

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4800926号
(P4800926)

(45) 発行日 平成23年10月26日(2011.10.26)

(24) 登録日 平成23年8月12日(2011.8.12)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)		A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 9/16 (2006.01)		A 6 1 K 9/16
A 6 1 K 9/20 (2006.01)		A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/30 (2006.01)		A 6 1 K 9/30
A 6 1 K 47/32 (2006.01)		A 6 1 K 47/32

請求項の数 35 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-505592 (P2006-505592)
(86) (22) 出願日	平成16年5月7日(2004.5.7)
(65) 公表番号	特表2006-525287 (P2006-525287A)
(43) 公表日	平成18年11月9日(2006.11.9)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/050730
(87) 国際公開番号	W02004/098577
(87) 国際公開日	平成16年11月18日(2004.11.18)
審査請求日	平成19年5月7日(2007.5.7)
(31) 優先権主張番号	03010368.3
(32) 優先日	平成15年5月8日(2003.5.8)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)
(31) 優先権主張番号	04001759.2
(32) 優先日	平成16年1月28日(2004.1.28)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	507229021
	ニコメッド ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング Nycomed GmbH ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ビイク ーグルデンーシュトラッセ 2 Byk-Gulden-Str. 2, D-78467 Konstanz, G ermany
(74) 代理人	100061815 弁理士 矢野 敏雄
(74) 代理人	100094798 弁理士 山崎 利臣
(74) 代理人	100099483 弁理士 久野 琢也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 活性成分としての (S) - パントブラゾールを含有する医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療学的有効量の (S) - パントブラゾールマグネシウム二水和物を製薬学的に認容性の賦形剤と一緒に含有する、錠剤又はペレット形の、(S) - パントブラゾールマグネシウム二水和物の、経口投与のための医薬組成物。

【請求項 2】

中性又はアルカリ性条件で可溶性である腸溶性層及び少なくとも1つの中間層(サブコーティング層)を含有する遅延放出投与形である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 3】

胃液耐性であるペレット又は錠剤形の経口投与可能な医薬品であり、その際、ペレット又は錠剤はそれぞれ、コア、コアを包囲する不活性水溶性中間層及び胃液耐性の外側層から成り、前記コア中で、活性化化合物又はその生理的に認容性の塩は、結合剤、充填剤及び場合により他の錠剤助剤及び塩基性の生理的に認容性の無機化合物から成る群から選択された員と混合されており、その際、活性化化合物は(S) - パントブラゾールマグネシウム二水和物であり、結合剤はポリビニルピロリドン及び/又はヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、場合により充填剤はマンニトールである、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 4】

ポリビニルピロリドン及び/又はヒドロキシプロピルメチルセルロースが結合剤であり、かつマンニトールが充填剤である、錠剤形の請求項3記載の医薬組成物。

【請求項 5】

10

20

ポリビニルピロリドン及びノ又はヒドロキシプロピルメチルセルロースが結合剤である、ペレット形の請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

弱酸の薬理的に認容性のアルカリ金属、アルカリ土類金属又は土類金属塩、又は、アルカリ土類金属又は土類金属の薬理的に認容性の水酸化物又は酸化物が、塩基性の生理的に認容性の無機化合物である、請求項 5 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

炭酸ナトリウムが塩基性の生理的に認容性の無機化合物である、請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

結合剤としての平均分子量が 30000 未満の低分子ポリビニルピロリドン及び 1 種以上の他の適当な製薬学的賦形剤を含有する、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

低分子ポリビニルピロリドンが 70000 未満の平均分子量を有する、請求項 8 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

低分子ポリビニルピロリドンが 60000 未満の平均分子量を有する、請求項 8 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

低分子ポリビニルピロリドンが 40000 未満の平均分子量を有する、請求項 8 記載の医薬組成物。

【請求項 12】

(S) - パントプラゾールマグネシウム二水和物をポリビニルピロリドンと一緒にアルカリ性ペレット又は錠剤コア中に含有する、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 13】

少なくとも 1 つのサブコーティング (中間層) 及び小腸内で可溶性である外側腸溶性層を含有する、請求項 12 記載の医薬組成物。

【請求項 14】

錠剤コアのための賦形剤として、炭酸ナトリウム、マンニトール、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン及びステアリン酸マグネシウムを含有する、錠剤形の請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 15】

錠剤コアのための賦形剤として、炭酸ナトリウム、マンニトール、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン及びステアリン酸カルシウムを含有する、錠剤形の請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 16】

治療学的有効量の (S) - パントプラゾールマグネシウム二水和物を、アルカリ性ペレット又は錠剤コア中の 1 種以上の他の製薬学的賦形剤、少なくとも 1 つのサブコーティング (中間層) 及び小腸内で可溶性である外側腸溶性層と一緒に含有する、(S) - パントプラゾールマグネシウム二水和物のためのペレット又は錠剤形の医薬組成物。

【請求項 17】

(S) - パントプラゾールマグネシウム二水和物 5 ~ 100 mg を含有する、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 18】

(S) - パントプラゾール (遊離酸) 10、20、40、50、80 又は 100 mg に相当する量の (S) - パントプラゾールマグネシウム二水和物を含有する、請求項 17 記載の医薬組成物。

【請求項 19】

(S) - パントプラゾール (遊離酸) 80 mg に相当する量の (S) - パントプラゾールマグネシウム二水和物を含有する、請求項 18 記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 2 0】

ペレットコア、中間層及び腸溶性コーティングを含有し、その際、ペレットコアが、スターターペレット、(S) - パントプラゾールマグネシウム二水和物、デンプン及び場合により他の賦形剤から形成されている、ペレット形の請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

デンプンが 化デンプンである、請求項 2 0 記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

結合剤、塩基性の生理的に認容性の無機化合物及び湿潤剤が付加的な賦形剤として存在する、請求項 2 1 記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

PVP、ドデシル硫酸ナトリウム及び炭酸ナトリウムが存在する、請求項 2 2 記載の医薬組成物。

10

【請求項 2 4】

ペレットコア、中間層及び腸溶性コーティングを含有し、その際、ペレットコアが、シヨ糖スターターペレット、(S) - パントプラゾールマグネシウム二水和物、炭酸ナトリウム、PVP 25、 化デンプン及びドデシル硫酸ナトリウムから形成されており、中間層が、HPMC、PVP 25、二酸化チタン及び黄酸化鉄から形成されており、かつ腸溶性コーティングが、Eudragit L 30 D及びクエン酸トリエチルから形成されている、ペレット形の請求項 2 0 記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

錠剤コア、中間層及び腸溶性コーティングを含有し、その際、錠剤コアが、(S) - パントプラゾールマグネシウム二水和物、炭酸ナトリウム、マンニトール、クロスポビドン、PVP 90 (ポビドン) 及びステアリン酸カルシウムを含有し、中間層が、HPMC、PVP 25、二酸化チタン、黄酸化鉄及びプロピレングリコールから形成されており、かつ腸溶性コーティングが、Eudragit L 30 D及びクエン酸トリエチルから形成されている、錠剤形の請求項 1 記載の医薬組成物。

20

【請求項 2 6】

プロトンポンプインヒビターが必要とされる哺乳動物における臨床症状の予防又は治療のための医薬の製造のための、請求項 1 から 2 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の使用。

30

【請求項 2 7】

臨床症状が、良性胃潰瘍、胃食道逆流疾病、ゾリンジャー - エリソン症候群、十二指腸潰瘍、ヘリコバクターピロリに関連した十二指腸潰瘍、継続的なNSAID治療及びヘリコバクターピロリの根絶における抗生物質を用いた併用療法を必要とする胃十二指腸合併症のリスクが増加した患者におけるNSAIDに関連する胃又は十二指腸潰瘍の予防の群から選択されている、請求項 2 6 記載の使用。

【請求項 2 8】

臨床症状が胃食道逆流疾病(GERD)である、請求項 2 7 記載の使用。

【請求項 2 9】

臨床症状が(Savary / Miller分類による)GERD I ~ IIIである、請求項 2 8 記載の使用。

40

【請求項 3 0】

医薬組成物が請求項 2 4 記載の医薬組成物である、請求項 2 8 又は 2 9 記載の使用。

【請求項 3 1】

(S) - パントプラゾールマグネシウム二水和物の有効量がパントプラゾール(遊離酸)40 ~ 80 mg に相当する、請求項 2 6 記載の使用。

【請求項 3 2】

治療が一日一回の治療である、請求項 3 1 記載の使用。

【請求項 3 3】

PVPの水溶液中の(S) - パントプラゾールマグネシウム二水和物、デンプン及び場

50

合により他の賦形剤の懸濁液をスターターペレットに噴霧し、前記ペレットを乾燥させ、これをサブコーティング及び腸溶性コーティングと共に成層することによる、ペレット形の請求項 1 記載の医薬組成物の製造法。

【請求項 3 4】

デンブンが 化デンブンである、請求項 3 3 記載の製造法。

【請求項 3 5】

PVP の水溶液中の (S) - パントプラゾールマグネシウム二水和物、炭酸ナトリウム、化デンブン及びドデシル硫酸ナトリウムの懸濁液をスターターペレットに噴霧し、前記ペレットを乾燥させ、これをサブコーティング及び腸溶性コーティングと共に成層し、適当であれば滑剤と混合し、カプセルに充填することによる、ペレット形の請求項 3 3 記載の医薬組成物の製造法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

技術分野

本発明は製薬学的技術分野に関し、かつ (S) - パントプラゾールのマグネシウム塩の経口投与のための投与形を記載する。本発明は更に、前記投与形の製造法に関する。

【0002】

背景技術

被覆経口投与形、例えば、胃を通過した後に腸のアルカリ性の環境中で急速に溶解する腸溶性コーティングを有する酸不安定性の活性化化合物を含有する錠剤又はペレットは一般に公知である。そのような酸不安定性の活性化化合物の例は酸不安定性のプロトンポンプインヒビター ($H^+ / K^+ ATPase$ インヒビター) であり、殊に例えば EP - A - 0005129、EP - A - 0166287、EP - A - 0174726 及び EP - A - 0268956 に開示されているようにピリジン - 2 - イルメチルスルフィニル - 1H - ベンズイミダゾールである。その $H^+ / K^+ ATPase$ 阻害効果の理由で、これらは増大する胃酸分泌により引き起こされる疾患の治療において重要である。このグループからの市販の活性化化合物の例は、5 - メトキシ - 2 - [(4 - メトキシ - 3, 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル)メチルスルフィニル] - 1H - ベンズイミダゾール (INN: オメプラゾール)、5 - ジフルオロメトキシ - 2 - [(3, 4 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル)メチルスルフィニル] - 1H - ベンズイミダゾール (INN: パントプラゾール)、2 - [3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジニル]メチルスルフィニル] - 1H - ベンズイミダゾール (INN: ランソプラゾール) 及び 2 - {[4 - (3 - メトキシプロポキシ) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル] - メチルスルフィニル} - 1H - ベンズイミダゾール (INN: ラベプラゾール) である。

