



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/195, 9/20, 47/38</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/22105</p> <p>(43) 国際公開日 1998年5月28日(28.05.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04152</p> <p>(22) 国際出願日 1997年11月14日(14.11.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/318541 1996年11月15日(15.11.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.)[JP/JP] 〒104 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 矢吹 昭(YABUKI, Akira)[JP/JP] 戒田正人(KAIDA, Masato)[JP/JP] 安藤隆彦(ANDO, Takahiko)[JP/JP] 二宮信豪(NINOMIYA, Nobutaka)[JP/JP] 尾崎正尚(OZAKI, Masanao)[JP/JP] 〒210 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1番1号 味の素株式会社 中央研究所内 Kanagawa, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: TABLETTED PREPARATION</p> <p>(54)発明の名称 錠剤組成物</p> <p>(57) Abstract A tabletted preparation containing N-(trans-4-isopropylcyclohexanecarbonyl)-D-phenylalanine and hydroxypropylcellulose having a low degree of substitution. This preparation can be disintegrated in the stomach speedily after the administration and absorbed without being affected by diet, thus protecting diabetics from postprandial blood sugar increase.</p>		

N- (トランス-4-イソプロピルシクロヘキサンカルボニル) -D-フェニルアラニン及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有する錠剤組成物が開示される。この錠剤組成物は、投与後胃の中で速やかに崩壊することにより、食事の影響を受けることなく吸収されて糖尿病患者の食後の血糖上昇を抑制することができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	TD	チャード
AU	オーストラリア	GB	英国	MC	モナコ	TG	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GM	ガンビア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BE	ベルギー	GN	ギニア			TT	トリニダード・トバゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GW	ギニア・ビサオ	ML	マリ	UA	ウクライナ
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MR	モーリタニア	US	米国
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	VN	ウイエトナム
CA	カナダ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CF	中央アフリカ	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CG	コンゴ共和国	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CH	スイス	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CI	コートジボアール	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CM	カメルーン	KG	キルギス	PT	ポルトガル		
CN	中国	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
CU	キューバ	KR	韓国	RU	ロシア		
CY	キプロス	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
CZ	チェコ	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		
DK	デンマーク	LK	スリランカ	SI	スロヴェニア		
EE	エストニア	LR	リベリア	SK	スロヴァキア		
ES	スペイン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ		

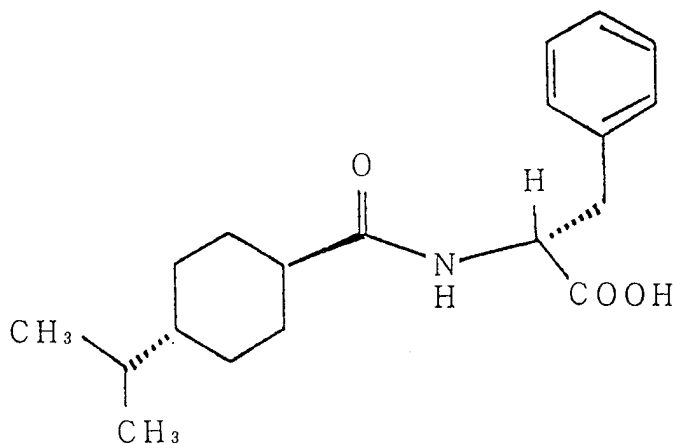
明細書
錠剤組成物

技術分野

本発明は、糖尿病患者の血糖値をコントロールするために用いられる錠剤組成物に関する。

発明の背景

下記の式：



で表されるN-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキサンカルボニル)-D-フェニルアラニン(以下、化合物〔1〕と称する。)が経口投与で優れた血糖降下作用を示し、糖尿病治療薬として有用であることが知られている(特公平4-15221号公報)。

しかしながら、食後の血糖上昇を抑制する目的で食前または食後に化合物〔1〕を経口投与した場合には、そのバイオアベイラビリティーが低下することがわかった。

発明の開示

本発明は、血糖降下作用を発現し、しかもその持続時間が短いという化合物〔1〕が本来有している特性を低下させることなく、食事の影響を受けることなく速やかに吸収される錠剤組成物を提供することを目的とする。

本発明は、活性成分として化合物〔1〕を、また崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有する錠剤組成物に関する。

また本発明は、上記化合物〔1〕及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに加えて、賦形剤、好ましくはラクトースを含有する賦形剤を含有する錠剤組成物に関する。

