(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 364 145**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **05014497 .1**
(96) Fecha de presentación : **14.11.1997**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1586314**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **19.10.2005**

(54) Título: **Composición de nateglinida en comprimidos.**

(30) Prioridad: **15.11.1996 JP 8-318541**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.08.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.08.2011

(73) Titular/es: **AJINOMOTO Co., Inc.**
15-1 Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-8315, JP

(72) Inventor/es: **Yabuki, Akira;**
Kaida, Masato;
Ando, Takahiko;
Ninomiya, Nobutaka y
Ozaki, Masanao

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

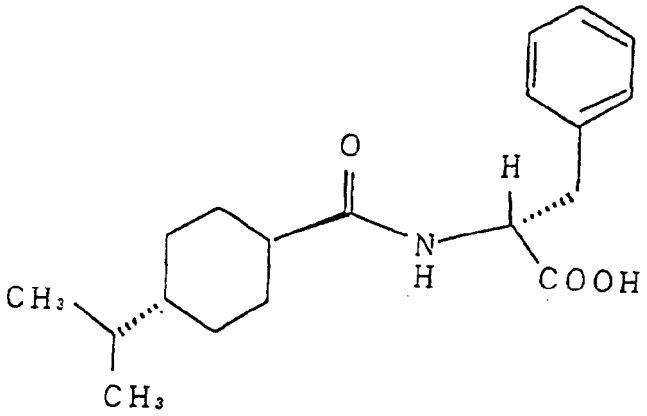
DESCRIPCIÓN

Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición para comprimidos usada para controlar los niveles de azúcar en sangre de los diabéticos.

Antecedentes de la invención

Se sabe que la N-(trans-4-isopropilciclohexanocarbonil)-D-fenilalanina de la siguiente fórmula:



(posteriormente denominada aquí "compuesto [1]") exhibe un excelente efecto de disminución del nivel de azúcar en sangre cuando se toma oralmente, y así es utilizable como una medicina para los diabéticos [Publicación de Patente Japonesa con Propósitos de Oposición (posteriormente denominada aquí "J.P. KOKOKU") Nº Hei 4-15221].

Sin embargo, se ha encontrado que cuando el compuesto [1] se toma oralmente antes o después de una comida con el propósito de prevenir que aumente el nivel de azúcar en sangre después de la comida, la biodisponibilidad del compuesto se disminuye.

Descripción de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar una composición para comprimidos que sea absorbida rápidamente sin estar influida por las comidas y sin deteriorar las propiedades esenciales del compuesto [1] contenido en ella, que tenga un efecto de disminución del nivel de azúcar en sangre y solo un corto tiempo de duración del efecto.

La presente invención se refiere a una composición para comprimidos de acuerdo con la reivindicación 1.

La presente invención también se refiere a una composición para comprimidos que contiene una carga, preferiblemente una carga que contiene lactosa, además de dicho compuesto [1] y la hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

La presente invención se refiere además a la composición para comprimidos descrita anteriormente que contiene además una hidroxipropilcelulosa como un aglutinante.

Después de la administración, las composiciones en forma de comprimido descritas anteriormente se desintegran rápidamente en el estómago después de la administración y se absorben sin estar influidas por las comidas para evitar que aumente el nivel de azúcar en sangre de los diabéticos después de las comidas.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra la concentración de compuesto [1] en el plasma sanguíneo de pacientes en ayunas.

La Fig. 2 muestra la concentración de compuesto [1] en el plasma sanguíneo de pacientes, que se administró antes de las comidas.

Realizaciones de la invención incluyen las siguientes:

1. Una composición para comprimidos que contiene N-(trans-4-isopropilciclohexanocarbonil)-D-fenilalanina y una hidroxipropilcelulosa poco sustituida

2. La composición para comprimidos de acuerdo con 1, en la que una cantidad de la hidroxipropilcelulosa poco sustituida contenida en ella es 5 a 50% en peso.