20

30

【0003】

これらは中性及び特に酸性の環境中で分解する傾向が極めて高く、その際著しく着色された分解生成物が形成されるため、経口調製剤のためには、この場合酸の作用から活性化化合物を保護することも必要である。酸不安定性の高いピリジン - 2 - イルメチルスルフィニル - 1H - ベンズイミダゾールの場合、更に、このピリジン - 2 - イルメチルスルフィニル - 1H - ベンズイミダゾールを錠剤コア中で又はペレット中でそのアルカリ金属塩の形で、例えばナトリウム塩の形で、又はアルカリ金属物質と一緒に加工することが必要である。腸溶性コーティングのために適した物質は遊離カルボキシル基を有する物質であるため、前記腸溶性コーティングは腸内のアルカリ性の環境のために部分的に分解されるか又はその上内部から分解され、かつ前記遊離カルボキシル基は活性化化合物の分解を促進するという問題を引き起こす。従って、腸溶性コーティングとアルカリ性の錠剤コア又はペレットとの間に分離中間層 (サブコーティング) を設ける必要がある。EP - A - 0244380 は、活性化化合物をアルカリ金属化合物又はアルカリ金属塩と一緒に含有するコアを、水溶性であるか又は水中で急速に分解しかつ酸性でなくかつ製薬学的に認容性の不活性な物質である少なくとも 1 つの層で被覆し、その後で腸溶性層を施与することを提案し

40

50

ている。前記の1つ又は複数の中間層はpH緩衝区域として機能し、この区域内では外側から内側に向かって拡散する水素イオンはアルカリ性のコアから拡散するヒドロキシイオンと反応することができる。前記中間層の緩衝能力を高めるために、1つ又は複数の中間層内へ緩衝物質を混入することが提案されている。実際に、この方法により多少安定な調製剤を得ることができる。しかしながら、わずかな分解の際であっても見苦しい変色が生じることを避けるために、比較的厚い中間層が必要である。更に、製造時に水分の痕跡量を避けるために多大な労力が必要とされる。

【0004】

EP-A-0519365には、水溶性中間層及び腸溶性コーティングで被覆されたアルカリ性コアの原理に基づく、活性化化合物であるパントプラゾールのための製剤が提案されており、その際、改善された安定性が、アルカリ性コアのための結合剤としてのポリビニルピロリドン及び/又はヒドロキシプロピルメチルセルロースの使用により達成されている。結合剤として高分子のポリビニルピロリドンを使用することが開示されている。

10

【0005】

EP-A-0342522には酸感受性のベンズイミダゾールのための製剤が開示されており、その際、アルカリ性コアと腸溶性コーティングの間には、水に微溶性の被膜形成性材料、例えばエチルセルロース又はポリビニルアセテート、及びその中に懸濁された水に微溶性の微粒子状の無機材料又は有機材料、例えば酸化マグネシウム、酸化ケイ素又はシヨ糖脂肪酸エステルから構成されている中間層が配置されている。

【0006】

20

EP-A-0277741には、低置換ヒドロキシプロピルセルロース及び抗潰瘍活性を有するベンズイミダゾール化合物を含有する噴霧粉末で被覆されているコアを有する球状の顆粒剤が記載されている。前記の顆粒剤は腸溶性コーティング剤で被覆されている。

【0007】

EP-A-1213015には、プロトンポンプインヒビターの遅延放出を伴う経口製薬学的調製剤が開示されている。

【0008】

上記の背景技術が示すように、酸不安定性の活性化化合物のための経口投与形は技術的に複雑なプロセスを必要とする。

30

【0009】

国際特許出願WO92/08716には初めて、ピリジン-2-イルメチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾールをそれらの光学対掌体に分離することを可能にする化学的方法が記載されている。例示的な方法で製造されるような挙げられた化合物には、とりわけ、化合物(+)-及び(-)-5-ジフルオロメトキシ-2-[(3,4-ジメトキシ-2-ピリジニル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール[=(+)-及び(-)-パントプラゾール]が含まれる。国際特許出願WO92/08716には、ピリジン-2-イルメチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾールの光学対掌体、即ち(+)-及び(-)-鏡像体又は(R)-及び(S)-鏡像体が、胃腸疾患を治療するための医薬品における活性化化合物として使用されることが記載されている。活性化化合物の投与様式及び用量についてはとりわけ欧州特許第166287号が参照される。

40

【0010】

国際特許出願WO94/24867及びWO94/25028には、ヒトにおける胃疾患を治療するための化合物(-)-及び(+)-パントプラゾールの使用の特許の保護が請求されている。各立体異性体はそれぞれの他の立体異性体と比較して医学上の利点を有すると言われている。詳細な説明には立体異性体の多数の種々の可能な塩も挙げられており、かつナトリウム塩が特に参照される。

【0011】

国際特許出願WO97/41114には、ピリジン-2-イルメチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾールのマグネシウム塩を製造するための特定の方法が記載されている

50

。とりわけ、パントプラゾールのマグネシウム塩の製造が実施例によっても記載されている。示されている分析データによれば、製造された塩は無水の形のパントプラゾールマグネシウムである。

【 0 0 1 2 】

国際特許出願 W O 0 0 / 1 0 9 9 5 には、パントプラゾールのマグネシウム塩の二水和物が記載されている。パントプラゾールのマグネシウム塩の二水和物はとりわけパントプラゾール自体又はパントプラゾールナトリウムセスキ水和物と比較して改善された安定特性を有することが開示されている。

【 0 0 1 3 】

国際特許出願 W O 0 4 / 0 1 3 1 2 6 は、(-) - パントプラゾールマグネシウム及びその水和物及び前記化合物を含有する医薬品に関する。

10

【 0 0 1 4 】

発明の開示

本発明の一つの課題は、投与形を、技術的な大いなる複雑性を伴うことなく製造することができ、かつパントプラゾールの酸不安定性を考慮したものであり、かつパントプラゾールマグネシウム塩を効果的に身体のために、最適な活性成分プロフィール及び従って作用プロフィールが達成されるというように得ることができる、(S) - パントプラゾールマグネシウム塩の経口投与のための投与形を提供することである。

【 0 0 1 5 】

意外なことに、(S) - パントプラゾールマグネシウム経口投与形が、意想外の活性成分の放出プロフィール及び臨床的利点を有することが見い出された。

20

【 0 0 1 6 】

従って本発明の一つの態様は、(S) - パントプラゾールマグネシウムを製薬学的に認容性の賦形剤と一緒に含有する経口製薬学的投与形に関する。

【 0 0 1 7 】

意外なことに、賦形剤としての低分子ポリビニルピロリドン含有する(S) - パントプラゾールマグネシウム塩のための経口投与形が安定性を示し、かつ、先行技術から公知であるパントプラゾールマグネシウム塩のための経口投与形と比較した、活性成分のための明らかに改善された放出プロフィールを示すことも見い出された。

【 0 0 1 8 】

従って本発明は、治療学的有効量の(S) - パントプラゾールマグネシウム塩を低分子ポリビニルピロリドン及び1種以上の他の適当な製薬学的賦形剤と一緒に含有する、(S) - パントプラゾールマグネシウム塩の経口投与のための投与形にも関する。

30

【 0 0 1 9 】

投与形とは、特に医薬投与形、例えば錠剤、被覆錠剤、多粒子形、例えばペレット又はカプセル中のペレット及びマイクロ錠剤又は多重ユニット錠剤化投与形(例えば W O 9 6 / 0 1 6 2 3 に開示されたもの)を意味し、ここで、投与形は有利に、パントプラゾールマグネシウム塩が放出されるように設計されるか、又は、最適な活性成分プロフィール及び従って作用プロフィールが達成されるよう身体のために有効となるようにされる。多重ユニット錠剤化投与形に関連するユニットは、パントプラゾールマグネシウム塩を含有する個々のユニットを指し、この個々のユニットは小ビーズ、粒子、顆粒又はペレットであってよく、本発明に関連してペレットとも呼称される。適当な投与形は例えば E P - A - 0 5 1 9 3 6 5、E P - A - 0 2 4 4 3 8 0、E P - A - 1 2 1 3 0 1 5、E P - A - 1 1 0 5 1 0 5、E P - A - 1 0 3 7 6 3 4、E P - A - 1 1 8 7 6 0 1 及び E P - A - 1 3 4 1 5 2 8 に開示されている。

40

【 0 0 2 0 】

本発明の経口投与形は、有利に活性成分の変性された遅延、殊に活性成分の遅延放出を伴う投与形である。安定でかつ酸性条件下では活性成分を放出しないが、中性条件及び殊に腸のアルカリ性環境内で急速に分解する、少なくとも一つの腸溶性コーティング層を含有する腸溶性被覆投与形は殊に有利である。更に有利な実施態様において、本発明による

50

投与形は腸溶性コーティング層の他に、1つ以上の中間層（サブコーティング層）を含有する。他の実施態様において、本発明による投与形は少なくとも1つの腸溶性コーティング層を含有するが、中間層を含有しない。

【0021】

パントブラゾールは、化合物5 - ジフルオロメトキシ - 2 - [(3 , 4 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル) メチルスルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾールのためのINN（国際一般名）である。パントブラゾールのマグネシウム塩は化学化合物マグネシウムビス [5 - [ジフルオロメトキシ] - 2 - [[3 , 4 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル] メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾリド] である。本発明に関連する (S) - パントブラゾール [以下では (-) - パントブラゾールとも呼称される] のマグネシウム塩及びその水和物は、その水和物を含む、化合物マグネシウム (-) - ビス { [5 - (ジフルオロメトキシ)] - 2 - [(3 , 4 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル) メチルスルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾリド } を指す。ここで、減圧下で50での乾燥後に4.0 ~ 6.7 (質量) %、特に4.0 ~ 5.5 %の含水量を有する水和物が特に強調される。二水和物に相当する4.0 ~ 5.0 %、特に4.2 ~ 4.4 %の含水量を有する水和物形が特に好ましい。マグネシウム塩及びその水和物は高度の意外な安定特性を有しており、これにより、前記塩及びその水和物は固体又は経口投与形における使用に特に適している候補となる。(-) - パントブラゾールのナトリウム塩と比較して、マグネシウム塩はかなり改善された安定性を有する。

