



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 34 505 T2 2007.10.04**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 121 103 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 34 505.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP99/02548**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 919 614.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/059544**

(86) PCT-Anmeldetag: **17.05.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **25.11.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.08.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **20.12.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.10.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 9/50 (2006.01)**

**A61K 9/20 (2006.01)**

**A61K 31/44 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**13547298 18.05.1998 JP**

**21926698 03.08.1998 JP**

**22215198 05.08.1998 JP**

**514499 12.01.1999 JP**

**1585199 25.01.1999 JP**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**SHIMIZU, Toshihiro, Itami-shi Hyogo 664-0007, JP;  
MORIMOTO, Shuji, Senriyama, Suita-shi Osaka  
565-0843, JP; TABATA, Tetsuro, Suita-shi Osaka  
565-0824, JP**

(73) Patentinhaber:

**Takeda Pharmaceutical Co. Ltd., Osaka, JP**

(74) Vertreter:

**Patentanwälte von Kreisler, Selting, Werner et col.,  
50667 Köln**

(54) Bezeichnung: **IM MUNDE ZERFALLENDE TABLETTE ENTHALTEND EIN BENZIMIDAZOLE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## TECHNISCHES GEBIET

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft eine im Mund zerfallende Tablette, die die Eigenschaft von raschem Zerfall in der Mundhöhle; selbst ohne Wasser, aufweist.

## STAND DER TECHNIK

**[0002]** Pharmazeutische feste Präparate, beispielsweise Tabletten, werden üblicherweise hergestellt, damit pharmazeutisch aktive Inhaltsstoffe nach oraler Verabreichung in einem Verdauungsorgan durch Zerfall oder Auflösung absorbiert werden, ohne in der Mundhöhle schnell zu zerfallen oder gelöst zu werden.

**[0003]** JP-A-6-502197 (US-Patent 5.464.632) offenbart eine schnell zerfallende Tablette aus mehreren Teilchen, wobei das Exzipientengemisch dieser Tablette geeignet ist, eine solche Zerfallsgeschwindigkeit zu verleihen, dass die Tablette im Mund in weniger als 60 s zerfällt, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff in Form von beschichteten Mikrokristallen oder beschichteten oder unbeschichteten Mikrokörnchen vorhanden ist. Es gibt jedoch keine Offenbarung einer säurelabilen, physiologisch aktiven Substanz mit einem basischen anorganischen Salz als Wirkstoff, eines Gewichtsprozentsatzes des Wirkstoffs im Exzipientengemisch oder der Größe der beschichteten Mikrokörnchen.

**[0004]** Andererseits offenbart JP-A-5-92918 ein Pulver, das aus einem feinteiligen Kern, der mit einer wasserlöslichen, hochmolekularen Verbindung beschichtet ist, und zumindest einer physiologisch aktiven Substanz besteht und eine Körnchengröße von praktisch bis zu 500 µm aufweist. Jedoch erfolgt keine Offenbarung einer säurelabilen, physiologisch aktiven Substanz mit einem basischen anorganischen Salz als physiologisch aktiver Substanz, eines Gewichtsprozentsatzes der aktiven Substanz in den beschichteten Körnchen oder der Größe des beschichteten Körnchens.

**[0005]** JP-A-63-301816 und US-Patent 5.026.560 offenbaren kugelförmige Körnchen, die einen mit Sprühpulver beschichteten Kern umfassen, der ein Arzneimittel und niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose enthält. Jedoch wird keine im Mund zerfallende Tablette offenbart.

**[0006]** EP-A-0.452.862 offenbart ein kugelförmiges Körnchen, das durch Beschichten eines pharmakologisch inaktiven, kugelförmigen Keimkerns, der zumindest 50 Gew.-% mikrokristalline Cellulose und eine mittlere Teilchengröße von 100–1000 µm aufweist, mit einem Pulver, das einen aktiven Inhaltsstoff umfasst, unter Einsatz einer wässrigen Bindelösung und Aufsprühen einer wässrigen Lösung oder Suspension eines Beschichtungsmittels erhalten wird. Die Teilchengröße der meisten so erhaltenen Körnchen beträgt jedoch 500 µm oder mehr.