3. La composición para comprimidos de acuerdo con 1, que contiene además una carga.

4. La composición para comprimidos de acuerdo con 3, en la que al menos un tipo de la carga es lactosa.

5. La composición para comprimidos de acuerdo con 1, que contiene además hidroxipropilcelulosa.

6. La composición para comprimidos de acuerdo con 5, en la que la hidroxipropilcelulosa contiene 53,4 a 77,5% en peso de grupo hidroxipropoxilo.

7. Una composición para comprimidos que contiene 5 a 50% en peso de N-(trans-4-isopropilciclohexanocarbonil)-D-fenilalanina, 5 a 40% en peso de hidroxipropilcelulosa poco sustituida y 10 a 90% en peso de una carga.

8. La composición para comprimidos de acuerdo con 7, en la que la carga es lactosa.

9. La composición para comprimidos de acuerdo con 7, que contiene además hidroxipropilcelulosa.

10. La composición para comprimidos de acuerdo con 9, en la que la hidroxipropilcelulosa contiene 53,4 a 77,5% en peso de grupo hidroxipropoxilo.

11. Una composición para comprimidos que contiene 5 a 50% en peso de N-(trans-4-isopropilciclohexanocarbonil)-D-fenilalanina, 5 a 40% en peso de hidroxipropilcelulosa poco sustituida, que tiene un contenido de grupo hidroxipropilo de 5,0 a 16,0% en peso, 10 a 90% en peso de una carga y 0,1 a 5% en peso de hidroxipropilcelulosa que tiene un contenido de grupo hidroxipropilo de 53,4 a 77,5% en peso.

12. La composición para comprimidos de acuerdo con 11, en la que la carga es lactosa.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

El compuesto activo en la composición para comprimidos de la presente invención es N-(trans-4-isopropilciclohexanocarbonil)-D-fenilalanina [compuesto 1] de la fórmula anterior. Procedimientos para producir el compuesto [1] se describen en J. P. KOKOKU Nº Hei 4-15221 o similares. Este compuesto puede obtenerse, por ejemplo, al condensar ácido 4-isopropilciclohexanocarboxílico con D-fenilalanina o uno de sus ésteres, por ejemplo, mediante el método del éster activo. Procedimientos para obtener cristales estables de este compuesto se describen en la Solicitud Publicada de Patente Japonesa No Examinada (denominada posteriormente aquí “J.P. KOKAI”) Nº Hei 5-208943. Por ejemplo, el compuesto [1] puede obtenerse al cristalizar en un disolvente mixto de etanol, acetona o similares y agua a una temperatura no inferior que 10°C.

La cantidad de compuesto [1] en la composición para comprimidos de la presente invención es habitualmente de 5 a 50% en peso, preferiblemente de 10 a 40% en peso y más preferiblemente de 20 a 30% en peso.

La hidroxipropilcelulosa poco sustituida contenida como un desintegrante en la composición para comprimidos de la presente invención es un éter hidroxipropílico de celulosa obtenido al eterificar solo una parte de los grupos hidroxilo del anillo de piranosa de una celulosa con óxido de propileno. Cuando se determina hidroxipropilcelulosa poco sustituida secada, su contenido de grupo hidroxipropilo es 5,0 a 16,0% en peso (hágase referencia a la Farmacopea Japonesa, 13ª Revisión, D-885 a D-888, y la Farmacopea de EE.UU., 23ª Revisión, páginas 2253 a 2254). Ejemplos de hidroxipropilcelulosa poco sustituida incluyen hidroxipropilcelulosa poco sustituida L-HPC (LH-11, LH-20, LH-21, LH-22, LH-30, LH-31 y LH-32; productos de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.).

La cantidad de la hidroxipropilcelulosa poco sustituida es habitualmente 5 a 50% en peso, preferiblemente 5 a 40% en peso, más preferiblemente 10 a 40% en peso y lo más preferiblemente 20 a 40% en peso.