10

【0022】

従って、例えば、(-) - パントブラゾールマグネシウム二水和物は、70で、1週間に亘り完全に安定であり、かつ事実上変色又は分解を示さないのに対して、同じ期間に亘りかつ同一の条件下で、(-) - パントブラゾールナトリウムの水和物の色は、かなりの量の分解生成物の形成を伴い褐色に変化する。更に、(-) - パントブラゾールマグネシウム二水和物が二水和物の含水量に相当する定義された含水量を有する非吸湿性の塩であるのに対して、この(-) - パントブラゾールナトリウムは乾燥条件及び大気湿度に応じて水を吸収し、かつ相応して、その含水量は2 ~ 12 %である。水のこの吸収は可逆的であるので、正確な含水量に調節することは困難である。意外なことに、ラセミ体パントブラゾールマグネシウム二水和物と比較して、(-) - パントブラゾールマグネシウム二水和物は、より良好な湿潤性、かなりより高い溶解速度及びpH 7.4でのより良好な溶解度を有する。

20

30

【0023】

(-) - パントブラゾールマグネシウムの水和物は、(-) - パントブラゾールをマグネシウム塩基、例えばマグネシウムアルコキシドと反応させることによるか又は易溶性の(-) - パントブラゾール塩（例えば(-) - パントブラゾールナトリウム）から水中又は水と極性有機溶剤（例えばアルコール、好ましくはメタノール、エタノール又はイソプロパノール又はケトン、好ましくはアセトン）との混合物中のマグネシウム塩を用いて自体公知の方法で製造される。

【0024】

本方法における使用に適しているマグネシウム塩は、例えば、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、フッ化マグネシウム、ヨウ化マグネシウム、ギ酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、プロピオン酸マグネシウム、グルコン酸マグネシウム又は炭酸マグネシウムである。水性媒体中のマグネシウムアルコキシド（例えばマグネシウムメトキシド、マグネシウムエトキシド、マグネシウム（イソ）プロポキシド、マグネシウムブトキシド、マグネシウムヘキソキシド又はマグネシウムフェノキシド）を(-) - パントブラゾール又は(-) - パントブラゾールナトリウムと反応させることも可能である。

40

【0025】

中性及び特に酸性の環境中で分解する傾向が極めて高く、その際著しく着色された分解生成物が形成されるため、経口調剤のためには、一方でパントブラゾールのマグネシウム塩をアルカリ性環境中で保持し、他方でパントブラゾールのマグネシウム塩を酸の浸漬

50

から保護することが有利である。胃を通過した後に腸内のアルカリ性の環境中で急速に溶解する腸溶性コーティングで、酸不安定性の活性成分を含有する錠剤又はペレットを被覆することは一般に公知である。極めて酸不安定性であるパントプラゾールの場合、パントプラゾールを錠剤コア中又はペレット中でそのアルカリ金属塩の形で、及び有利にアルカリ金属物質と一緒に加工することが有利である。腸溶性コーティングのために適した物質は遊離カルボキシル基を有するため、前記腸溶性コーティングは腸内のアルカリ性の環境のために部分的に分解されるか又はその上内部から完全に分解され、かつ前記遊離カルボキシル基は活性成分の分解を促進するという問題を引き起こす。従って、腸溶性コーティングとアルカリ性の錠剤又はペレットコアとの間にシールする中間層（サブコーティング）を設けることが有利である。EP-A-0244380は、活性成分をアルカリ金属化合物又はアルカリ金属塩と一緒に含有するコアを、水中で可溶性であるか又は水中で急速に崩壊し、酸性でなくかつ製薬学的に認容性の物質である少なくとも1つの層で被覆し、その後で腸溶性層を施与することを提案している。

10

【0026】

1つ又は複数の中間層はpH緩衝区域として機能し、この区域内では外側から内側に向かって拡散する水素イオンはアルカリ性のコアから拡散するヒドロキシルイオンと反応することができる。前記中間層の緩衝能力を高めるために、1つ又は複数の中間層内へ緩衝物質を混入することが提案されている。実際に、この方法により多少安定な調製剤を得ることができる。

【0027】

20

従って本発明は、治療学的有効量の(S)-パントプラゾールのマグネシウム塩を、ペレット又は錠剤コア中の1種以上の他の製薬学的賦形剤、少なくとも1つのサブコーティング（中間層）及び小腸内で可溶性である外側腸溶性層と一緒に含有する、(S)-パントプラゾールのマグネシウム塩のためのペレット又は錠剤形の経口投与形にも関する。

【0028】

本発明は更に、治療学的有効量の(S)-パントプラゾールのマグネシウム塩を、アルカリ性のペレット又は錠剤コア中の1種以上の他の製薬学的賦形剤、少なくとも1つのサブコーティング（中間層）及び小腸内で可溶性である外側腸溶性層と一緒に含有する、(S)-パントプラゾールのマグネシウム塩のためのペレット又は錠剤形の経口投与形にも関する。

30

【0029】

他の実施態様において、本発明は、治療学的有効量の(S)-パントプラゾールのマグネシウム塩を、ポリビニルピロリドン及び場合によりアルカリ性のペレット又は錠剤コア中の1種以上の他の製薬学的賦形剤、少なくとも1つのサブコーティング（中間層）及び小腸内で可溶性である外側腸溶性層と一緒に含有する、(S)-パントプラゾールのマグネシウム塩のためのペレット又は錠剤形の経口投与形にも関する。

【0030】

他の実施態様において、本発明は、治療学的有効量の(S)-パントプラゾールのマグネシウム塩を、PVP 90及び場合によりアルカリ性のペレット又は錠剤コア中の1種以上の他の製薬学的賦形剤、少なくとも1つのサブコーティング（中間層）及び小腸内で可溶性である外側腸溶性層と一緒に含有する、(S)-パントプラゾールのマグネシウム塩のためのペレット又は錠剤形の経口投与形にも関する。

40

【0031】

他の実施態様において、本発明は、治療学的有効量の(S)-パントプラゾールのマグネシウム塩を、アルカリ性のペレット又は錠剤コア中の低分子ポリビニルピロリドン及び場合により1種以上の他の製薬学的賦形剤、少なくとも1つのサブコーティング（中間層）及び小腸内で可溶性である外側腸溶性層と一緒に含有する、(S)-パントプラゾールのマグネシウム塩のためのペレット又は錠剤形の経口投与形にも関する。

【0032】

本発明の1つの実施態様において、経口投与形は、(S)-パントプラゾールマグネシ

50

ウム塩及び場合により他の賦形剤を含有する個々の腸溶性コーティングで成層されたユニットを有する多重ユニット錠剤化投与形である。

【 0 0 3 3 】

本発明による投与形において使用することができる更に適当な製薬学的賦形剤は、例えば充填剤、結合剤、崩壊剤又はさもなくば滑剤及び離型剤といった製薬学的賦形剤である。本発明の投与形中に存在してよい他の適当な賦形剤は、例えば矯味剤（例えば香料及び甘味料）、緩衝剤、防腐剤、着色剤（黄又は赤酸化鉄）、湿潤剤、界面活性剤（例えばラウリル硫酸ナトリウム）又はさもなくば乳化剤である。香料は通常 0.05 ~ 1 質量%の割合で添加される。一例としての他の矯味剤は、酸、例えばクエン酸、甘味料、例えばショ糖、アスパルテーム、シクラミン酸ナトリウム又はマルトールであり、これらは所望の結果により添加される。

10

【 0 0 3 4 】

錠剤又はペレットコアを製造するために使用することができる適当な結合剤は、ポリビニルピロリドン（PVP）、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、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ゼラチンであり、その際PVPが有利である。

【 0 0 3 5 】

有利な実施態様において、本発明は、治療学的有効量の（S）-パントプラゾールマグネシウム塩を、結合剤としてのポリビニルピロリドン（PVP）及び1種以上の他の適当な製薬学的賦形剤と一緒に含有する、（S）-パントプラゾールマグネシウム塩の経口投与のための投与形にも関する。

20

【 0 0 3 6 】

本発明により結合剤として使用されるポリビニルピロリドン（PVP）は、2000 ~ 1500000の範囲内の分子量のものであってよい。1つの実施態様において、PVP 90（平均分子量約1000000 ~ 1500000）又は600000 ~ 700000の範囲内のPVPを有利なものとして挙げるることができる。本発明の他の実施態様において、PVPは低い平均分子量を有する水溶性PVPであり、有利に投与形において結合剤として使用される。本発明に関連する低い平均分子量とは、300000未満、有利に100000未満、殊に有利に70000未満、更に殊に有利に60000未満、最も殊に有利に40000未満の平均分子量を有するPVPを指す。挙げることのできる例は、Kollidon 12 PF（分子量2000 ~ 3000）、Kollidon 17 PF（分子量7000 ~ 11000）、Kollidon 25（分子量28000 ~ 34000）及びKollidon 30（分子量44000 ~ 54000）であり、その際、Kollidon 25が有利である。

30

【 0 0 3 7 】

結合剤（及び適当な場合には付加的な他の結合剤）としてのPVPの（仕上がった投与形に対する質量パーセントでの）割合は、本発明によれば有利に0.5 ~ 15質量%であってよい。PVPの割合は1 ~ 5質量%、殊に有利に1.5 ~ 3.5質量%である。

【 0 0 3 8 】

本発明に関連する適当な充填剤は、マンニトール、ラクトース、デンプン、セルロース及びリン酸カルシウムであり、その際マンニトールが有利である。本発明の1つの実施態様において、マンニトールは本発明による経口投与形のために使用される単独の充填剤である。

40

【 0 0 3 9 】

ペレット又は錠剤コア（=アルカリ性の錠剤又はペレットコア）の塩基性反応のために、（必要とされるpHの上昇が活性成分塩を使用することによって簡単に達成されない場合には）無機塩が混合される。これに関連して、例えば、弱酸の薬理的に適当な（認容性の）アルカリ金属、アルカリ土類金属又は土類金属塩、及び、アルカリ土類金属及び土類金属の薬理的に適当な水酸化物及び酸化物を挙げるることができる。一例として強調することができる塩基として、炭酸ナトリウムが挙げられる。