また本発明は、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロースをさらに含有する前記の各錠剤組成物に関する。

そしてこのような組成の錠剤組成物は、投与後胃の中で速やかに崩壊することにより、食事の影響を受けることなく吸収されて糖尿病患者の食後の血糖上昇を抑制することができる。

図面の簡単な説明

図1は、絶食下投与における血漿中の化合物〔1〕の濃度を示す。

図2は、食前投与における血漿中の化合物〔1〕の濃度を示す。

発明を実施するための最良の形態

本発明の錠剤組成物における活性化合物は、前記式で表わされるN-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキサンカルボニル)-D-フェニルアラニン〔化合物1〕である。化合物〔1〕の製造方法は、特公平4-15221号公報等に記載されており、例えば4-イソプロピルシクロヘキサンカルボン酸とD-フェニルアラニンまたはそのエステルを活性エステル法等を用いて縮合することに

より得ることができる。またその安定結晶の製造方法は、特開平5-208943号公報に記載されており、例えば化合物〔1〕をエタノール、アセトン等と水の混合溶媒から10℃以上で結晶化させることにより得ることができる。

本発明の錠剤組成物における化合物〔1〕の配合量は、一般的には5～50重量%であり、好ましくは10～40重量%、さらに好ましくは20～30重量%である。

本発明の錠剤組成物に崩壊剤として用いられる低置換度ヒドロキシプロピルセルロースはセルロースのピラノース環が持っている水酸基の極一部をプロピレンオキサイドでエーテル化した、セルロースのヒドロキシプロピルエーテルである。また、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを乾燥したものを定量するとき、ヒドロキシプロポキシル基を5.0～16.0重量%含む化合物である（日本薬局方第13改正D-885～D-888および米国薬局方第23改正第2253～2254ページ参照）。該低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの例としては、例えば信越化学工業（株）製低置換度ヒドロキシプロピルセルロースL-HPC（LH-11、LH-20、LH-21、LH-22、LH-30、LH-31やLH-32）などをあげることができる。

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの配合量は、5～50重量%とするのが好ましく、より好ましくは5～40重量%、さらに好ましくは10～40重量%、最も好ましくは20～40重量%である。

カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム及びクロスカルメロースナトリウム等を用いた場合には、保存中に着色をおこすため好ましくない。またコーンスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、結晶セルロース及び部分アルファー化デンプン等は、単独で用いた場合には崩壊性が悪く好ましくないが、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと組み合わせると改善される。

本発明の錠剤組成物には、上記の必須成分に加えて、さらに賦形剤としてラクトース、デンプン、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムを配合することができる。これらの中でも、ラクトースが化合物〔1〕と配合変化を起こしにくい点で好ましい。賦形剤の配合量は、錠剤組成物中の残部とすることができ、10～90重量%とするのが好ましく、より好ましくは20～80重量%、さらに好ましくは30～60重量%である。

また、さらに結合剤としてヒドロキシプロピルセルロースを0.1～5重量%、好ましくは0.5～2重量%配合することが、製造過程で造粒が容易となるため好ましい。ここで用いるヒドロキシプロピルセルロースは、上記低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとは区別されるものであり、乾燥したものを定量するとき、ヒドロキシプロピル基を53.4～77.5重量%（日本薬局方第13改正D-880～D-885および米国薬局方第23改正第2253ページ参照）。このようなヒドロキシプロピルセルロースは、日本曹達（株）HPC-L、L（微粉）などとして容易に入手することができる。

本発明の錠剤組成物には、上記の成分のほかに通常錠剤組成物に用いられる添加剤を本発明の効果を損なわない範囲内で用いることができる。このような添加剤としては、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム、デンプン、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ポリエチレングリコールなどの賦形剤、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、部分アルファー化デンプンなどの崩壊剤、ゼラチン、アラビアゴム、エチルセルロース、ポリビニルアルコールなどの結合剤、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、硬化油などの滑沢剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニル

アセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、ポリビニルアセテートフタレートなどのコーティング剤、タール色素、酸化チタンなどの着色剤、クエン酸、アジピン酸、アスコルビン酸、メントールなどの矯味矯臭剤、モノステアリン酸、グリセリン、ポリソルベート類、ラウリル硫酸ナトリウム、しょ糖脂肪酸エステルなどの界面活性剤等があげられる。