La carboximetilcelulosa sódica, la carboximetilcelulosa cálcica, la croscarmelosa sódica, etc. no se prefieren debido a que se colorean durante el almacenamiento. Si bien el almidón de maíz, el carboximetilalmidón sódico, la celulosa cristalina, el almidón parcialmente pregelatinizado, etc., que tienen una baja propiedad desintegrante, no se usan solos preferiblemente, su propiedad desintegrante se mejora al combinar cada uno de ellos con hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

La composición para comprimidos de la presente invención puede contener adicionalmente como la carga lactosa, almidón, celulosa cristalina, monohidrogenofosfato cálcico, ácido silícico anhidro ligero, óxido de titanio, aluminometasilicato magnésico, además de los ingredientes indispensables descritos anteriormente. Entre ellos, la lactosa se prefiere debido a que no es fácilmente incompatible con el compuesto [1]. La cantidad de la carga puede ser el resto en la composición para tabletas. Es preferiblemente 10 a 90% en peso, más preferiblemente 20 a 80% en peso y más preferiblemente 30 a 60% en peso.

Además, es deseable incorporar 0,1 a 5% en peso, preferiblemente 0,5 a 2% en peso, de hidroxipropilcelulosa como un aglutinante a fin de facilitar la granulación en el procedimiento de fabricación. La hidroxipropilcelulosa usada para este propósito es diferente de la hidroxipropilcelulosa poco sustituida descrita anteriormente. Se determina que la cantidad de grupo hidroxipropoxilo en la hidroxipropilcelulosa seca es 53,4 a 77,5% en peso (hágase referencia a la Farmacopea Japonesa, 13ª Revisión, D-880 a D-885, y la Farmacopea de EE.UU., 23ª Revisión, página 2253). Tal hidroxipropilcelulosa está disponible fácilmente como HPC-L, L (polvo fino) o similares (productos de Nippon Soda Co., Ltd.).

La composición para comprimidos de la presente invención puede contener aditivos habitualmente incorporados en composiciones para comprimidos además de los ingredientes descritos anteriormente, con tal de que no se deteriore el efecto de la presente invención. Los aditivos incluyen cargas tales como celulosa cristalina, monohidrogenofosfato cálcico, almidón, ácido silícico anhidro ligero, óxido de titanio, aluminometasilicato magnésico y polietilenglicol; desintegrantes tales como almidón, celulosa cristalina, hidroxipropilalmidón y almidón parcialmente pregelatinizado; aglutinantes tales como gelatina, goma arábiga, etilcelulosa y poli(alcohol vinílico); lubricantes tales como ácido esteárico, estearato magnésico, estearato cálcico, talco y aceite hidrogenado; agentes de revestimiento tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(dietilaminoacetato de vinil-acetal), copolímeros de metacrilato de aminoalquilo y poli(acetato-ftalato de vinilo); colorantes tales como un colorante de alquitrán y óxido de titanio; correctores tales como ácido cítrico, ácido adípico, ácido ascórbico y mentol; y tensioactivos tales como monoestearato de glicerol, polisorbatos, laurilsulfato sódico y ésteres de sacarosa de ácidos grasos.

La composición para comprimidos de la presente invención puede prepararse mediante un método de granulación en húmedo normal, en el que los ingredientes descritos anteriormente se mezclan a fondo y a continuación se granulan con agua que puede contener un alcohol inferior tal como etanol o isopropanol, los gránulos así obtenidos se secan y, si es necesario, se reducen en tamaño y se forman como comprimidos con una máquina para formar comprimidos. Los comprimidos así obtenidos pueden revestirse, si se desea.

Los siguientes Ejemplos ilustrarán adicionalmente la presente invención.