【 0 0 4 0 】

50

充填剤及び結合剤の他に、他の補助物質、殊に滑剤及び付着防止剤及び錠剤崩壊剤を錠剤コアの製造において使用することができる。挙げることのできる滑剤及び付着防止剤の例は、高級脂肪酸及びそのアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩、例えばステアリン酸カルシウムである。適当な崩壊剤は、殊に化学的に不活性な薬剤である。有利なものとして挙げることのできる錠剤崩壊剤は、架橋ポリビニルピロリドン、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、グリコール酸ナトリウムデンプン及び 化デンプンである。

【0041】

本発明の1つの実施態様において、本発明による経口投与形は錠剤であり、かつ錠剤コアのための賦形剤として炭酸ナトリウム、マンニトール、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン及びステアリン酸カルシウムを含有する。

10

【0042】

本発明の他の実施態様において、本発明による経口投与形はノンパレイル (nonpareil) / シードをベースとするペレット形であり、ペレットコアは賦形剤としてデンプンを含有する。驚異的にも、(ノンパレイル/シードをベースとする)ペレットコアにおいて賦形剤としてデンプンを使用することにより、ペレットコアからの(S)-パントプラゾールマグネシウムの放出が、ペレットコア中にデンプンを含まないペレットと比較してより速くかつ増大することが見い出された。これに関連して使用することができるデンプンの適当な型は、種々の型のデンプン、例えばコーンスターチ、ジャガイモデンプン、米デンプン、コムギデンプン、有利に 化デンプン及び殊に 化コーンスターチ (Starch 1500) である。本発明による有利な実施態様において、ペレットコア中に存在する 化デンプンの量は(ペレットコアの全質量に対して)0.5~4質量%の範囲内、殊に有利に1~3質量%の範囲内である。

20

【0043】

ペレットコアは、付加的な賦形剤、例えば上記のもの、及び錠剤コアに関連して挙げられたもの(例えば結合剤、安定剤、崩壊剤、界面活性剤及び湿潤剤)を含有してよい。湿潤剤はこれに関連して有利に合成界面活性剤(例えばポリソルベート(polysorbate)、スパン(span)、ブリジ(brij))、脂肪酸の硫酸塩及びスルホン酸塩(例えばドデシル硫酸ナトリウム)、非イオン性界面活性剤(例えばポロキサマー(poloxamer))及び脂肪酸のグリセリンエステルを指す。有利な実施態様において、SDS(ドデシル硫酸ナトリウム)が存在する。存在してよい結合剤は、例えばPVP、HPMC、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)及びゼラチンである。存在してよい崩壊剤は、架橋ポリビニルピロリドン、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース及びグリコール酸ナトリウムデンプンである。

30

【0044】

本発明の他の実施態様において、本発明による経口投与形は、賦形剤として、炭酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、 化デンプン、ポリビニルピロリドン及びショ糖を含有する[ペレット]。経口投与形は有利にノンパレイルをベースとするペレットである。

【0045】

ペレットコア又は錠剤コアに施与すべき1つ又は複数の中間層に関して、殊に、通常、胃液耐性である層の施与の前に使用されるような水溶性層か、又は例えばDE-O S 3 9 0 1 1 5 1に記載されているようなものを引用することができる。中間層のために使用することができる挙げることのできる薄膜ポリマーの例は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び/又はポリビニルピロリドンであり、所望の場合にはこれらに可塑剤(例えばプロピレングリコール)及び/又は他の添加剤(例えば付着防止剤としてのタルク)及び補助物質(例えば緩衝剤、塩基又は顔料)を添加することもできる。

40

【0046】

本発明の1つの実施態様において、本発明による経口投与形は、薄膜ポリマーとしてヒドロキシプロピルメチルセルロースをベースとする1つ又は複数の中間層を含有する。

【0047】

当業者は、その専門知識に基づいて、胃液耐性であり使用することができる外側層に精

50

通している。腸溶性コーティングのための適当なポリマーの例は、メタクリル酸/メチルメタクリレートコポリマー又はメタクリル酸/エチル-アクリレートコポリマー (Eudragit(R)L、S又はEudragit(R)L 30 D) 又はセルロース誘導体、例えばカルボキシメチルエチルセルロース (C M E C、Duodcel(R))、セルロースアセテートフタレート (C A P)、セルロースアセテートトリメリテート (C A T)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (H P 5 0、H P S S)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート (H P M C A S) 又はポリビニルアセテートフタレートであり、所望の場合にはこれらに可塑剤 (例えばプロピレングリコール又はクエン酸トリエチル) 及び/又は他の添加剤及び補助物質 (例えば緩衝剤、塩基、例えば有利に水酸化アルミニウム又は顔料) を添加することもできる。

10

【 0 0 4 8 】

本発明の1つの実施態様において、本発明による経口投与形は、メタクリル酸/メチルメタクリレートコポリマー又はメタクリル酸/エチル-アクリレートコポリマーをベースとする腸溶性コーティングを含有する。Eudragit(R)L 30 Dは殊に有利である (Eudragit(R)L 30 Dは、分子量 2 5 0 0 0 0 を有するメタクリル酸コポリマー (タイプ C)、ドデシル硫酸ナトリウム及びポリソルベート 8 0 から成る)。

【 0 0 4 9 】

この目的のために慣用の装置を用いて、慣用の方法で層が施与される。

【 0 0 5 0 】

本発明による経口投与形は、例えば錠剤及びペレットの製造のために当業者に公知である方法により製造することができる (例えば、プロトンポンプインヒビターのための経口投与形に関する種々の特許文献に開示されているように; 一例として、E P - A - 0 5 1 9 3 6 5 又は E P - A - 0 2 4 4 3 8 0 に記載されている方法を挙げることができる)。

20

【 0 0 5 1 】

ペレットは、場合により、シヨ糖スターペレットへ予備分離を適用し、引き続き、結合剤としてポリビニルピロリドン (P V P) を含有する水中の活性化合物の 1 0 ~ 2 0 % 懸濁液を適用することによって、得ることができる。

【 0 0 5 2 】

分離層を、同様に、相応するすぐに使用できる分散液 (例えばオパドライ (opadry)) を用いて、流動床コーター中で錠剤に施与することもできる。胃液耐性である層の被覆は、流動床技術を用いて、錠剤のためのものと同様の処理によって実施することができる。

30

【 0 0 5 3 】

本発明の1つの実施態様において、本発明による製薬学的投与形は、P V Pの水溶液中の (S) - パントプラゾールマグネシウム塩の懸濁液を製造し、この懸濁液を製薬学的賦形剤の混合物に噴霧し、顆粒を生じさせることにより製造される。有利な実施態様において、P V Pは低分子P V Pである。

【 0 0 5 4 】

顆粒から腸溶性被覆錠剤へと後処理する場合には、顆粒を崩壊剤及び滑剤成分と一緒に、当業者に公知の製造プロセスによって加工して錠剤にし、薄膜形成剤、可塑剤及び着色剤成分と一緒に、本発明による腸溶性被覆錠剤を得る。

40

【 0 0 5 5 】

従って本発明の他の主題は、以下の工程:

(a) P V Pの水溶液中の (S) - パントプラゾールのマグネシウム塩と場合により他の製薬学的賦形剤との懸濁液を製造する工程;

(b) 製薬学的賦形剤の混合物を供給する工程、及び

(c) (b) から得られた混合物を (a) から得られる懸濁液を用いて造粒する工程を含む、(S) - パントプラゾールのマグネシウム塩を含有する錠剤又はペレットの形の経口投与形の製造法である。

【 0 0 5 6 】

有利な実施態様において、P V Pは低分子P V Pである。

50

【 0 0 5 7 】

本発明の投与形が錠剤である場合、(c)から得られる顆粒を乾燥させ、滑剤及び適当であれば他の製薬学的賦形剤と混合した後で、錠剤成形機上でプレスして錠剤にし、成層して腸溶性被覆錠剤を生じさせることができる。

【 0 0 5 8 】

本発明の投与形が多重粒子の形である場合、顆粒を、押出成形及び整粒によりペレットへと加工することができる。そのために、(S) - パントプラゾールのマグネシウム塩をPVPの溶液中に懸濁させ(a)、その後他の賦形剤と混合することができる(c)。混合物を、適当な処理装置を用いて押出成形/整粒により加工することができる。得られるコアペレットのサイズは約0.2~3mmであり、有利に0.25~2mmである。有利な実施態様において、PVPは低分子PVPである。

10

【 0 0 5 9 】

製造された押出成形ペレットを、更に、当業者に公知の成分を用いて成層することができる。腸溶性被覆ペレットを、乾燥後に当業者に公知の処理プロセスにより腸溶性被覆ペレットへと加工することができ、これを滑剤と混合した後にカプセル中に充填することもできるし、他の製薬学的賦形剤と混合した後でプレスして錠剤へと加工することもできる。

【 0 0 6 0 】

それとは異なって、(a)から得られる懸濁液をシード(例えば糖、セルロース又はHPMCを含有するノンパレイル)に噴霧することができる。得られたペレットを乾燥後に当業者に公知の製造プロセスにより腸溶性被覆ペレットへと加工することができ、これを滑剤と混合した後にカプセル中に充填することもできるし、他の製薬学的賦形剤と混合した後でプレスして錠剤へと加工することもできる。

20

【 0 0 6 1 】

殊に有利に、錠剤の形の本発明の投与形は、マンニトールと不溶性PVPとの混合物を、PVPの水溶液中の(S) - パントプラゾールのマグネシウム塩、炭酸ナトリウム及びドデシル硫酸ナトリウムの懸濁液を用いて造粒し、顆粒を乾燥させ、滑剤と混合し、錠剤成形機上でプレスして錠剤へと加工し、次いで被覆プロセスを行うことにより製造される。一つの実施態様において、PVPは低分子PVPである。

【 0 0 6 2 】

殊に有利に、ノンパレイル技術をベースとする多重粒子の形の本発明の投与形は、PVPの水溶液中の(S) - パントプラゾールのマグネシウム塩、炭酸ナトリウム及びドデシル硫酸ナトリウムの懸濁液をスターターペレットに噴霧し、ペレットを乾燥させ、これをサブコーティング及び腸溶性コーティングと共に成層させ、適当であれば滑剤と混合し、カプセルに充填することにより製造される。有利な実施態様において、PVPは低分子PVPである。

30

【 0 0 6 3 】

ノンパレイル技術をベースとする本発明の殊に有利な投与形である他の実施態様において、投与形は、PVPの水溶液中の(S) - パントプラゾールのマグネシウム塩、炭酸ナトリウム、化デンプン及びドデシル硫酸ナトリウムの懸濁液をスターターペレットに噴霧し、ペレットを乾燥させ、これをサブコーティング及び腸溶性コーティングと共に成層させ、適当であれば滑剤と混合し、カプセルに充填することにより製造される。有利な実施態様において、PVPは低分子PVPである。