**[0007]** JP-A-1-268627, JP-A-1-268628 und JP-A-8-27033 offenbaren jeweils pharmazeutische Zusammensetzungen unter Verwendung von Erythrit. Jedoch wird keine feste pharmazeutische Zusammensetzung offenbart, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie in der Mundhöhle rasch zerfällt.

**[0008]** GB-A-2.147.501 offenbart eine in der Mundhöhle zerfallende Tablette, die Acetaminophen in einer Beschichtung umfasst, die ein Ethylcellulose- und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat umfasst.

**[0009]** JP-A-9-48726 offenbart eine buccale Formulierung, die aus einem Arzneimittel und einer Substanz besteht, die bei Befeuchtung formbar benetzt wird und ihre Form nach dem Formen und Trocknen beibehält. Als Beispiele für eine solche Substanz werden Zucker, Zuckeralkohole und wasserlösliche Polymere angeführt.

**[0010]** JP-A-5-271054 offenbart die Herstellung von rasch zerfallenden Tabletten, die einen aktiven Inhaltsstoff und Zucker umfassen.

**[0011]** JP-A-9-71523 offenbart eine Tablette, die in der Mundhöhle rasch zerfällt und eine Arznei, kristalline Cellulose, niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose und ein Gleitmittel umfasst.

**[0012]** Diese Zitate zum Stand der Technik offenbaren jedoch an keiner Stelle eine säurelabile, physiologisch aktive Substanz mit einem basischen anorganischen Salz als aktive Substanz, einen Gewichtsprozentsatz der aktiven Substanz in der Tablette oder die Größe der beschichteten feinen Körnchen.

**[0013]** EP-A-0.761.212 offenbart eine Brausezusammensetzung, die ein Hülle-Kern-Pulver umfasst, das ei-

nen feinkörnigen Kern, der mit einem flüssigen Gemisch sprühbeschichtet ist, das ein wasserlösliches Polymer, wie z.B. Hydroxypropylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose, enthält, und zumindest eine physiologisch aktive Substanz, insbesondere ein säurelabiles Arzneimittel, sowie einen darmlöslichen Beschichtungsfilm und ein Brausepulver umfasst, das für kontrollierte Freisetzung der physiologisch aktiven Substanz sorgt.

**[0014]** WO 97/25066 offenbart eine orale Dosierungsform, die einen säureempfindlichen Protonenpumpenhemmer und ein oder mehrere gegen Magensäure wirkende Mittel oder ein Alginat in einer fixierten Formulierung umfasst, wobei der Protonenpumpenhemmer durch eine darmlösliche Überzugsschicht und eine optionale Trennschicht zwischen dem Protonenpumpenhemmer und der darmlöslichen Beschichtung geschützt ist. Die Formulierung ist für die Herstellung einer Lösung oder Suspension zur Verabreichung an den Patienten gedacht.

**[0015]** WO 96/24375 offenbart eine weitere orale pharmazeutische Dosierungsform, die einen säureempfindlichen Protonenpumpenhemmer und eine oder mehrere antibakterielle Verbindungen in einer fixierten Formulierung umfasst. Die Formulierung ist für die Einnahme mit Wasser gedacht.

**[0016]** WO 96/01264 offenbart eine pharmazeutische Mehrfacheinheitdosis in Tablettenform, die einen säurelabilen  $H^+K^+$ -ATPase-Hemmer oder ein basisches Salz davon als aktive Substanz umfasst. Die Formulierung ist für die Einnahme mit Wasser oder die Dispersion in einer wässrigen Flüssigkeit gedacht oder wird über eine naso-gastrale Sonde verabreicht.

**[0017]** Keine dieser Formulierungen offenbart eine im Mund zerfallende Tablette, die im Mund rasch zerfällt, ohne dass dafür Wasser erforderlich ist.

**[0018]** Um einer alternden Bevölkerung und den Veränderungen ihrer Lebensumwelt Rechnung zu tragen, soll ein im Mund zerfallendes, festes Präparat entwickelt werden, das ohne Wasser verabreicht werden kann, das die Einfachheit der Verwendung einer Tablette beibehält und bei Bedarf leicht, jederzeit und überall ohne Wasser verabreicht werden kann.