Ejemplo 1

Los ingredientes mostrados en la Tabla 1 se pesaron y todos los ingredientes excluyendo el estearato magnésico se mezclaron con un mezclador de alto cizallamiento durante 10 minutos. Se añadió a esto agua purificada en una cantidad tal (15 a 75 partes en peso) que se obtendrían gránulos que tenían un diámetro de 100 a 500 µm, y la mezcla resultante se granuló con un mezclador de alto cizallamiento durante 10 minutos. Los gránulos así obtenidos se redujeron en tamaño con un molino y a continuación se secaron. Se añadió estearato magnésico a los gránulos secos así obtenidos y la mezcla así obtenida se combinó con un mezclador con conformación de V durante 2 minutos y se formó como comprimidos para obtener comprimidos que tenían un diámetro de 7 mm, un grosor de 3 mm y un peso de 100 mg. El tiempo de desintegración de los comprimidos así obtenidos en agua se determinó de acuerdo con una prueba de desintegración de la Farmacopea Japonesa. L-HPC(LH-31) (un producto de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), que tenía un contenido de grupo hidroxipropoxilo de 10 a 12,9% en peso y un diámetro de partícula media de no más de 30 µm, se usó como la hidroxipropilcelulosa poco sustituida. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

	Composición comparativa					Composición de la presente invención				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Compuesto [1]	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Lactosa	74	49	44	54	64	54	44	44	34	44
Almidón de maíz		20	10				20		10	
Carboximetilalmidón Na					10					10
Almidón parcialmente pregelatinizado				10					10	
Celulosa cristalina		5	20	10				10	10	
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida						20	10	20	10	20
Estearato magnésico	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Tiempo de desintegración (min)	>30	>30	>30	>30	11	0,8	3,1	3,1	3,0	3,8

Es evidente a partir de la Tabla 1 que los comprimidos preparados al usar una hidroxipropilcelulosa poco sustituida como el desintegrante se desintegraban más rápidamente que los comprimidos preparados al usar otro desintegrante.

Ejemplo 2

Se mezclaron a fondo con un mezclador de alto cizallamiento 250 g de compuesto [1], 530 g de lactosa y 200 g de hidroxipropilcelulosa poco sustituida (LH-31; un producto de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) que tenía un contenido de grupo hidroxipropoxilo de 10,0 a 13,0% en peso y un diámetro de partícula media de no más de 30 µm. Se añadieron a esto 10 g de hidroxipropilcelulosa (HPC-L; un producto de Nippon Soda Co., Ltd.) disueltos en 500 g de agua purificada y la mezcla obtenida se granuló con un mezclador de alto cizallamiento. Los gránulos así obtenidos se redujeron en tamaño y se secaron. Se añadieron al polvo 10 g de estearato magnésico y la mezcla así obtenida se formó como comprimidos para obtener comprimidos que tenían un diámetro de 7 mm, un grosor de 3,7 mm y un peso de 120 mg y que contenían 30 mg de compuesto [1]. Los comprimidos se revistieron por pulverización con un líquido de revestimiento que comprendía 8 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 1,5 g de polietilenglicol 6000, 2,4 g de talco, 0,5 g de óxido de titanio y 87,6 g de agua purificada, para obtener los comprimidos revestidos.

Ejemplo Comparativo 1

Se mezclaron a fondo con un mezclador de alto cizallamiento 250 g de compuesto [1], 440 g de lactosa, 100 g de almidón de maíz y 200 g de celulosa cristalina. Se añadieron a esto 3,0 g de hidroxipropilcelulosa (HPC-L; un producto de Nippon Soda Co., Ltd.) disueltos en 360 g de agua purificada y la mezcla así obtenida se granuló con un mezclador de alto cizallamiento. Los gránulos así obtenidos se redujeron en tamaño y se secaron. Se añadieron al polvo 10 g de estearato magnésico y la mezcla obtenida se formó como comprimidos para obtener comprimidos que tenían un

diámetro de 7 mm, un grosor de 3,7 mm y un peso de 120 mg y que contenían 30 mg de compuesto [1]. Los comprimidos se revistieron por pulverización con un líquido de revestimiento que comprendía 6 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 1,5 g de polietilenglicol 6000, 2,4 g de talco, 0,5 g de óxido de titanio y 87,6 g de agua purificada, para obtener los comprimidos revestidos.