40

【 0 0 6 4 】

殊に有利に、押出成形ペレットの形の本発明の投与形は、微晶質セルロース、炭酸ナトリウム、グリコール酸ナトリウムデンプン、ナトリウムカルボキシメチルセルロースの混合物をPVPの水溶液中の(S) - パントプラゾールのマグネシウム塩の懸濁液を用いて造粒し、湿潤塊状物を押出成形し、整粒機又はマルメライザーを用いてこれに丸みを付けることにより製造される。得られるペレットコアを流動床乾燥機又は他の適当な乾燥技術を用いて乾燥させる。その後、ペレットをサブコーティング及び胃耐性コーティングを用

50

いて成層させ、適当であれば滑剤と混合し、カプセルに充填する。有利な実施態様において、PVPは低分子PVPである。

【0065】

本発明の他の実施態様において、錠剤の形の本発明の製薬学的形は、(S)-パントプラゾールのマグネシウム塩と製薬学的賦形剤との乾燥混合物をPVPの水溶液を用いて造粒し、顆粒を乾燥させ、適当であればこれを他の製薬学的賦形剤と混合することにより製造される。顆粒を他の製薬学的賦形剤と混合した後に錠剤成形機上で圧縮して錠剤に加工することができる。有利に、適当な条件下で流動床造粒機を用いることにより造粒を行う。有利な実施態様において、PVPは低分子PVPである。

【0066】

従って、以下の工程：

(a) (S)-パントプラゾールのマグネシウム塩と製薬学的賦形剤との乾燥混合物を製造する工程

(b) (a)から得られる混合物をPVPの水溶液を用いて造粒する工程を含む、(S)-パントプラゾールのマグネシウム塩を含有する錠剤又は多重粒子の形の経口投与形の製造法も本発明の主題である。

【0067】

有利な実施態様において、PVPは低分子PVPである。

【0068】

本発明の投与形が押出成形ペレットの形である場合、上記の混合物を押出成形及び整粒によりペレットへと加工することができる。そのために、(S)-パントプラゾールのマグネシウム塩を他の賦形剤と混合し(a)、PVPの水溶液を用いて造粒する(b)ことができる。有利な実施態様において、PVPは低分子PVPである。混合物を、押出成形/整粒により適当な処理装置を用いて加工することができる。得られたコアペレットのサイズは約0.2~3mmであり、有利に約0.25~2mmである。

【0069】

殊に有利に、錠剤の形の本発明の投与形は、(S)-パントプラゾールのマグネシウム塩、マンニト及び炭酸ナトリウム及び不溶性PVPの混合物をPVPの水溶液を用いて造粒し、顆粒を乾燥させ、滑剤と混合し、錠剤成形機上でプレスして錠剤へと加工し、次いで被覆プロセスを行うことにより製造される。有利な実施態様において、PVPは低分子PVPである。

【0070】

殊に有利に、押出成形ペレットの形の本発明の投与形は、微晶質セルロース、炭酸ナトリウム、グリコール酸ナトリウムデンプン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース及び(S)-パントプラゾールのマグネシウム塩の乾燥混合物をPVPの水溶液を用いて造粒し、湿潤塊状物を押出成形し、整粒機又はマルメライザーを用いてこれに丸みを付けることにより製造される。得られるペレットコアを流動床乾燥機又は他の適当な乾燥技術を用いて乾燥させ、その後、上記の被覆プロセスを行う。有利な実施態様において、PVPは低分子PVPである。

【0071】

本発明による投与形の製造を以下の実施例により説明する。以下の例は本発明を制限することなくより詳細に説明する。m.p.は融点を表し、min.は分を表し、hは時間を表す。

【0072】

実施例

A. マグネシウム(-)-ビス{[5-(ジフルオロメトキシ)]-2-[(3,4-ジメトキシ-2-ピリジニル)-メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾリド}二水和物の合成

20~25 度、(-)-パントプラゾール{(S)-[5-(ジフルオロメトキシ)]-2-[(3,4-ジメトキシ-2-ピリジニル)メチルスルフィニル]-1H-ベン

10

20

30

40

50

ズイミダゾール} 20.2 g (52.7ミリモル)を精製水200 ml中に懸濁させる。水10 ml中の水酸化ナトリウム(55.2ミリモル)の溶液を添加し、混合物を20~30 で30分間攪拌する。濾過助剤(Hyflo-Super-Cer 1 g)を添加し、混濁した溶液を濾過する。その後、水150 ml中の二塩化マグネシウム六水和物6.32 g(31.2ミリモル)を30分間の期間に亘って攪拌しながら少量ずつ添加し、沈殿した固体をヌッチェ濾過器を用いて吸引しながら濾別し、水(2×50 ml)と攪拌し、再度吸引しながら濾別する。50~60 での減圧下での乾燥により、17.36 g(80%)の収量で、4.5~4.7%の含水量を有しているマグネシウム(-)-ビス{[5-(ジフルオロメトキシ)]-2-[(3,4-ジメトキシ-2-ピリジニル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾリド}の水和物が無色ないしベージュ色の粉末として得られる(m.p. 158~161、分解を伴う)。

10

【0073】

比旋光度： $a_D^{20} = -114^\circ$ (c = 0.5、メタノール中で測定)

再結晶のために、水和物1.88 gを55 でメタノール6 ml中に溶解させ、攪拌しながら水20 mlを添加する。無色ないしベージュ色の固体が晶出する。これは、4.3~4.4%の含水量を有するm.p. 160~163 (分解を伴う)の標題の化合物が得られる。

【0074】

それとは異なって、標題の化合物を有機水性溶剤混合物から製造することもできる。このために、(-)-パントプラゾールナトリウムか、又は(-)-パントプラゾールを1当量の例えば2Nの水酸化ナトリウム水溶液と一緒に、有機溶剤、例えば温アセトン中に溶解させる。水中に溶解された0.5~0.55当量のマグネシウム塩(例えば塩化マグネシウム六水和物)を少量ずつ添加し、攪拌しながら混合物を冷却する。沈殿した固体を濾別し、当該の溶剤混合物で洗浄し、重量が一定となるまで減圧下で50 で乾燥させる。これにより、標題の化合物が無色ないしベージュ色の粉末として得られる。

20

【0075】

B. マグネシウム(-)-ビス{[5-(ジフルオロメトキシ)]-2-[(3,4-ジメトキシ-2-ピリジニル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾリド}二水和物

B. 1(-)-パントプラゾール-Na

30

(-)-パントプラゾール36 gをイソブチルメチルケトン(MIBK)180 ml及び2-プロパノール18 ml中に懸濁させ、内部温度が45 となるように加熱する。懸濁液をこの温度で15分間攪拌する。50 で、この懸濁液に、30%(w/w)水酸化ナトリウム水溶液11 gをゆっくりと少量ずつ添加する。澄明ないしわずかに混濁した溶液が得られる。この溶液をもう少し長く攪拌し、その後濾過することにより、澄明な溶液が得られる。

【0076】

澄明な濾液をゆっくりと室温に冷却する。45~30 の間で結晶化が始まるが、これを(-)-パントプラゾールナトリウムの種晶を添加することにより加速させることができる。生じる懸濁液を<20 の内部温度で更に2時間攪拌する。その後、懸濁液を濾過し、結晶をMIBK40 mlで洗浄する。

40

【0077】

乾燥を真空乾燥器中で<50ミリバール及び40~45 で実施する。[乾燥を省き、かつ(10~20%のMIBK含量を有する)湿った生成物を直接段階Bに使用することも可能である]。乾燥後に得られる白色-ベージュ色の結晶質生成物は吸湿性である。含水量は2~12%である。水の吸収及び放出は可逆的である。収量：34 g = 理論値の90%(無水の生成物に対して)。比旋光度： $a_D^{20} = -95$ (c = 0.5、メタノール中で測定、12%の含水量を有するナトリウム塩)。m.p. : 145~165 (分解、2%の含水量を有するナトリウム塩)；102~109 (分解、12%の含水量を有するナトリウム塩)。

50

【0078】

B. 2 (-) - パントプラゾール - Mg

(-) - パントプラゾールナトリウム塩 30 g (無水物質として計算) を水 260 ml 中に懸濁させる。懸濁液を 35 ~ 40 に加熱し、35 ~ 40 で更に 10 分間攪拌する。これにより澄明な溶液が得られる。澄明な溶液を 22 ~ 27 に冷却する。塩化マグネシウム六水和物 14.3 g を水 100 ml 中に溶解させ、室温で及び攪拌しながら、溶液を (-) - パントプラゾールナトリウム塩溶液にゆっくりと滴加する。その後、生じる懸濁液を室温で更に 4 h 攪拌する。懸濁液を、圧力下で、ヌッチェ濾過器に通して濾過し、生成物を、一度に少量、水 300 ml で 2 回洗浄する。真空乾燥器中での < 50 ミリパー
10
ル及び 40 ~ 45 での乾燥により、m. p. 160 ~ 163 の標題の化合物 27.5 g (90%) が得られる。含水量 4.3 ~ 4.4%; 比旋光度: $a_D^{20} = -129$ (c = 0.5、メタノール中で測定)。

【0079】

C. 本発明による投与形の製造

実施例 C. 1

ワースター (Wurster) コーティングにより製造されるペレット (ノンパレイル):

I. 活性ペレット:

a.) ショ糖スターターペレット (0.425 ~ 0.5 mm)	500.0 g	
b.) 炭酸ナトリウム	30.0 g	
c.) (S) - パントプラゾール - Mg 二水和物	300.0 g	20
d.) ポリビニルピロリドン K25	35.0 g	

a を b、c 及び d の水性分散液を用いて流動床プロセス (ワースター装置) 又は他の適
当な装置 (例えばコーティング槽) 中で噴霧する。

【0080】

II. 中間層 (サブコーティング):

e.) ヒドロキシプロピルメチルセルロース	120.0 g	
f.) 二酸化チタン	2.0 g	
g.) LB 黄酸化鉄	0.2 g	
h.) プロピレングリコール	24.0 g	

e を水中に溶解させる (A)。f 及び g を高剪断ミキサーを用いて水中に懸濁させる (B)。A 及び B を合わせ、h を添加した後、生じる懸濁液を適当なシープに通して篩分けする。懸濁液を、流動床プロセス (ワースター) 又は他の適当なプロセス (例えばコーティング槽) を用いて I で得られた活性ペレット 500 g に噴霧する。
30

