 0.1~2.0 重量%，特別佳為 0.5~1.0 重量%。

使用該製劑用添加物時，2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸、其鹽及酯所成之群中的物質之添加量係對於醫藥組成物全重量最佳為 .1~30 重量，更佳為 0.1~20 重量%，特別佳為 0.1~10 重量%。使用該製劑用添加物時，交聯羧甲基纖維素鈉之添加量係對於醫藥組成物全量最佳為 0.1~30 重量%，更佳為 0.1~20 重量%，特別佳為 0.1~15 重量%。

本醫藥組成物係將選自特定量之選自 2,2-二氯-12

(5)

— (4-氯苯基)-十二酸、其鹽及酯所成之群中的物質與交聯羧甲基纖維素鈉，經由例如 V 型混合機混合而可調製。必要時，於該混合物之調製時，加入賦形劑、崩壞劑、結合劑等之製劑用添加物而可製造混合物。對於此混合物，必要時實施粉末化或造粒等之適宜的製劑操作化後，以熟悉此項技術者經由可利用之適宜的方法而可製造錠劑或膠囊劑等之醫藥組成物。

調製該醫藥組成物時，將該混合物保持原狀態為佳，但必要時對於該混合物添加適宜之製劑用添加物，以熟悉此項技術者使用可利用之一般的方法而可製造錠劑或膠囊等為佳。例如，錠劑係於該混合物中，加入賦形劑與結合劑等之製劑用添加物，而經由濕式顆粒壓縮法(濕式法)與直接粉末壓縮法(乾式法)等可調製。又，膠囊劑係將該混合物粉末化或顆粒化後，填充於明膠膠囊與 HPMC(羥基丙基甲基纖維素)膠囊等而可調製。本發明之醫藥組成物的形態係固形劑，但並不特定限定，但錠劑、膠囊劑之外、散劑、顆粒劑、咀嚼片劑、膜衣錠、糖衣錠等中之任一種為佳。

含有選自該 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸、其鹽及酯所成之群中的物質與交聯羧甲基纖維素鈉之混合物係以乾式法或濕式法中之任一種方式混合者為佳。例如，濕式法中，對於該混合物加入 10~40 重量% 之水、乙醇、異丙醇等之結合液而均勻混練之練合物者為佳。將所得之混練物經真空乾燥之後，必要時製造顆粒且混合硬酯酸鎂



(6)

等，以該方法而可調製錠劑或膠囊劑。

以該方法製造之本發明的醫藥組成物係於高溫下之保存安定性為佳，例如，錠劑中，於 60°C 之條件下 2 週保存後之 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸鈉之殘留率係 90% 以上，而膠囊劑之中，於 60°C 之條件下保存 1 週之 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸鈉之殘存率係 85% 以上。

本發明之醫藥組成物係有利於作為糖尿病病患之治療劑，一般而言，2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸鈉係以 1~600mg/日，分別可投與 1 次~數次。

## 實施例

經由以下之實施例具體地說明本發明，但本發明係並不限定於以下之實施例。

### 實施例 1

將 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸鈉 10g、乳糖 1150.0g、羥基丙基纖維素 48.0g、交聯羧甲基纖維素鈉 120.0g (商品名:akuzisol,旭化成(股份有限公司)製作，以品川式混合攪拌機混合 10 分鐘，再加入純化水 400.0mL 混練。之後，將混練物於 60°C 條件下，進行真空乾燥 4 小時，以快速研磨機製造顆粒，再將硬酯酸鎂 12.0g 以 v 型混合機混合，再以菊水回轉式打錠機 19TU 使每 1 錠錠劑化製為 134.0mg。

(7)

## 實施例 2

將 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸鈉 10.0g、乳糖 1058.0g、交聯羧甲基纖維素鈉(商品名:akuzisol,旭化成)120.0以V形混合機混合10分鐘之後,再加入硬脂酸鎂 12.0g,接者以V型混合機混合,以菊水回轉式打錠機 19TU使每1錠錠劑化製為 120.0mg。

## 實施例 3~5

更改交聯羧甲基纖維素鈉之添加量,進行與實施例 2 相同方法將每 1 錠錠劑化製為 80.0mg。

## 比較例 1

使用相同崩壞劑之低取代度羥基丙基纖維素取代交聯羧甲基纖維素鈉,再進行與實施例 1 相同方法將每 1 錠錠劑化製為 134.0mg。

## 比較例 2

將比較例所得之錠劑,加入玻璃瓶中,再將瓶內之空氣取代為氮。

## 比較例 3

對於比較例 1,又加入玉米澱粉同樣地使每 1 錠錠劑化製為 134.0mg。

(8)

## 比較試驗及其之結果

將實施例 1~實施例 5、比較例 1~比較例 3 所得之錠劑，加入各自之玻璃瓶中嚴密栓緊，於 60°C 之條件下保存 2 週。將保存 2 週後之 2,2-二氫-12-(4-氨基苯基)-十二酸鈉之含量經由 HPLC 而測定。而其結果表示如表 1。