Se examinaron las influencias de los alimentos sobre la absorción oral de los comprimidos obtenidos en el Ejemplo 2 y el Ejemplo Comparativo 1. Como controles, se usaron cápsulas de gelatina duras Nº 3 que contenían cada una 30 mg de compuesto [1] y 70 mg de lactosa. Los comprimidos o cápsulas se administraron oralmente a perros beagle (n=8) y los alimentos se dieron cinco minutos después. Se tomaron muestras de sangre 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 360 y 420 minutos después de la administración y la concentración de compuesto [1] en el plasma sanguíneo se determinó mediante HPLC. Se determinaron el tiempo para alcanzar la concentración en sangre máxima (Tmax), la concentración en sangre máxima (Cmax) y el área bajo la curva de la concentración en sangre (AUC). Para comparación, se repitieron las mismas pruebas excepto que los comprimidos o cápsulas se administraron a los perros beagle en ayunas. Los resultados se muestran en la Tabla 2 y las Figs. 1 y 2.

Tabla 2

		Cmax (µg/ml)	Tmax (min)	AUC (µg·min/ml)
Comprimidos del Ej. 2	Antes de la comida	6,6 ± 3,3	68 ± 30	1218 ± 278
	Ayuno	9,7 ± 2,6	47 ± 36	1635 ± 526
Comprimidos del Ej. Comp. 1	Antes de la comida	3,5-0,9	131 ± 96	1018 ± 200
	Ayuno	7,5 ± 3,3	64 ± 41	1462 ± 542
Cápsulas	Antes de la comida	3,1 ± 1,1	226 ± 145	738 ± 210
	Ayuno	9,5 ± 2,3	38 ± 36	1445 ± 453

(Media ± desviación estándar, n = 8)

Es evidente a partir de la Tabla 2 y la Fig. 1 que cuando la composición para comprimidos de la presente invención se administraba a los perros beagle en ayunas, su absorción era equivalente a, o ligeramente superior que, la de la composición para comprimidos y las cápsulas del Ejemplo Comparativo 1. Por el contrario, cuando la composición para comprimidos de la presente invención se administraba antes de las comidas suponiendo que se usa en la práctica de ese modo, se absorbía rápidamente sin ser influida por los alimentos y podía inhibir la elevación del nivel de azúcar

en sangre de los diabéticos después de las comidas, mientras que cuando la composición para comprimidos o las cápsulas del Ejemplo Comparativo 1 se usaban en el Ejemplo Comparativo 1, la absorción de compuesto [1] era baja y poco práctica.

Ejemplo 3

Se mezclaron a fondo con un mezclador de alto cizallamiento 330 g de compuesto [1], 450 g de lactosa y 200 g de una hidroxipropilcelulosa poco sustituida (LH-31; un producto de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.). Se añadieron a esto 10 g de hidroxipropilcelulosa (HPC-L; un producto de Nippon Soda Co., Ltd) disueltos en 500 g de agua purificada y la mezcla obtenida se granuló con un mezclador de alto cizallamiento. Los gránulos así obtenidos se redujeron en tamaño y se secaron. Se añadieron al polvo 10 g de estearato magnésico y la mezcla obtenida se formó como comprimidos para obtener comprimidos que tenían un diámetro de 7 mm, un grosor de 3,7 mm y un peso de 121 mg y que contenían 40 mg de compuesto [1]. Los comprimidos se revistieron por pulverización con un líquido de revestimiento que comprendía 8 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 1,5 g de polietilenglicol 6000, 2,4 g de talco, 0,5 g de óxido de titanio y 87,6 g de agua purificada, para obtener los comprimidos revestidos.

Se examinaron las influencias de los alimentos sobre la absorción oral de los comprimidos revestidos obtenidos como se describe anteriormente. Los comprimidos revestidos tenían una absorción superior a la de los comprimidos o cápsulas del Ejemplo Comparativo 1, como los comprimidos revestidos del Ejemplo 2, cuando se administraban durante el ayuno o antes de las comidas. En particular, los comprimidos revestidos podían inhibir el aumento del nivel de azúcar en sangre de los diabéticos después de las comidas.