**[0019]** Herkömmliche Körnchen weisen große Teilchendurchmesser auf, was zu schlechterer Handhabbarkeit bei der Abgabe führt und es auch schwierig macht, fortlaufend eine regelmäßige Menge der Körnchen zuzusetzen, wenn sie zu Tabletten oder Kapseln kombiniert werden. Körnchen mit einem großen Teilchendurchmesser (einem mittleren Teilchendurchmesser von 400  $\mu\text{m}$  oder mehr) bewirken auch ein raues Gefühl im Mund. Dementsprechend muss der mittlere Teilchendurchmesser der enthaltenen Körnchen, insbesondere wenn die Körnchen in einer im Mund zerfallenden Tablette eingesetzt werden, etwa 400  $\mu\text{m}$  oder weniger, vorzugsweise etwa 350  $\mu\text{m}$ , betragen.

**[0020]** Aus vielen Gründen, wie z.B. zur Überlagerung eines bitteren Geschmacks oder zur Bereitstellung von Fähigkeiten in Bezug auf Darmlöslichkeit und Freisetzung, ist es wünschenswert, die festen pharmazeutischen Präparate als Körnchen (oder feine Körnchen) herzustellen. Insbesondere wenn Körnchen oder feine Körnchen eingesetzt werden, in denen der aktive Bestandteil des Arzneimittels darmlöslich beschichtet ist, um ein Auflösen im Darm zu ermöglichen, ist eine darmlösliche Beschichtung erforderlich, um eine Zersetzung durch Magensäure zu verhindern (d.h. das Präparat muss säureresistent sein). Es ist erforderlich, die ganze Oberfläche des Teilchens – vor der Beschichtung mit dem darmlöslichen Überzug – (auch wenn nur die Kristalle der physiologisch aktiven Substanz oder durch Granulierung hergestellte Körnchen eingesetzt werden) mit der darmlöslichen Beschichtung zu beschichten. Es ist zumindest eine gewisse einheitliche Dicke (zumindest 20  $\mu\text{m}$  oder mehr) der Beschichtung erforderlich. Es ist unerwünscht, dass auch nur ein Teil eine dünne und schwache Beschichtung aufweist, da dadurch die Säureresistenz gesenkt wird. Dementsprechend ist es erforderlich, dass das Teilchen vor dem Auftragen der darmlöslichen Beschichtung möglichst kugelförmig mit möglichst glatter Oberfläche ist, eine möglichst einheitliche Größe und wenige Hohlräume aufweist.

**[0021]** Es ist sehr schwierig, feine Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung und einer mittleren Teilchengröße von 400  $\mu\text{m}$  oder weniger herzustellen, wenn das Beschichten so durchgeführt wird, dass das gesamte Teilchen mit zumindest 20  $\mu\text{m}$  einer Beschichtung beschichtet ist und das darmlöslich beschichtete Teilchen ein basisches anorganisches Salz zur Stabilisierung einer säurelabilen, physiologisch aktiven Substanz und Bindemittel zur Aufrechterhaltung der Festigkeit der Teilchen und/oder ein Abbaumittel zur Aufrechterhaltung der Zersetzbarkeit (Löslichkeit) der Teilchen umfasst. Wenn der Gehalt der säurelabilen, physiologisch aktiven Substanz gesteigert wird, ist es außerdem erforderlich, den Gehalt der Exzipienten, wie z.B. des basischen anorganischen Salzes, der Bindemittel und der Abbaumittel zu erhöhen. Außerdem ist es sehr schwierig, klei-

ne feine Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung herzustellen, die einen hohen Gehalt der physiologisch aktiven Substanz enthalten.