【0081】

III. 胃液耐性である層を用いた被覆 (腸溶性コーティング):

i.) Eudragit(R) L30D	230.0 g	
j.) クエン酸トリエチル	7.0 g	

i を水中に懸濁させ、j を添加した後、生じる分散液を適当なシープに通して篩分けする。III を、ワースター流動床装置又は他の適当な装置 (例えばコーティング槽) 中で、II で得られた分離されたペレット 500 g に噴霧する。
40

【0082】

得られる腸溶性被覆ペレットを、適当なサイズ (例えばサイズ 2) の硬質ゼラチンカプセル中に充填するか、又は、慣用の錠剤成形機上で適当な錠剤化成分 (例えば微晶質セルロース又はラクトース-水和物) を用いて錠剤化することができる (実施例 C 6 / 7 を参照のこと)。

【0083】

実施例 C. 2

ワースターコーティングにより製造されるペレット (ノンパレイル):

I. 活性ペレット:

a.) セルロースペレット (0.6 ~ 0.7 mm)	1000.0 g	50
------------------------------	----------	----

b.) 炭酸ナトリウム	75.0 g	
c.) (S) - パントプラゾール - Mg 二水和物	650.0 g	
d.) ポリビニルピロリドン K 25	80.0 g	

a を b、c 及び d の水性分散液を用いて流動床プロセス（ワースター装置）又は他の適当な装置（例えばコーティング槽）中で噴霧する。

【0084】

II. 中間層（サブコーティング）：

e.) ヒドロキシプロピルメチルセルロース	250.0 g	
f.) 二酸化チタン	5.0 g	
g.) LB 黄酸化鉄	0.45 g	10

e を水中に溶解させる（A）。f 及び g を高剪断ミキサーを用いて水中に懸濁させる（B）。A 及び B を合わせ、生じる懸濁液を適当なシープに通して篩分けする。懸濁液を、流動床プロセス（ワースター）又は他の適当なプロセス（例えばコーティング槽）を用いて I で得られた活性ペレット 1000 g に噴霧する。

【0085】

III. 胃液耐性である層を用いた被覆（腸溶性コーティング）：

h.) Eudragit(R) L 30 D	365.0 g	
i.) クエン酸トリエチル	15.0 g	

h を水中に懸濁させ、i を添加した後、生じる分散液を適当なシープに通して篩分けする。III を、ワースター流動床装置又は他の適当な装置（例えばコーティング槽）中で、II で得られた分離されたペレット 1000 g に噴霧する。

【0086】

得られる腸溶性被覆ペレットを、適当なサイズ（例えばサイズ 2）の硬質ゼラチンカプセル中に充填するか、又は、慣用の錠剤成形機上で適当な錠剤化成分（例えば微晶質セルロース又はラクトース水和物）を用いて錠剤化することができる（実施例 C 6 / 7 を参照のこと）。

【0087】

実施例 C . 3

ワースター（Wurster）コーティングにより製造されるペレット（ノンパレイル）：

I. 活性ペレット：

a.) セルロースペレット（0.4 ~ 0.5 mm）	2000.0 g	
b.) 炭酸ナトリウム	136.0 g	
c.) (S) - パントプラゾール - Mg 二水和物	1420.0 g	
d.) ポリビニルピロリドン K 25	117.0 g	
e.) ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）	16.4 g	

コア材料を製造するために、実施例 C 1 に記載されているように、懸濁液の成層を流動床装置又は他の適当な装置中で実施する。

【0088】

II. 中間層（サブコーティング）：

f.) ヒドロキシプロピルメチルセルロース	600.0 g	40
g.) ポリビニルピロリドン K 25	8.0 g	
h.) 二酸化チタン	10.0 g	
i.) LB 黄酸化鉄	1.0 g	

実施例 C 1 に記載されているように、中間層で被覆されたペレットを製造する。

【0089】

III. 胃液耐性である層を用いた被覆（腸溶性コーティング）：

j.) ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート	800.0 g	
k.) クエン酸トリエチル	250.0 g	
l.) エタノール	7250.0 g	

腸溶性コーティング層を、水 / エタノール溶液から流動床装置を用いて分離されたペレ

30

20

40

50

ットに施与する。

【0090】

得られる腸溶性被覆ペレットを、適当なサイズ（例えばサイズ2）の硬質ゼラチンカプセル中に充填するか、又は、慣用の錠剤成形機上で適当な錠剤化成分（例えば微晶質セルロース又はラクトースー水和物）を用いて錠剤化することができる（実施例C6/7を参照のこと）。

【0091】

実施例C.4

押出成形/整粒により製造されるペレット：

I. 押出成形/整粒によるペレットの製造：

a.) (S) - パントプラゾール - Mg 二水和物	250.0g	10
b.) 微晶質セルロース	150.0g	
c.) グリコール酸ナトリウムデンプン	20.0g	
d.) 炭酸ナトリウム	32.5g	
e.) ナトリウムカルボキシメチルセルロース	25.0g	
f.) ポリビニルピロリドンK25	35.0g	

a ~ c を適当なミキサーを用いて混合する。d ~ f を水中に溶解させ、得られた結合剤溶液を粉末混合物に添加する。溶液を添加し、混合した後、塊状物をスクリー押出機を用いて押出成形する。その後、整粒機を用いて顆粒に丸みを付け、流動床装置中で乾燥させる。

20

【0092】

II. 中間層（サブコーティング）：

中間層の施与を、ノンパレイルペレットのための記載（実施例C1 ~ C3）と同様に、流動床又は他の適当な装置を用いて処理することによって実施する。

【0093】

III. 胃液耐性である層を用いた被覆：

胃液耐性層の施与を、ノンパレイルペレットのための記載（実施例C1 ~ C3）と同様に、流動床又は他の適当な装置を用いて処理することによって実施する。

【0094】

得られる腸溶性被覆ペレットを、適当なサイズ（例えばサイズ2）の硬質ゼラチンカプセル中に充填するか、又は、慣用の錠剤成形機上で適当な錠剤化成分（例えば微晶質セルロース又はラクトースー水和物）を用いて錠剤化することができる（実施例C6/7を参照のこと）。

30

【0095】

実施例C.5

押出成形/整粒により製造されるペレット：

I. 押出成形/整粒によるペレットの製造：

a.) (S) - パントプラゾール - Mg 二水和物	1300.0g	40
b.) 微晶質セルロース	700.0g	
c.) ラクトースー水和物	150.0g	
d.) ヒドロキシプロピルメチルセルロース	110.0g	
e.) 炭酸ナトリウム	180.0g	
f.) 化デンプン	125.0g	
g.) ポリビニルピロリドンK25	200.0g	

押出成形ペレットを実施例C4に記載されている通りに製造する。

【0096】

II. 中間層（サブコーティング）：

中間層の施与を、ノンパレイルペレットのための記載（実施例C1 ~ C3）と同様に、流動床又は他の適当な装置を用いて処理することによって実施する。

【0097】

50

III. 胃液耐性である層を用いた被覆：

胃液耐性層の施与を、ノンパレイルペレットのための記載（実施例 C 1 ~ C 3）と同様に、流動床又は他の適当な装置を用いて処理することによって実施する。

【0098】

得られる腸溶性被覆ペレットを、適当なサイズ（例えばサイズ 2）の硬質ゼラチンカプセル中に充填するか、又は、慣用の錠剤成形機上で適当な錠剤化成分（例えば微晶質セルロース又はラクトース水和物）を用いて錠剤化することができる（実施例 C 6 / 7 を参照のこと）。

【0099】

実施例 C . 6

ノンパレイル - ペレットから製造された多重ユニット錠剤化投与形：

I . 活性ペレット：

a .) セルロースペレット (0 . 6 ~ 0 . 7 mm)	2 5 0 0 . 0 g
b .) 炭酸ナトリウム	1 8 0 . 0 g
c .) (S) - パントプラゾール - Mg 二水和物	1 7 0 0 . 0 g
d .) ポリビニルピロリドン K 2 5	2 5 0 . 0 g
e .) ドデシル硫酸ナトリウム	1 8 . 0 g

a を b、c、d 及び e の水性分散液を用いて流動床プロセス（ワースター装置）又は他の適当な装置（例えばコーティング槽）中で噴霧する。

【0100】

II . 中間層（サブコーティング）：

f .) ヒドロキシプロピルメチルセルロース	6 0 0 . 0 g
g .) (微粉碎) タルク	1 0 0 . 0 g
h .) ステアリン酸マグネシウム	8 0 . 0 g

f を水中に溶解させる（A）。g 及び h を高剪断ミキサーを用いて水中に懸濁させる（B）。A 及び B を合わせ、生じる懸濁液を適当なシープに通して篩分けする。懸濁液を、流動床プロセス（ワースター）又は他の適当なプロセス（例えばコーティング槽）を用いて I で得られた活性ペレット 2 5 0 0 g に噴霧する。

【0101】

III . 胃液耐性である層を用いた被覆（腸溶性コーティング）：

i .) メタクリル酸コポリマー	9 2 5 . 0 g
j .) ポリエチレングリコール 4 0 0	2 8 . 0 g

i を水中に懸濁させ、j を添加した後、生じる分散液を適当なシープに通して篩分けする。III を、ワースター流動床装置又は他の適当な装置（例えばコーティング槽）中で、II で得られた分離されたペレット 2 5 0 0 g に噴霧する。

【0102】

IV . 錠剤：

k .) 微晶質セルロース	3 7 5 0 . 0 g
l .) 架橋ポリビニルピロリドン	1 0 0 . 0 g
m .) ステアリン酸マグネシウム	7 . 0 g

腸溶性被覆ペレット 2 5 0 0 g を錠剤化賦形剤と混合し、1 1 mm の円形の押抜き具を備えたシングル打錠機を用いて圧縮し、錠剤にする。パントプラゾールの量は約 2 0 mg である。

【0103】

実施例 C . 7

押出成形ペレットから製造された多重ユニット錠剤化投与形：

I . 押出成形 / 整粒によるペレットの製造：

a .) (S) - パントプラゾール - Mg 二水和物	4 3 3 . 0 g
b .) 微晶質セルロース	2 4 0 . 0 g
c .) ラクトース水和物	5 5 . 0 g

10

20

30

40

50

d.)	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	35.0 g	
e.)	炭酸ナトリウム	60.0 g	
f.)	ドデシル硫酸ナトリウム	5.5 g	
g.)	化デンブ	35.0 g	
h.)	ポリビニルピロリドン K 2 5	70.0 g	