Ejemplo 4

Se mezclaron a fondo con un mezclador de alto cizallamiento 125 g de compuesto [1], 655 g de lactosa y 200 g de hidroxipropilcelulosa poco sustituida (LH-31; un producto de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.). Se añadieron a esto 10 g de hidroxipropilcelulosa (HPC-L; un producto de Nippon Soda Co., Ltd) disueltos en 500 g de agua purificada y la mezcla obtenida se granuló con un mezclador de alto cizallamiento. Los gránulos así obtenidos se redujeron en tamaño y se secaron. Se añadieron 10 g de estearato magnésico al polvo y la mezcla obtenida se formó como comprimidos para obtener comprimidos que tenían un diámetro de 7 mm, un grosor de 3,7 mm y un peso de 120 mg y que contenían 15 mg de compuesto [1]. Los comprimidos se revistieron por pulverización con un líquido de revestimiento que comprendía 8 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 1,5 g de polietilenglicol 6000, 2,4 g de talco, 0,5 g de óxido de titanio y 87,6 g de agua purificada, para obtener los comprimidos revestidos.

Se examinaron las influencias de los alimentos sobre la absorción oral de los comprimidos revestidos obtenidos como se describe anteriormente. Los comprimidos revestidos tenían una absorción superior a la de los comprimidos o cápsulas del Ejemplo Comparativo 1, como los comprimidos revestidos del Ejemplo 2, cuando se administraban durante el ayuno o antes de las comidas. En particular, los comprimidos revestidos podían inhibir el aumento del nivel de azúcar en sangre de los diabéticos después de las comidas.

Ejemplo 5

Se mezclaron a fondo con un mezclador de alto cizallamiento 250 g de compuesto [1], 430 g de lactosa, 100 g de celulosa cristalina y 200 g de hidroxipropilcelulosa poco sustituida (LH-31; un producto de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.). Se añadieron a esto 10 g de hidroxipropilcelulosa (HPC-L; un producto de Nippon Soda Co., Ltd) disueltos en 570 g de agua purificada y la mezcla obtenida se granuló con un mezclador de alto cizallamiento. Los gránulos así obtenidos se redujeron en tamaño y se secaron. Se añadieron 10 g de estearato magnésico al polvo y la mezcla obtenida se formó como comprimidos para obtener comprimidos que tenían un diámetro de 7 mm, un grosor de 3,7 mm y un peso de 120 mg y que contenían 30 mg de compuesto [1]. Los comprimidos se revistieron por pulverización con un líquido de revestimiento que comprendía 8 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 1,5 g de polietilenglicol 6000, 2,4 g de talco, 0,5 g de óxido de titanio y 87,6 g de agua purificada, para obtener los comprimidos revestidos.

Se examinaron las influencias de los alimentos sobre la absorción oral de los comprimidos revestidos obtenidos como se describe anteriormente. Los comprimidos revestidos tenían una absorción superior a la de los comprimidos o cápsulas del Ejemplo Comparativo 1, como los comprimidos revestidos del Ejemplo 2, cuando se administraban durante el ayuno o antes de las comidas. En particular, los comprimidos revestidos podían inhibir el aumento del nivel de azúcar en sangre de los diabéticos después de las comidas.

Ejemplo 6

Se mezclaron a fondo con un mezclador de alto cizallamiento 250 g de compuesto [1], 320 g de lactosa, 100 g de almidón de maíz, 100 g de celulosa cristalina, 100 de almidón parcialmente pregelatinizado y 100 g de hidroxipropilcelulosa (LH-31; un producto de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.). Se añadieron a esto 10 g de hidroxipropilcelulosa (HPC-L; un producto de Nippon Soda Co., Ltd) disueltos en 450 g de agua purificada y la mezcla obtenida se granuló con un mezclador de alto cizallamiento. Los gránulos así obtenidos se redujeron en tamaño y se secaron. Se añadieron 10 g de estearato magnésico al polvo y la mezcla obtenida se formó como comprimidos para obtener comprimidos que tenían un diámetro de 7 mm, un grosor de 3,7 mm y un peso de 100 mg y que contenían 30 mg de compuesto [1]. Los comprimidos se revistieron por pulverización con un líquido de revestimiento que comprendía 8 g de hidroxipropilmetilcelulosa,

1,5 g de polietilenglicol 6000, 2,4 g de talco, 0,5 g de óxido de titanio y 87,6 g de agua purificada, para obtener los comprimidos revestidos.