**[0022]** Dementsprechend ist es wünschenswert, feine Körnchen zu entwickeln, die mit dem darmlöslichen Überzug auf der Zusammensetzung beschichtet sind, welche die physiologisch aktive Substanz umfasst, wie z.B. eine physiologisch aktive Substanz, die ein basisches anorganisches Salz umfasst, und einen solchen Teilchendurchmesser aufweist, dass im Mund kein unangenehmes oder Rauigkeitsgefühl entsteht; feine Körnchen zu entwickeln, die einen hohen Gehalt der physiologisch aktiven Substanz aufweisen, d.h. der aktiven Bestandteile von Arzneimitteln usw.; feine Körnchen zu entwickeln, die Darmlöslichkeit, Zersetzbarkeit und Löslichkeit sowie eine geeignete Festigkeit aufweisen; und ein im Mund zerfallendes Präparat zu entwickeln, das solche feine Körnchen umfasst, das schnell zerfällt, gute Zersetzbarkeit und Löslichkeit im Mund und eine geeignete Festigkeit (Härte) aufweist, so dass es bei den Herstellungsverfahren oder bei der Handhabung nicht beschädigt wird.

**[0023]** Es besteht insbesondere ein Bedarf daran, eine säurelabile, physiologisch aktive Substanz mit basischen anorganischen Salzen usw. aus Stabilitätsgründen zu kombinieren und diese außerdem mit Beschichtungen, wie z.B. einer darmlöslichen Schicht, zu beschichten. In diesen Fällen stellt es ein bedeutendes Problem dar, ein kleines, feines Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung herzustellen, auch wenn es einen hohen Gehalt und eine hohe Konzentration der säurelabilen physiologisch aktiven Substanz umfasst.

#### OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

**[0024]** Die vorliegende Erfindung betrifft:

- [1] eine im Mund zerfallende Tablette, die (i) feine Körnchen mit einem mittleren Teilchendurchmesser von 400 µm oder weniger, wobei die feinen Körnchen eine Zusammensetzung umfassen, die mit einer darmlöslichen Beschichtung überzogen ist, wobei die Zusammensetzung 10 Gew.-% oder mehr einer Benzimidazolverbindung oder eines Salzes davon aufweist, sowie (ii) ein Additiv umfasst, das einen wasserlöslichen Zuckeralkohol umfasst, wobei die darmlösliche Beschichtung ein wässrig-darmlösliches Polymermittel und ein Retardmittel umfasst;
- [2] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [1] erläutert, worin der mittlere Teilchendurchmesser der feinen Teilchen 300 bis 400 µm beträgt;
- [3] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [1] erläutert, worin die feinen Teilchen weiters ein basisches anorganisches Salz umfassen;
- [4] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [1] erläutert, worin die mit einer darmlöslichen Beschichtung überzogene Zusammensetzung weiters mit einer Beschichtung überzogen ist, die einen wasserlöslichen Zuckeralkohol umfasst;
- [5] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [1] erläutert, worin das Additiv (i) kristalline Cellulose und/oder (ii) niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose umfasst;
- [6] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [1] erläutert, worin der Teilchendurchmesser der feinen Körnchen praktisch 425 µm oder weniger beträgt;
- [7] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [1] erläutert, worin der Teilchendurchmesser der feinen Körnchen praktisch 400 µm oder weniger beträgt;
- [8] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [1] erläutert, worin die Benzimidazolverbindung Lansoprazol ist;
- [9] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [3] erläutert, worin das basische organische Salz ein Salz von Magnesium und/oder ein Salz von Calcium ist;
- [10] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [1] erläutert, worin die Zusammensetzung einen Kern umfasst, der mit einer Benzimidazolverbindung und einem basischen anorganischen Salz überzogen ist, wobei der Kern kristalline Cellulose und Lactose umfasst;
- [11] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [10] erläutert, worin der Kern 50 Gew.-% oder mehr an Lactose umfasst;
- [12] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [10] erläutert, worin der Kern 40 bis 50 Gew.-% kristalline Cellulose und 50 bis 60 Gew.-% Lactose umfasst;
- [13] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [1] erläutert, worin die Zusammensetzung 20 Gew.-% oder mehr einer säurelabilen, physiologisch aktiven Substanz umfasst;
- [14] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [1] erläutert, worin die Zusammensetzung 20 bis 50 Gew.-% einer säurelabilen, physiologisch aktiven Substanz umfasst;
- [15] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [1] erläutert, worin die feinen Körnchen nach einem Fließbett-Granulierverfahren hergestellt sind;
- [16] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [1] erläutert, worin das wässrig-darmlösliche Polymermittel

ein Methacrylatcopolymer ist;