本発明の錠剤組成物は、一般の湿式造粒法によって製造できる。すなわち、上記成分を十分混合した後、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコールを含んでいてもよい水を用いて造粒し、乾燥、必要に応じて分粒した後、打錠機により打錠して錠剤化する。さらに所望によりコーティングしてもよい。

以下、実施例により本発明を具体的に説明する。

実施例 1

表 1 に示す各成分を秤量し、ステアリン酸マグネシウムを除く各成分を攪拌造粒機により 10 分間混合した。次に粒径 100 ~ 500 μm の顆粒ができる程度の精製水(15 ~ 75 重量部)を添加し、10 分間攪拌造粒を行った。得られた顆粒を解砕機により解砕し、乾燥した。得られた乾燥顆粒にステアリン酸マグネシウムを加え、V 型混合機により 2 分間混合して、打錠し直径 7 mm、厚さ 3 mm、重量 100 mg の錠剤とした。得られた錠剤の水中での崩壊時間を日局崩壊試験法に基づいて試験した。尚、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとして、信越化学工業(株)製 L-HPC (LH-31) [ヒドロキシプロピル基 10 ~ 12.9 重量%、平均粒子径 30 μm 以下] を用いた。結果を表 1 に示した。

表 1

	比較品					本発明品				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
化合物〔1〕	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
ラクトース	74	49	44	54	64	54	44	44	34	44
コーンスターチ		20	10				20		10	
カルボキシメチルスターチNa					10					10
部分アルファ化デンプン				10					10	
結晶セルロース		5	20	10				10	10	10
低置換度トロキソプロピルセルロース						20	10	20	10	20
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
崩壊時間 (分)	>30	>30	>30	>30	11	0.8	3.1	3.1	3.0	3.8

表1からわかるように、崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを用いた錠剤は、他の崩壊剤を用いた錠剤と比較して速やかに崩壊する。

実施例2

化合物〔1〕250g、ラクトース530g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース〔信越化学工業(株)製LH-31、ヒドロキシプロポキシル基10.0～13.0重量%、平均粒子径30 μ m以下〕200gを攪拌混合造粒機にて十分に攪拌した後、精製水500gに溶解したヒドロキシプロピルセルロース〔日本曹達(株)製HPC-L〕10gを加え攪拌造粒を行った。得られた顆粒を粉碎して乾燥を行った後、ステアリン酸マグネシウム10gを添加して打錠し直径7mm、厚さ3.7mm、重量120mg、化合物〔1〕を30mg含有する錠剤を得た。この錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース8g、ポリエチレングリコール6000を1.5g、タルク2.4g、酸化チタン0.5g及び精製水87.6gからなるコート液にてスプレーしてコート錠を得た。

比較例1

化合物〔1〕250g、ラクトース440g、コーンスターチ100g及び結晶セルロース200gを攪拌混合機にて十分に攪拌した後、精製水360gに溶解したヒドロキシプロピルセルロース〔日本曹達(株)製HPC-L〕3.0gを加え攪拌造粒を行った。得られた顆粒を粉碎して乾燥を行った後、ステアリン酸マグネシウム10gを添加して打錠し直径7mm、厚さ3.7mm、重量120mg、化合物〔1〕を30mg含有する錠剤を得た。この錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース8g、ポリエチレングリコール6000を1.5g、タルク2.4g、酸化チタン0.5g及び精製水87.6gからなるコート液にてスプレーしてコート錠を得た。

実施例2及び比較例1で得られた各錠剤について、経口吸収性に及ぼす食餌の影響を評価した。コントロールとしては、化合物〔1〕30mg及びラクトース

70 mgを硬ゼラチン3号カプセルに充填したカプセル剤を用いた。錠剤またはカプセル剤をビーグル犬 (n = 8) に経口投与し、その5分後に食餌をとらせた。投与後0、15、30、45、60、90、120、180、240、360及び480分に採血し、血漿中の化合物〔1〕の濃度をHPLCにより測定し、最高血中濃度到達時間 (Tmax)、最高血中濃度 (Cmax) 及び血中濃度曲線下面積 (AUC) を求めた。また、比較のため、各錠剤またはカプセル剤を絶食時に投与した場合についても同様にして試験した。結果を表2、図1及び図2に示す。