Se examinaron las influencias de los alimentos sobre la absorción oral de los comprimidos revestidos obtenidos como se describe anteriormente. Los comprimidos revestidos tenían una absorción superior a la de los comprimidos o cápsulas del Ejemplo Comparativo 1, como los comprimidos revestidos del Ejemplo 2, cuando se administraban durante el ayuno o antes de las comidas. En particular, los comprimidos revestidos podían inhibir el aumento del nivel de azúcar en sangre de los diabéticos después de las comidas.

Ejemplo 7

Se mezclaron a fondo con un mezclador de alto cizallamiento 250 g de compuesto [1], 430 g de lactosa, 100 g de carboximetilalmidón sódico y 200 g de hidroxipropilcelulosa poco sustituida (LH-31; un producto de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.). Se añadieron a esto 10 g de hidroxipropilcelulosa (HPC-L; un producto de Nippon Soda Co., Ltd) disueltos en 640 g de agua purificada y la mezcla obtenida se granuló con un mezclador de alto cizallamiento. Los gránulos así obtenidos se redujeron en tamaño y se secaron. Se añadieron 10 g de estearato magnésico al polvo y la mezcla obtenida se formó como comprimidos para obtener comprimidos que tenían un diámetro de 7 mm, un grosor de 3,7 mm y un peso de 120 mg y que contenían 30 mg de compuesto [1]. Los comprimidos se revistieron por pulverización con un líquido de revestimiento que comprendía 8 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 1,5 g de polietilenglicol 6000, 2,4 g de talco, 0,5 g de óxido de titanio y 87,6 g de agua purificada, para obtener los comprimidos revestidos.

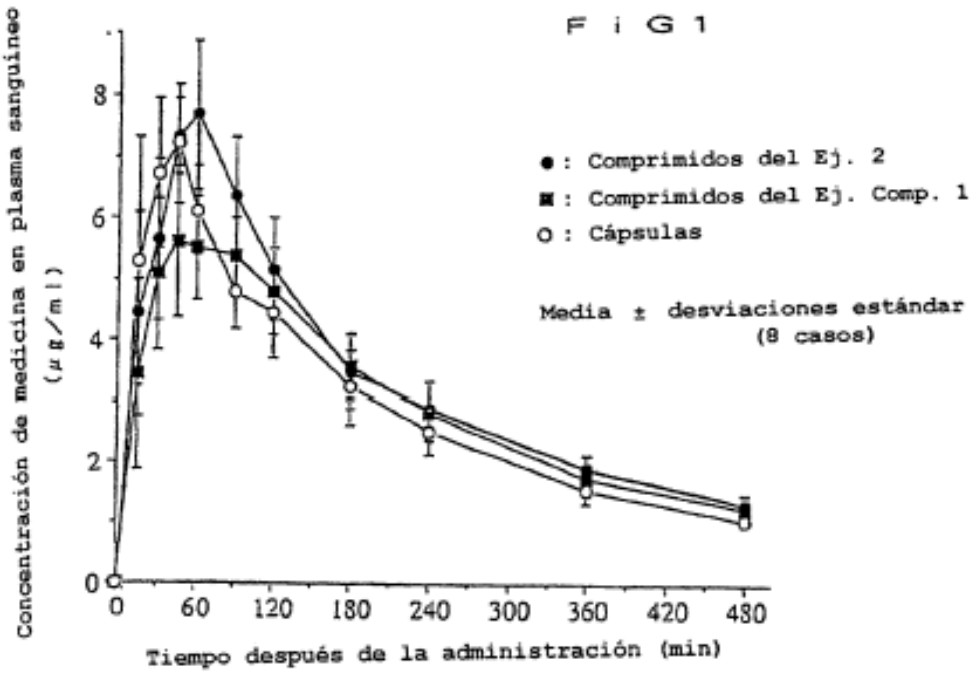
Se examinaron las influencias de los alimentos sobre la absorción oral de los comprimidos revestidos obtenidos como se describe anteriormente. Los comprimidos revestidos tenían una absorción superior a la de los comprimidos o cápsulas del Ejemplo Comparativo 1, como los comprimidos revestidos del Ejemplo 2, cuando se administraban durante el ayuno o antes de las comidas. En particular, los comprimidos revestidos podían inhibir el aumento del nivel de azúcar en sangre de los diabéticos después de las comidas.