(9)

表 1

	實施例1	實施例2	實施例3	實施例4	實施例5	比較例1	比較例2	比較例3
2,2-二氫-12-(4-氨基苯基)-十二酸鈉	1.0	1.0	5.0	5.0	5.0	1.0	1.0	1.0
交聯羧甲基纖維素鈉	12.0	12.0	4.0	8.0	12.0	-	-	-
低取代度羥基丙基纖維素	-	-	-	-	-	12.0	12.0	12.0
玉米澱粉	-	-	-	-	-	-	-	12.0
乳糖	115.0	105.8	70.2	66.2	62.2	115.0	115.0	103.0
羥基丙基纖維素	4.8	-	-	-	-	4.8	4.8	4.8
硬脂酸鎂	1.2	1.2	0.8	0.8	0.8	1.2	1.2	1.2
合計(mg)	134.0	120.0	80.0	80.0	80.0	134.0	134.0	134.0
60 °C -2 週 後 之 殘 留 率 (%)	93.7	93.9	96.3	97.2	97.8	84.9	88.3	87.8

(10)

使用崩壞劑之低取代度羥基丙基纖維素取代交聯羧甲基纖維素鈉之比較例 1 的 2,2-二氫-12-(4-氯苯基)-十二酸鈉之安定性不佳，再除去氧且以氮取代之保存(比較例 2)與添加具有保持水分之能力的玉米澱粉(比較例 3)亦無法得到滿足之安定性。

與其比較下，添加交聯羧甲基纖維素鈉之實施例 1~實施例 5 係於 60°C 之條件下保存 2 週後亦安定。

## 實施例 6

將 2,2-二氫-12-(4-氯苯基)-十二酸鈉 1.0g、甘露糖醇 211.5g、滑石 25.0g、交聯羧甲基纖維素鈉 12.5g，以 v 型混合機混合 10 分鐘所得之混合末。將該混合末 250.0mg，以 HPMC 膠囊(尺吋 1 號)使用膠囊填充機而填充之膠囊劑。

## 比較例 4

除去實施例 6 之交聯羧甲基纖維素鈉，而進行與實施例 6 相同方法製得 250.0mg 之膠囊劑。

## 比較例 5

將比較例 4 所得之膠囊劑，加入玻璃瓶，再將瓶內之空氣取代為氮。

## 比較例 6

(11)

使用相同崩壞劑之低取代度羥基丙基纖維素取代交聯羧甲基纖維素鈉，再進行與實施例 6 相同方法製得 250.0mg 的膠囊劑。

比較例 7

使用相同崩壞劑之低取代度羥基丙基纖維素取代交聯羧甲基纖維素鈉，再進行與實施例 6 相同方法之 250.0mg 的膠囊劑。

比較試驗與結果

進行與先前同樣地之錠劑的比較試驗之方法，測量實施例 6、比較例 4~7 所得之膠囊劑，於各自 60℃ 之條件下保存 1 週之後的 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸鈉之殘留量。

(12)

表 2

	實施例6	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7
2,2-二氫-12-(4-氨基)-十二酸鈉	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
甘露糖醇	211.5	224.0	224.0	211.5	211.5
滑石	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
交聯羧甲基纖維素鈉	12.5	-	-	-	-
低取代度羥基丙基纖維素	-	-	-	12.5	-
羧甲基澱粉鈉	-	-	-	-	12.5
合計(mg)	250.0	250.0	250.0	250.0	250.0
60°C-1週後之殘留率(%)	88.5	70.1	73.5	67.7	57.6

(13)

與錠劑之結果，相同地添加交聯羧甲基纖維素鈉之實施例 6 之膠囊劑係與其他之比較例之膠囊劑相比，於 60℃ 之條件下保存 1 週後亦安定。

產業上之利用可能性

依本發明係提供一種含有 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸之安定性優異的組成物。



**肆、中文發明摘要**

發明之名稱：含有 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-  
十二酸之醫藥組成物

一種安定性優異之醫藥組成物，其特徵為含有選自含  
2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸、其鹽及酯所成之群中之  
物質與交聯羧甲基纖維素鈉之混合物。

**伍、英文發明摘要**

發明之名稱：

(1)

**拾、申請專利範圍**

1. 一種醫藥組成物，其特徵為含有含選自 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸、其鹽及酯所成之群中之物質與交聯羧甲基纖維素鈉之混合物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中選自 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸、其鹽及酯所成之群中之物質與交聯羧甲基纖維素鈉之添加比為 10:1~1:20。

3. 一種安定化劑，其係選自 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸、其鹽及酯所成之群中之物質的安定化劑，其特徵為含交聯羧甲基纖維素之安定化劑。

4. 一種安定化方法，其係選自 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸、其鹽及酯所成之群中之物質的安定化方法，其特徵為含有調製選自 2,2-二氯-12-(4-氯苯基)-十二酸、其鹽及酯所成之群中之物質與交聯羧甲基纖維素鈉之混合物之步驟。

陸、(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：