表2

		Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax (分)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$)
実施例2の錠剤	食前投与	6.6 \pm 3.3	68 \pm 30	1218 \pm 278
	絶食時投与	9.7 \pm 2.6	47 \pm 36	1635 \pm 526
比較例1の錠剤	食前投与	3.5 \pm 0.9	131 \pm 96	1018 \pm 200
	絶食時投与	7.5 \pm 3.3	64 \pm 41	1462 \pm 542
カプセル剤	食前投与	3.1 \pm 1.1	226 \pm 145	738 \pm 210
	絶食時投与	9.5 \pm 2.3	38 \pm 36	1445 \pm 453

(平均値 \pm 標準偏差、n = 8)

表 2 及び図 1 に示すように絶食時に投与した場合には、本発明の錠剤組成物は比較例 1 の錠剤組成物及びカプセル剤と比べて同等またはわずかに優れた吸収性を示した。これに対して、実際の使用を想定した食前投与の場合には、図 2 に示すように、比較例 1 の錠剤組成物及びカプセル剤では、化合物〔1〕の吸収が悪く、実用的でないのに対して、本発明の錠剤組成物は、食餌の影響を受けることなく速やかに吸収され、糖尿病患者の食後の血糖上昇を抑制することが可能である。

実施例 3

化合物〔1〕 330 g、ラクトース 450 g 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース〔信越化学工業（株）製 LH-31〕 200 g を攪拌混合機にて十分に攪拌した後、精製水 500 g に溶解したヒドロキシプロピルセルロース〔日本曹達（株）製 HPC-L〕 10 g を加え攪拌造粒を行った。得られた顆粒を粉碎して乾燥を行った後、ステアリン酸マグネシウム 10 g を添加して打錠し直径 7 mm、厚さ 3.7 mm、重量 121 mg、化合物〔1〕を 40 mg 含有する錠剤を得た。この錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース 8 g、ポリエチレングリコール 6000 を 1.5 g、タルク 2.4 g、酸化チタン 0.5 g 及び精製水 87.6 g からなるコート液にてスプレーしてコート錠を得た。

得られたコート錠について、前記と同様の経口吸収性に及ぼす食餌の影響を評価した結果、絶食時投与及び食前投与の場合とも、実施例 2 のコート錠と同様に比較例 1 の錠剤やカプセル剤に比べて優れた吸収性を示し、特に糖尿病患者の食後の血糖上昇を抑制することを可能とするものであった。

実施例 4

化合物〔1〕 125 g、ラクトース 655 g 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース〔信越化学工業（株）製 LH-31〕 200 g を攪拌混合機にて十分に攪拌した後、精製水 500 g に溶解したヒドロキシプロピルセルロース〔日本

曹達（株）製HPC-L〕10gを加え攪拌造粒を行った。得られた顆粒を粉碎して乾燥を行った後、ステアリン酸マグネシウム10gを添加して打錠し直径7mm、厚さ3.7mm、重量120mg、化合物〔1〕を15mg含有する錠剤を得た。この錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース8g、ポリエチレングリコール6000を1.5g、タルク2.4g、酸化チタン0.5g及び精製水87.6gからなるコート液にてスプレーしてコート錠を得た。

得られたコート錠について、前記と同様の経口吸収性に及ぼす食餌の影響を評価した結果、絶食時投与及び食前投与の場合とも、実施例2のコート錠と同様に比較例1の錠剤やカプセル剤に比べて優れた吸収性を示し、特に糖尿病患者の食後の血糖上昇を抑制することを可能とするものであった。

実施例5

化合物〔1〕250g、ラクトース430g、結晶セルロース100g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース〔信越化学工業(株)製HL-31〕200gを攪拌混合機にて十分に攪拌した後、精製水570gに溶解したヒドロキシプロピルセルロース〔日本曹達（株）製HPC-L〕10gを加え攪拌造粒を行った。得られた顆粒を粉碎して乾燥を行った後、ステアリン酸マグネシウム10gを添加して打錠し直径7mm、厚さ3.7mm、重量120mg、化合物〔1〕を30mg含有する錠剤を得た。この錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース8g、ポリエチレングリコール6000を1.5g、タルク2.4g、酸化チタン0.5g及び精製水87.6gからなるコート液にてスプレーしてコート錠を得た。