[17] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [1] erläutert, worin das Retardmittel ein Methacrylatcopolymer ist;

[18] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [1] erläutert, worin das Retardmittel, bezogen auf 100 Gew.-% des wässrig-darmlöslichen Polymermittels, in einer Menge von 5 bis 15 Gew.-% enthalten ist;

[19] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [1] erläutert, worin der wasserlösliche Zuckeralkohol Erythrit ist;

[20] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [1] erläutert, worin der wasserlösliche Zuckeralkohol Mannit ist;

[21] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [4] erläutert, worin der wasserlösliche Zuckeralkohol, bezogen auf 100 Gew.-% der im Mund zerfallenden Tablette mit Ausnahme der feinen Körnchen, in einer Menge von 5 bis 97 Gew.-% enthalten ist;

[22] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [1] erläutert, worin die kristalline Cellulose, bezogen auf 100 Gew.-% der Tablette mit Ausnahme der feinen Körnchen, in einer Menge von 3 bis 50 Gew.-% enthalten ist;

[23] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [5] erläutert, worin der Gehalt an Hydroxypropoxygruppen in der niedrig substituierten Hydroxypropylcellulose 7,0 bis 9,9 Gew.-% beträgt;

[24] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [5] erläutert, worin der Gehalt an Hydroxypropoxygruppen in der niedrig substituierten Hydroxypropylcellulose 5,0 bis 7,0 Gew.-% beträgt;

[25] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [1] erläutert, die weiters Crospovidon umfasst;

[26] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [1] erläutert, worin die Zerfallsdauer im Mund eine Minute oder weniger beträgt;

[27] eine im Mund zerfallende Tablette wie unter [1] erläutert ohne im Inneren der Tablette enthaltenes Gleitmittel.

**[0025]** In der vorliegenden Beschreibung bezeichnet "Beschichtung" auch eine teilweise Beschichtung sowie eine Haftung oder Adsorption zusätzlich zur Beschichtung der gesamten Oberfläche eines Objekts (z.B. des Kerns), das beschichtet werden soll.

**[0026]** "Kugelförmig" bezeichnet zusätzlich zu Kugeln auch Formen mit gekrümmter Oberfläche, wie z.B. Formen, die ellipsenförmigen Querschnitt aufweisen und auberginen- oder tropfenförmige Formen.

**[0027]** "Mittlerer Teilchendurchmesser" bedeutet, sofern nicht anders angegeben den Mediandurchmesser der volumenbasierten Verteilung (Mediandurchmesser: 50%-Teilchendurchmesser der Summenverteilung). Dieser kann beispielsweise mittels eines Laserbeugungs-Teilchendurchmesser-Messverfahrens bestimmt werden. Dieses Verfahren kann konkret beispielsweise unter Einsatz eines Laserbeugungsanalysegeräts HE-ROS RODOS (Handelsname; hergestellt von Sympatec (Deutschland)) durchgeführt werden.

**[0028]** "Eine im Mund zerfallende Tablette" der vorliegenden Erfindung umfasst (i) feine Körnchen mit einem mittleren Teilchendurchmesser von 400 µm oder weniger, wobei die feinen Körnchen eine Zusammensetzung umfassen, die mit einer darmlöslichen Beschichtung überzogen ist, wobei die Zusammensetzung 10 Gew.-% oder mehr einer säurelabilen, physiologisch aktiven Substanz aufweist, sowie (ii) ein Additiv.