Según se describe anteriormente con detalle, la composición para comprimidos de N-(trans-4-isopropilciclohexanocarbonil)-D-fenilalanina que es absorbida rápidamente para exhibir el efecto de disminuir el nivel de azúcar en sangre sin ser influida por las comidas puede proporcionarse mediante la presente invención.

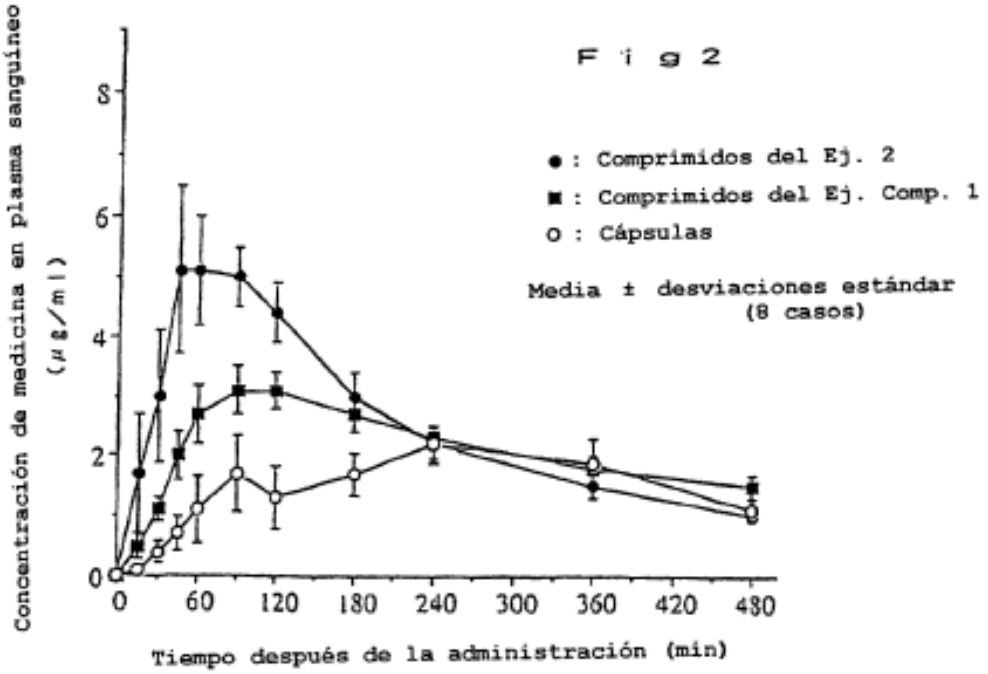
REIVINDICACIONES

1. Una composición para comprimidos que contiene N-(trans-4-isopropilciclohexanocarbonil)-D-fenilalanina y croscarmelosa sódica como desintegrante.

F i G 1


Concentración de medicina en plasma sanguíneo (μg/ml)
0
2
4
6
8
0
60
120
180
240
300
360
420
480
Tiempo después de la administración (min)
● : Comprimidos del Ej. 2
■ : Comprimidos del Ej. Comp. 1
○ : Cápsulas
Media ± desviaciones estándar (8 casos)

F i g 2


Concentración de medicina en plasma sanguíneo (μg/ml)
0
2
4
6
8
0
60
120
180
240
300
360
420
480
Tiempo después de la administración (min)
● : Comprimidos del Ej. 2
■ : Comprimidos del Ej. Comp. 1
○ : Cápsulas
Media ± desviaciones estándar (8 casos)