得られたコート錠について、前記と同様の経口吸収性に及ぼす食餌の影響を評価した結果、絶食時投与及び食前投与の場合とも、実施例2のコート錠と同様に比較例1の錠剤やカプセル剤に比べて優れた吸収性を示し、特に糖尿病患者の食後の血糖上昇を抑制することを可能とするものであった。

実施例 6

化合物〔1〕250g、ラクトース320g、コーンスターチ100g、結晶セルロース100g、部分アルファ化デンプン100g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース〔信越化学工業(株)製HL-31〕100gを攪拌混合機にて十分に攪拌した後、精製水450gに溶解したヒドロキシプロピルセルロース〔日本曹達(株)製HPC-L〕10gを加え攪拌造粒を行った。得られた顆粒を粉砕して乾燥を行った後、ステアリン酸マグネシウム10gを添加して打錠し直径7mm、厚さ3.7mm、重量100mg、化合物〔1〕を30mg含有する錠剤を得た。この錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース8g、ポリエチレングリコール6000を1.5g、タルク2.4g、酸化チタン0.5g及び精製水87.6gからなるコート液にてスプレーしてコート錠を得た。

得られたコート錠について、前記と同様の経口吸収性に及ぼす食餌の影響を評価した結果、絶食時投与及び食前投与の場合とも、実施例2のコート錠と同様に比較例1の錠剤やカプセル剤に比べて優れた吸収性を示し、特に糖尿病患者の食後の血糖上昇を抑制することを可能とするものであった。

実施例 7

化合物〔1〕250g、ラクトース430g、カルボキシメチルスターチナトリウム100g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース〔信越化学工業(株)製LH-31〕200gを攪拌混合機にて十分に攪拌した後、精製水640gに溶解したヒドロキシプロピルセルロース〔日本曹達(株)製HPC-L〕10gを加え攪拌造粒を行った。得られた顆粒を粉砕して乾燥を行った後、ステアリン酸マグネシウム10gを添加して打錠し直径7mm、厚さ3.7mm、重量120mg、化合物〔1〕を30mg含有する錠剤を得た。この錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース8g、ポリエチレングリコール6000を1.5g、タルク2.4g、酸化チタン0.5g及び精製水87.6gからなるコート液にてスプレーし

てコート錠を得た。

得られたコート錠について、前記と同様の経口吸収性に及ぼす食餌の影響を評価した結果、絶食時投与及び食前投与の場合とも、実施例2のコート錠と同様に比較例1の錠剤やカプセル剤に比べて優れた吸収性を示し、特に糖尿病患者の食後の血糖上昇を抑制することを可能とするものであった。

以上、詳述したように、本発明によれば食事の影響をうけることがなく、速やかに吸収され、血糖降下作用を発現するN-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキサンカルボニル)-D-フェニルアラニンの錠剤組成物を提供することが可能となった。

請求の範囲

1. N-（トランス-4-イソプロピルシクロヘキサンカルボニル）-D-フェニルアラニン及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有することを特徴とする錠剤組成物。
2. 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの含有量が5～50重量%である請求項1記載の錠剤組成物。
3. さらに賦形剤を含有する請求項1記載の錠剤組成物。
4. 賦形剤のうち少なくとも一種がラクトースである請求項3記載の錠剤組成物。
5. さらにヒドロキシプロピルセルロースを含有する請求項1記載の錠剤組成物。
6. ヒドロキシプロピルセルロースが、ヒドロキシプロポキシル基を53.4～77.5重量%含有するものである請求項5記載の錠剤組成物。
7. N-（トランス-4-イソプロピルシクロヘキサンカルボニル）-D-フェニルアラニンを5～50重量%、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを5～40重量%及び賦形剤を10～90重量%含有することを特徴とする錠剤組成物。
8. 賦形剤がラクトースである請求項7記載の錠剤組成物。
9. さらにヒドロキシプロピルセルロースを含有する請求項7記載の錠剤組成物。
10. ヒドロキシプロピルセルロースが、ヒドロキシプロポキシル基を53.4～77.5重量%含有するものである請求項9記載の錠剤組成物。
11. N-（トランス-4-イソプロピルシクロヘキサンカルボニル）-D-フェニルアラニンを5～50重量%、ヒドロキシプロピル基の含有量が5.0～16.0重量%である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを5～40重量%、賦形剤を10～90重量%及びヒドロキシプロピル基の含有量が53.4～77.5重量%であるヒドロキシプロピルセルロースを0.1～5重量%含有する