押出成形ペレットを実施例 C 5 に記載されている通りに製造する。

【 0 1 0 4 】

II . 中間層 (サブコーティング) :

i.)	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	190.0 g	
j.)	ポリビニルピロリドン K 2 5	8.0 g	10
j.)	(微粉碎)タルク	32.0 g	
k.)	ステアリン酸マグネシウム	14.0 g	

中間層の施与を、ノンパレイルペレットのための記載 (実施例 C 1 ~ C 3) と同様に、流動床又は他の適当な装置を用いて処理することによって実施する。

【 0 1 0 5 】

III . 胃液耐性である層を用いた被覆 (腸溶性コーティング) :

l.)	メタクリル酸コポリマー	296.0 g	
m.)	グリセリントリアセテート	28.0 g	

胃耐性層の施与を、ノンパレイルペレットのための記載 (実施例 C 1 ~ C 3) と同様に、流動床又は他の適当な装置を用いて処理することによって実施する。

【 0 1 0 6 】

IV . 錠剤 :

n.)	微晶質セルロース	1200.0 g	
o.)	架橋ポリビニルピロリドン	32.0 g	
p.)	ポリエチレングリコール 4 0 0 0	38.0 g	
q.)	ステアリン酸マグネシウム	4.5 g	

腸溶性被覆押出成形ペレットを、約 40 mg のパントプラゾールの量の実施例 C 6 に記載されている通りに、上記の錠剤化賦形剤を用いて錠剤化する。

【 0 1 0 7 】

実施例 C . 8

錠剤 :

I . 錠剤コア :

a.)	(S) - パントプラゾール - M g 二水和物	43.04 mg	
b.)	炭酸ナトリウム	5.55 mg	
c.)	マンニトール	52.66 mg	
d.)	クロスボビドン	40.00 mg	
e.)	ポリビニルピロリドン K 2 5	5.00 mg	
f.)	精製水	7.42 mg	
g.)	ステアリン酸カルシウム	3.00 mg	

a を b の一部、c の一部及び d とドライブレンドし、流動床造粒機の容器中に装入する ; e を b 及び c の他の部分と一緒に f 中に溶解させ、造粒液体を生じさせる。溶液を適切な条件下で混合物に噴霧する。乾燥させ、g と混合した後、混合物を、7 mm の円形の押抜き具を備えた回転式錠剤成形機を用いてプレスし、錠剤にする。錠剤の重量は約 156.7 mg であり、これはパントプラゾール 40 mg (即ち (S) - パントプラゾール - M g 二水和物 43.04 mg) に相当する。

【 0 1 0 8 】

II . 中間層 (サブコーティング) :

h.)	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	11.87 mg	
i.)	ポリビニルピロリドン K 2 5	0.24 mg	
j.)	二酸化チタン	0.21 mg	50

- k.) LB黄酸化鉄 0.02 mg
 l.) プロピレングリコール 2.66 mg

hを水中に溶解させる(A)。j及びkを高剪断ミキサーを用いて水中のiの溶液中に懸濁させる(B)。Bを篩分けした後、A及びBを合わせる。lを懸濁液に添加する。懸濁液を、コーティング槽を用いてIで得られた錠剤コアに噴霧する。

【0109】

III. 胃液耐性である層を用いた被覆(腸溶性コーティング) :

- m.) Eudragit(R) L 30 D 7.27 mg
 n.) クエン酸トリエチル 0.73 mg

nを水中に懸濁させ、mと混合する。IIIをコーティング槽を用いてIIで得られた分離された錠剤に噴霧する。

10

【0110】

実施例C.9

錠剤 :

I. 錠剤コア :

- a.) (S) - パントプラゾール - Mg 二水和物 43.04 mg
 b.) 炭酸ナトリウム 5.55 mg
 c.) マンニトール 51.94 mg
 d.) クロスポビドン 40.00 mg
 e.) ポリビニルピロリドン K 25 5.00 mg
 f.) ドデシル硫酸ナトリウム 0.72 mg
 g.) 精製水 7.42 mg
 h.) ステアリン酸カルシウム 3.00 mg

20

f及びbの一部を水中に溶解させ、cの一部を添加し、aを溶液中に懸濁させる。水中のeの溶液を懸濁液に添加する。b及びcの他の部分をdと混合し、混合物を流動床造粒機の容器中に装入する。懸濁液を適切な条件下で混合物に噴霧する。乾燥させ、hと混合した後、混合物を、7mmの円形の押抜き具を備えた回転式錠剤成形機を用いて圧縮し、錠剤にする。錠剤の重量は約156.7mgである。

【0111】

錠剤コアを分離し、実施例C8に記載された通りに腸溶性コーティングを用いて成層する。

30

【0112】

実施例C.10

錠剤 :

I. 錠剤コア :

- a.) (S) - パントプラゾール - Mg 二水和物 43.04 mg
 b.) 炭酸ナトリウム 5.55 mg
 c.) マンニトール 52.66 mg
 d.) クロスポビドン 40.00 mg
 e.) ポリビニルピロリドン K 30 5.00 mg
 f.) 精製水 7.42 mg
 g.) ステアリン酸カルシウム 3.00 mg

40

錠剤コアを実施例C8に記載されているように製造する。

【0113】

実施例C8に記載されているように、錠剤コアを分離コーティングと腸溶性コーティングと共に成層する。

【0114】

実施例C.11

錠剤 :

I. 錠剤コア :

50

a .) (S) - パントプラゾール - M g 二水和物	4 3 . 0 4 m g
b .) 炭酸ナトリウム	5 . 5 5 m g
c .) マンニトール	5 2 . 6 6 m g
d .) クロスポビドン	4 0 . 0 0 m g
e .) ポリビニルピロリドン K 1 7	5 . 0 0 m g
f .) 精製水	7 . 4 2 m g
g .) ステアリン酸カルシウム	3 . 0 0 m g

錠剤コアを実施例 C 8 に記載されているように製造する。

【 0 1 1 5 】

実施例 C 8 に記載されているように、錠剤コアを分離コーティングと腸溶性コーティングと共に成層する。

10

【 0 1 1 6 】

実施例 C . 1 2

錠剤：

I . 錠剤コア：

a .) (S) - パントプラゾール - M g 二水和物	4 3 . 0 4 m g
b .) 炭酸ナトリウム	5 . 5 5 m g
c .) マンニトール	5 2 . 6 6 m g
d .) クロスポビドン	4 0 . 0 0 m g
e .) ポリビニルピロリドン K 1 2	5 . 0 0 m g
f .) 精製水	7 . 4 2 m g
g .) ステアリン酸カルシウム	3 . 0 0 m g

20

錠剤コアを実施例 C 8 に記載されているように製造する。

【 0 1 1 7 】

実施例 C 8 に記載されているように、錠剤コアを分離コーティングと腸溶性コーティングと共に成層する。

【 0 1 1 8 】

実施例 C . 1 3

錠剤：

I . 錠剤コア：

30

a .) (S) - パントプラゾール - M g 二水和物	4 3 . 0 4 m g
b .) 炭酸ナトリウム	5 . 5 5 m g
c .) ラクトース	5 5 . 0 0 m g
d .) クロスポビドン	3 5 . 0 0 m g
e .) ポリビニルピロリドン K 2 5	5 . 0 0 m g
f .) 精製水	7 . 4 2 m g
g .) ステアリン酸カルシウム	3 . 0 0 m g

錠剤コアを実施例 C 8 に記載されているように製造する。錠剤の重量は約 1 5 4 m g である。

【 0 1 1 9 】

40

II . 中間層 (サブコーティング) ；

h .) ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1 2 . 2 0 m g
i .) 二酸化チタン	0 . 2 1 m g
j .) L B 黄酸化鉄	0 . 0 2 m g

h を水中に溶解させる (A) 。 i 及び j を高剪断ミキサーを用いて水中に懸濁させる (B) 。 A 及び B を合わせ、生じる懸濁液を適当なシープに通して篩分けする。懸濁液をコーティング槽を用いて I で得られた錠剤コアに噴霧する。

【 0 1 2 0 】

実施例 C 8 に記載されているように、分離された錠剤コアを腸溶性コーティングと共に成層する。

50

【 0 1 2 1 】

実施例 C . 1 4

錠剤：

I . 錠剤コア：

a .) (S) - パントプラゾール - M g 二水和物	4 3 . 0 4 m g	
b .) トリナトリウムホスフェート	5 . 5 5 m g	
c .) マンニトール	5 5 . 0 0 m g	
d .) クロスポビドン	4 0 . 0 0 m g	
e .) ポリビニルピロリドン K 2 5	5 . 0 0 m g	
f .) 精製水	7 . 4 2 m g	10
g .) ステアリン酸マグネシウム	3 . 0 0 m g	

錠剤コアを実施例 C 8 に記載されているように製造する。錠剤の重量は約 1 5 9 m g である。

【 0 1 2 2 】

I I . 中間層 (サブコーティング) ；

実施例 C 8 に記載されているように、錠剤コアを分離コーティングと共に成層する。

【 0 1 2 3 】

I I I . 胃液耐性である層を用いた被覆 (腸溶性コーティング) ；

m .) メタクリル酸コポリマー	6 . 5 m g	
n .) グリセリントリアセテート	0 . 6 5 m g	20

胃耐性層の施与を実施例 C 8 に記載されている通りに実施する。

【 0 1 2 4 】

実施例 C . 1 5

I . 錠剤コア：

a .) (S) - パントプラゾール - M g 二水和物	4 3 . 0 4 m g	
b .) 炭酸ナトリウム	5 . 5 5 m g	
c .) マンニトール	5 2 . 6 6 m g	
d .) クロスポビドン	4 0 . 0 0 m g	
e .) P V P 9 0 (ポビドン)	5 . 0 0 m g	
f .) ステアリン酸カルシウム	3 . 0 0 m g	30

a) を b) 、 c) の幾分か及び d) の全量と混合する。 b) 及び c) の残分を e) の澄明な水溶液に添加する。流動床中でこの溶液を用いて顆粒を得る。 f) を乾燥顆粒に添加し、顆粒を適当な錠剤プレス上でプレスする。

【 0 1 2 5 】

I I . 予備分離 (中間層) ；

g .) H P M C 2 9 1 0 、 3 c p s	1 1 . 8 7 m g	
h .) P V P 2 5	0 . 2 4 m g	
i .) 二酸化チタン	0 . 2 1 m g	
j .) 黄酸化鉄 1 0 0 E 1 7 2	0 . 0 2 m g	
k .) プロピレングリコール	2 . 6 6 m g	40
予備分離されたコア 1 つ当たりの全重量	1 7 2 m g	

g) を水中に溶解させ、 h) を添加して溶解させる (A) 。 i) 及び j) を適当な攪拌機を用いて水中に懸濁させる (B) 。 A 及び B を合わる。 k) を添加した後、懸濁液を篩分けし、その後直ちに後処理し、その間に、 I で得られた錠剤コアを適当なコーティング装置中で中間層が適切な厚さとなるように被覆する。