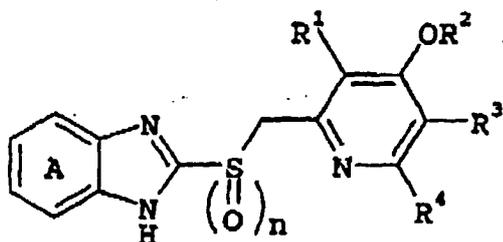
**[0029]** In der vorliegenden Erfindung weisen "feine Körnchen mit einem mittleren Teilchendurchmesser von 400 µm oder weniger, wobei die feinen Körnchen eine Zusammensetzung umfassen, die mit einer darmlöslichen Beschichtung überzogen ist, wobei die Zusammensetzung 10 Gew.-% oder mehr einer säurelabilen, physiologisch aktiven Substanz aufweist," einen Teilchendurchmesser von 400 µm oder weniger auf, damit im Mund kein Rauigkeitsgefühl empfunden wird. Vorzugsweise beträgt der mittlere Teilchendurchmesser der feinen Körnchen 300 bis 400 µm.

**[0030]** Abgesehen vom mittleren Teilchendurchmesser der oben genannten "feinen Körnchen" beträgt der Teilchendurchmesser im Hinblick auf die maximale Teilchengröße praktisch 425 µm oder weniger und vorzugsweise praktisch 400 µm oder weniger. Vorzugsweise beträgt der Teilchendurchmesser praktisch 300 bis 425 µm, noch bevorzugter 300 bis 400 µm.

**[0031]** Im Ausdruck "der Teilchendurchmesser beträgt praktisch 425 µm oder weniger" und "der Teilchendurchmesser beträgt praktisch 400 µm oder weniger" bedeutet "praktisch", dass die Teilchen eine geringe Menge (etwa 5 Gew.-% oder weniger) an Teilchen umfassen kann, deren Teilchendurchmesser außerhalb des oben beschriebenen Bereichs liegt, um unvermeidbare verunreinigende Teilchen zu umfassen.

**[0032]** Benzimidazolverbindungen der untenstehenden Formel (I), die Aktivität gegen Geschwüre aufweisen, und Salze davon sind bekannt.

Formel (I):



worin der Ring A gegebenenfalls substituiert ist;  $R^1$ ,  $R^3$  und  $R^4$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils Wasserstoff, Alkyl oder Alkoxy sind;  $R^2$   $C_{1-4}$ -Alkyl ist, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die aus der aus Halogen, Hydroxy und  $C_{1-4}$ -Alkoxy bestehenden Gruppe ausgewählt sind; und  $n = 0$  oder  $1$  ist.

**[0033]** In der obigen Formel (I) umfassen "ein oder mehrere Substituenten" des "substituierten Rings A" beispielsweise Halogen, gegebenenfalls substituiertes  $C_{1-10}$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes  $C_{2-16}$ -Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes  $C_{1-10}$ -Alkoxy, Cyano, Carboxy,  $C_{1-7}$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl, Carbamoyl, Carbamoyl- $C_{1-4}$ -alkyl, Hydroxy, Hydroxy- $C_{1-7}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -Acyl, Carbamoyloxy, Nitro,  $C_{2-6}$ -Acyloxy,  $C_{6-12}$ -Aryl,  $C_{6-12}$ -Aryloxy,  $C_{1-6}$ -Alkylthio,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfanyl etc.

**[0034]** Der "Substituent" von obigem "gegebenenfalls substituiertem  $C_{1-10}$ -Alkyl", "gegebenenfalls substituiertem  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl" und "gegebenenfalls substituiertem  $C_{2-16}$ -Alkenyl" umfasst beispielsweise (1) Halogen, (2) Nitro, (3) gegebenenfalls mit 1 oder 2  $C_{1-4}$ -Alkylen oder  $C_{1-4}$ -Acylen etc. substituiertes Amino, (4) Amidino, (5) Guanidino, (6) Carbamoyl etc. Die Anzahl dieser Substituenten beträgt 1 bis 3.

**[0035]** Der "Substituent" des obigen "gegebenenfalls substituierten  $C_{1-10}$ -Alkoxy" umfasst beispielsweise (1) Halogen, (2) Nitro, (3) gegebenenfalls mit 1 oder 2  $C_{1-4}$ -Alkylen oder  $C_{1-4}$ -Acylen etc. substituiertes Amino, (4) Amidino, (5) Guanidino etc. Die Anzahl dieser Substituenten beträgt 1 bis 3.