ことを特徴とする錠剤組成物。

12. 賦形剤がラクトースである請求項 1 1 記載の錠剤組成物。

FIG 1

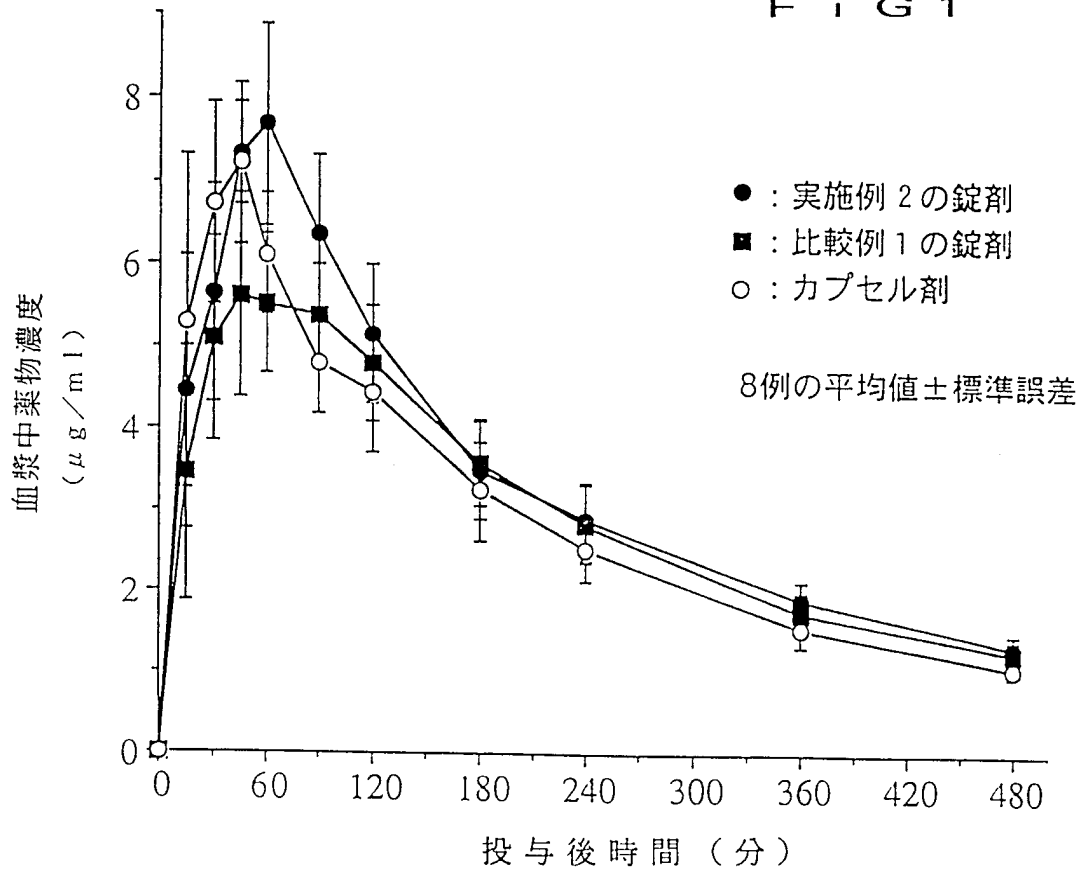
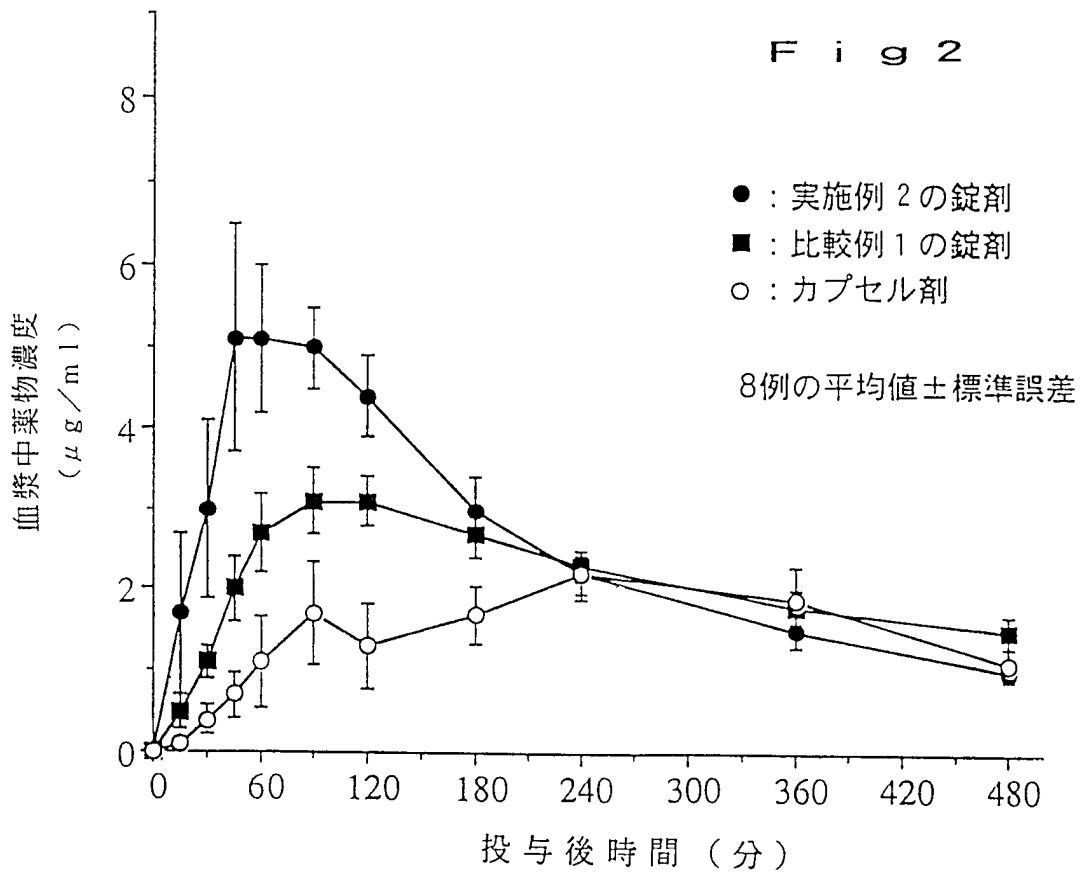