【 0 1 2 6 】

I I I . 胃液耐性である層を用いた被覆

l .) Eudragit (R) L 3 0 D	7 . 2 7 m g	
m .) クエン酸トリエチル	0 . 7 3 m g	
胃液耐性の薄膜コーティングされた錠剤 1 つ当たりの全重量	1 8 0 m g	50

l) を水で希釈し、m) を添加する。分散液を篩分けし、その後処理する。

【0127】

得られた分散液を用いて、予備分離された錠剤を適当なコーティング装置中で噴霧する。

【0128】

実施例 C . 16

ワースターコーティングにより製造されるペレット (ノンパレイル) :

I . 活性ペレット :

a .) ショ糖スターターペレット (0 . 7 1 ~ 0 . 8 5 mm)	4 . 0 k g	
b .) 炭酸ナトリウム	0 . 2 7 k g	10
c .) (S) - パントプラゾール - Mg 二水和物	2 . 8 4 k g	
d .) ポリビニルピロリドン K 2 5	0 . 2 3 k g	
e .) 化デンブン	0 . 2 2 k g	
f .) ドデシル硫酸ナトリウム	0 . 0 3 k g	

a を流動床プロセス (ワースター装置) 又は他の適当な装置 (例えばコーティング槽) 中で他の成分の水性分散液を用いて噴霧する。

【0129】

II . 中間層 (サブコーティング) :

g .) ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1 . 8 3 0 k g	
h .) 二酸化チタン	0 . 0 2 8 k g	20
i .) L B 黄酸化鉄	0 . 0 0 3 k g	
j .) ポリビニルピロリドン K 2 5	0 . 0 2 1 k g	

g 及び j を水中に溶解させる (A) 。 h 及び i を高剪断ミキサーを用いて水中に懸濁させる (B) 。 A 及び B を合わせ、生じる懸濁液を適当なシープに通して篩分けする。懸濁液を流動床プロセス (ワースター装置) 又は他の適当な装置 (例えばコーティング槽) を用いて I で得られた活性ペレットに噴霧する。

【0130】

III . 胃液耐性である層を用いた被覆 (腸溶性コーティング) :

k .) Eudragit (R) L 30 D	4 . 4 0 k g	
l .) クエン酸トリエチル	0 . 1 3 k g	30
m .) タルク	0 . 0 6 k g	

k を水中に懸濁させ、l を添加した後、生じる分散液を適当なシープに通して篩分けする。ワースター流動床装置又は他の適当な装置 (例えばコーティング槽) 中で、II で得られた分離されたペレットに分散液を噴霧する。

【0131】

得られる腸溶性被覆ペレットをタルク (m) と混合し、適当なサイズ (例えばサイズ 2) の硬質ゼラチンカプセル中に充填するか、又は、慣用の錠剤プレス上で適当な錠剤成分 (例えば微晶質セルロース又はラクトース水和物) を用いて錠剤化することができる。

【0132】

工業的応用性

(S) - パントプラゾールのマグネシウム塩を含有する本発明による投与形は、ピリジン - 2 - イルメチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾールの使用により治療可能であるか又は回避可能であると考えられている全ての疾患の治療及び予防のために使用することができる。殊に、本発明によるそのような投与形は、胃疾患の治療において使用することができる。本発明に関連して挙げることができる例は、良性胃潰瘍、胃食道逆流疾病、ゾリンジャー - エリソン症候群、十二指腸潰瘍、ヘリコバクターピロリに関連した十二指腸潰瘍の治療及び予防、継続的な NSAID 治療又はヘリコバクターピロリの根絶における抗生物質を用いた併用療法を必要とする胃十二指腸合併症のリスクが増加した患者における NSAID に関連する胃又は十二指腸潰瘍の予防である。本発明によるそのような投

40

50

与形は、1～500mg、有利に5～100mg、殊に有利に5～80mgのパントプラゾールを含有する。挙げることができる例は、(S)-パントプラゾール(遊離酸)10、20、40、50、80又は100mgに相当する量の(S)-パントプラゾールのマグネシウム塩を含有する錠剤又はカプセル剤である。日用量(例えば活性化合物40mg)の投与を、例えば、個々の投与の形で、又は本発明による投与形の複数の投与(例えば活性化合物20mgを2回)により実施することができる。

【0133】

従って本発明は、本発明による投与形で治療学的有効量の(S)-パントプラゾールマグネシウムを投与することを含む、プロトンポンプインヒビターが必要とされる哺乳動物、例えばヒトにおける臨床症状の予防又は治療のための方法にも関する。1つの実施態様において、臨床症状は、良性胃潰瘍、胃食道逆流疾病、ゾリンジャー-エリソン症候群、十二指腸潰瘍、ヘリコバクターピロリに関連した十二指腸潰瘍、継続的なNSAID治療及びヘリコバクターピロリの根絶における抗生物質を用いた併用療法を必要とする胃十二指腸合併症のリスクが増加した患者におけるNSAIDに関連する胃又は十二指腸潰瘍の予防の群から選択される。有利な実施態様において、臨床症状は胃食道逆流疾病(GERD)、殊に(Savary/Miller分類による、場合によりSiewertにより変更された)GERD I~IIIである。

【0134】

本発明による投与形は、多様な組合せ又は固定された組合せにおいて、他の医薬と組み合わせることができる。活性成分として(S)-パントプラゾールのマグネシウム塩を含有する本発明の投与形との関連で殊に挙げる価値のある組合せは、抗生物質活性成分との組合せ及びNSAIDs(非ステロイド系抗炎症剤)との組合せである。特に、ヘリコバクターピロリ菌(*H. pylori*)のコントロールのために使用されるような抗菌剤との組合せを挙げるができる。

【0135】

適当な抗菌活性成分(ヘリコバクターピロリに対する活性)の例は、EP-A-0282131に記載されている。ヘリコバクターピロリ菌をコントロールするために適した抗菌剤の挙げるができる例は、例えばピスマス塩[次クエン酸ピスマス、次サリチル酸ピスマス、アンモニウムピスマス(III)クエン酸二水酸化カリウム、酸化硝酸ピスマス、トリス(テトラオキソジアルミン酸)ニピスマス]、特にβ-ラクタム抗生物質、例えばペニシリン(例えばベンジルペニシリン、フェノキシメチルペニシリン、プロピシリン、アジドシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、オキサシリン、アモキシシリン、バカンピシリン、アンピシリン、メズロシリン、ピペラシリン又はアズロシリン)、セファロスポリン(例えば、セファドロキシル、セファクロル、セファレキシン、セフィキシム、セフロキシム、セフェタメト、セファドロキシル、セフチブテン、セフポドキシム、セホテタン、セファゾリン、セホベラゾン、セフチゾキシム、セホタキシム、セフタジジム、セファマンドール、セフェピム、セホキシチン、セホジジム、セフスロジン、セフトリアキソン、セホチアム又はセフメノキシム)、又は他のβ-ラクタム抗生物質(例えばアズトレオナム、ロラカルベフ又はメロペネム)、酵素阻害剤、例えばスルバクタム;テトラサイクリン類、例えばテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ミノシクリン又はドキシシクリン;アミノグリコシド、例えばトブラマイシン、ゲンタマイシン、ネオマイシン、ストレプトマイシン、アミカシン、ネチルマイシン、パロモマイシン又はスペクチノマイシン;アンフェニコール、例えばクロラムフェニコール又はチアンフェニコール;リンコマイシン及びマクロライド抗生物質、例えばクリンダマイシン、リンコマイシン、エリスロマイシン、クラリトロマイシン、スピラマイシン、ロキシトロマイシン又はアジトロマイシン;ポリペプチド抗生物質、例えばコリスチン、ポリミキシンB、テイコプラニン又はバンコマイシン、ジャイレース阻害剤、例えばノルフロキサシン、シノキサシン、シプロフロキサシン、ピペミド酸、エノキサシン、ナリジクス酸、ペフロキサシン、フレロキサシン又はオフロキサシン;ニトロイミダゾール、例えばメトロニダゾール;又は他の抗生物質、例えばホスホマイシン又はフシジン酸である。パントプラゾ

10

20

30

40

50

ールのマグネシウム塩を、複数の抗菌活性化合物の組合せと一緒に投与すること、例えばビスマス塩及びノ又はテトラサイクリンとメトロニダゾールとの組合せ、又はアモキシシリン又はクラリスロマイシンとメトロニダゾール及びアモキシシリンとクラリスロマイシンとの組合せと一緒に投与することは、この関連で特に言及に値する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/20	(2006.01)	A 6 1 K 47/20
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 K 9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48

(74)代理人 100114890

弁理士 アインゼル・フェリックス=ラインハルト

(72)発明者 イザベル アンステット - クライン

ドイツ連邦共和国 ラインフェルデン - エヒターディンゲン ノイフェンシュトラッセ 13

(72)発明者 ランゴ ディートリヒ

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ イム ティアーガルテン 16

(72)発明者 マンフレート ハルトマン

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ グーテンベルクヴェーク 3

(72)発明者 ハルトムート ナイ

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ペーター - サム - シュトラッセ 46

(72)発明者 ザビーネ シェーファー - ブロイス

ドイツ連邦共和国 ジンゲン ヒッティスハイマーシュトラッセ 18デー

(72)発明者 マルク シラー

ドイツ連邦共和国 ラドルフツェル フィンケンヴェーク 1

審査官 澤田 浩平

(56)参考文献 国際公開第99/032091(WO, A1)

米国特許第05997903(US, A)

米国特許第06365184(US, B1)

国際公開第99/027917(WO, A1)

国際公開第02/045692(WO, A1)

国際公開第02/039980(WO, A1)

欧州特許出願公開第00960620(EP, A1)

欧州特許出願公開第00244380(EP, A1)

米国特許第04786505(US, A)

米国特許第06410569(US, B1)

米国特許第06346269(US, B1)

特開平11-343231(JP, A)

特開平05-004924(JP, A)

吉田 裕光, 第1節 吸収に影響する物理化学的性質, 経口投与製剤の設計と評価, 株式会社薬業時報社 武田 正三, 1995年, p.74-80

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

A61K9/00-9/72,

A61K31/33-31/80,

A61K47/00-47/48,

A61P1/00-43/00