**[0036]** Das oben genannte " $C_{1-6}$ -Acyl" umfasst beispielsweise  $C_{2-6}$ -Alkanoyl, wie z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl etc.

**[0037]** Das oben genannte " $C_{1-4}$ -Acyl" umfasst beispielsweise Formyl und  $C_{2-4}$ -Alkanoyl, wie z.B. Acetyl, Propionyl etc.

**[0038]** Das oben genannte " $C_{2-6}$ -Acyloxy" umfasst beispielsweise  $C_{2-6}$ -Alkanoyloxy, wie z.B. Acetyloxy etc.

**[0039]** Das oben genannte " $C_{6-12}$ -Aryl" umfasst beispielsweise Phenyl, Naphthyl etc.

**[0040]** Das oben genannte " $C_{6-12}$ -Aryloxy" umfasst beispielsweise Phenoxy, Naphthyloxy etc.

**[0041]** Das "Alkyl" für  $R^1$ ,  $R^3$  und  $R^4$  umfasst beispielsweise unverzweigtes oder verzweigtes  $C_{1-10}$ -Alkyl, wie z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl etc. Unter anderem ist unverzweigtes oder verzweigtes  $C_{1-6}$ -Alkyl bevorzugt. Noch bevorzugter ist unverzweigtes oder verzweigtes  $C_{1-3}$ -Alkyl.

**[0042]** Das "Alkoxy" für  $R^1$ ,  $R^3$  und  $R^4$  umfasst beispielsweise  $C_{1-10}$ -Alkoxy, wie z.B. Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy, Isopentoxy, Neopentoxy, Hexyloxy, Heptyloxy, Octyloxy, Nonyloxy, Cyclobutoxy, Cyclopentoxy, Cyclohexyloxy etc. Unter anderem ist  $C_{1-6}$ -Alkoxy bevorzugt. Noch bevorzugter ist  $C_{1-3}$ -Alkoxy.

**[0043]** Das " $C_{1-4}$ -Alkyl" des " $C_{1-4}$ -Alkyl, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die aus der aus Halogen, Hydroxy und  $C_{1-4}$ -Alkoxy bestehenden Gruppe ausgewählt sind" für  $R^2$  umfasst beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl etc.