Fig 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl ⁶ A61K31/195, A61K9/20, A61K47/38 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) Int. Cl ⁶ A61K31/195, A61K9/20, A61K47/38 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TSE, FRANCIS L.S. et al., "Effect of food on the bioavailability of SDZ DJN 608, an oral hypoglycemic agent, from a tablet and a liquid-filled capsule in the dog", Pharm. Res., (Mar. 1996) Vol. 13, No. 3, p. 440-444	1 - 12
A	JP, 63-54321, A (Ajinomoto Co., Inc.), March 8, 1988 (08. 03. 88) (Family: none)	1 - 12
A	JP, 5-952, A (The Green Cross Corp.), January 8, 1993 (08. 01. 93) & WO, 93/00097, A1 & EP, 591363, A1	1 - 12
A	JP, 7-503236, A (Warner-Lambert Co.), April 6, 1995 (06. 04. 95) & WO, 93/10775, A1 & EP, 614358, A1	1 - 12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search January 30, 1998 (30. 01. 98)		Date of mailing of the international search report February 10, 1998 (10. 02. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ^o A61K31/195, A61K9/20, A61K47/38		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ^o A61K31/195, A61K9/20, A61K47/38		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	TSE, FRANCIS L. S. et al, "Effect of food on the bioavailability of SDZ DJN 608, an oral hypoglycemic agent, from a tablet and a liquid-filled capsule in the dog", Pharm. Res., (Mar. 1996) Vol.13, No.3, p.440-444	1-12
A	JP, 63-54321, A (味の素株式会社) 8.3月.1988 (08.03.88) (ファミリーなし)	1-12
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	30.01.98	国際調査報告の発送日
		10.02.98
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員)	4 C 9 4 5 5
日本国特許庁 (ISA/JP)	弘實謙二 印	
郵便番号100		
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	電話番号 03-3581-1101	内線 3454

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 5-952, A (株式会社ミドリ十字) 8. 1月. 1993 (08. 01. 93) & WO, 93/00097, A1 & EP, 591363, A1	1-12
A	JP, 7-503236, A (ワナーランバート・コンパニー) 6. 4月. 1995 (06. 04. 95) & WO, 93/10775, A1 & EP, 614358, A1	1-12