- [0044]** Das "C<sub>1-4</sub>-Alkoxy" für obiges "C<sub>1-4</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls mit C<sub>1-4</sub>-Alkoxy substituiert ist" umfasst beispielsweise Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy etc.
- [0045]** Die Anzahl der Substituenten, die das "C<sub>1-4</sub>-Alkyl" aufweist, beträgt vorzugsweise 1 bis 3.
- [0046]** Salze der Benzimidazolverbindung umfassen pharmazeutisch annehmbare Salze wie etwa Alkalimetallsalze, z.B. Natriumsalze und Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze, z.B. Calciumsalze und Magnesiumsalze, etc.
- [0047]** Solche Benzimidazolverbindungen, die Aktivität gegen Geschwüre aufweisen, oder Salze davon umfassen beispielsweise Verbindungen oder Salze davon, die in JP-A-52-62275, JP-A-54-141783, JP-A-57-53406, JP-A-58-135881, JP-A-58-192880, JP-A-59-181277, JP-A-61-50978, JP-A-62-116576, JP-A-62-277322, JP-A-62-258320, JP-A-62-258316, JP-A-64-6270, JP-A-64-79177, JP-A-5-59043, JP-A-62-111980, JP-A-5-117268, EP-A-166.287, EP-A-519.365 usw. offenbart sind.
- [0048]** Die "physiologisch aktive Substanz" der vorliegenden Erfindung ist vorzugsweise eine Benzimidazolverbindung oder ein Salz davon, wie z.B. Lansoprazol, Omeprazol, Rabeprazol, Pantoprazol, Perprazol, Leminoprazol, TU-1999 etc. Lansoprazol und Omeprazol etc. sind zu bevorzugen. Lansoprazol ist noch bevorzugter.
- [0049]** Die Menge der "säurelabilen, physiologisch aktiven Substanz" in der "Zusammensetzung" beträgt beispielsweise etwa 10 Gew.-% oder mehr, vorzugsweise etwa 20 Gew.-% oder mehr, noch bevorzugter etwa 23 Gew.-% oder mehr, besonders bevorzugt etwa 25 Gew.-% oder mehr. Unter anderem sind 20 bis 50 Gew.-% bevorzugt.
- [0050]** In der "Zusammensetzung" ist vorzugsweise ein basisches anorganisches Salz in die säurelabile, physiologisch aktive Substanz integriert.
- [0051]** Das "basische anorganische Salz" umfasst beispielsweise ein basisches anorganisches Salz von Natrium, Kalium, Magnesium und/oder Calcium, vorzugsweise ein basisches anorganisches Salz von Magnesium und/oder Calcium. Unter anderem ist ein basisches anorganisches Salz von Magnesium bevorzugt.
- [0052]** Das basische anorganische Salz von Natrium umfasst beispielsweise Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat etc.
- [0053]** Das basische anorganische Salz von Kalium umfasst beispielsweise Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat etc.
- [0054]** Das basische anorganische Salz von Magnesium umfasst beispielsweise schweres Magnesiumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Magnesiumoxid, Magnesiumhydroxid, Magnesiummetasilicaluminat, Magnesiumsilicat, Magnesiumaluminat, synthetischen Hydrotalkit [Mg<sub>6</sub>Al<sub>2</sub>(OH)<sub>16</sub>·CO<sub>3</sub>·4H<sub>2</sub>O], Aluminiummagnesiumhydroxid [2,5MgO·Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·xH<sub>2</sub>O] etc. Unter anderem sind schweres Magnesiumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Magnesiumoxid, Magnesiumhydroxid etc. bevorzugt.
- [0055]** Das basische anorganische Salz von Calcium umfasst beispielsweise gefälltes Calciumcarbonat, Calciumhydroxid etc.
- [0056]** Die bevorzugten Beispiele für das "basische anorganische Salz" umfassen schweres Magnesiumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Magnesiumoxid, Magnesiumhydroxid etc.
- [0057]** Ein solches basisches anorganisches Salz von Magnesium oder Calcium etc. weist einen basischen pH-Wert auf (nicht weniger als 7), wenn es in Form einer 1 %igen wässrigen Lösung oder Suspension vorliegt.
- [0058]** Zwei oder mehr dieser basischen anorganischen Salze (vorzugsweise ein basisches anorganische Salz von Magnesium, ein basisches anorganisches Salz von Calcium etc.) können als Gemisch in einem bestimmten Verhältnis eingesetzt werden.
- [0059]** Die Menge der basischen anorganischen Salze, die verwendet werden soll, wird in Abhängigkeit von der Art des basischen anorganischen Salzes ausgewählt und beträgt beispielsweise 0,3 bis 200 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 100 Gew.-%, noch bevorzugter etwa 10 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 40

Gew.-%, bezogen auf die Benzimidazolverbindung oder deren Salz.

**[0060]** Die "Zusammensetzung" kann wasserlösliche Polymere, die folgenden Bindemittel, Gleitmittel und Arzneimittelträger etc. umfassen, die herkömmlicherweise als pharmazeutische Materialien eingesetzt werden. Die Menge solcher wasserlöslichen Polymere, Bindemittel, Gleitmittel und Arzneimittelträger wird aus den Mengen ausgewählt, die üblicherweise bei der Herstellung von Präparaten in allgemeiner Dosierungsform eingesetzt werden.

**[0061]** Das "wasserlösliche Polymer" umfasst beispielsweise ein wasserlösliches Polymer, das in Ethanol löslich ist (d.h. ein ethanollösliches, wasserlösliches Polymer), wie z.B. ein Cellulosederivat (z.B. Hydroxypropylcellulose, die nachstehend als "HPC" bezeichnet wird), Poly(vinylpyrrolidon) etc.; ein wasserlösliches Polymer, das in Ethanol unlöslich ist (d.h. ein ethanolunlösliches, wasserlösliches Polymer), wie z.B. ein Cellulosederivat (z.B. Hydroxypropylmethylcellulose, die nachstehend als "HPMC" bezeichnet wird, Methylcellulose, Carboxymethylcellulosenatrium etc.), Natriumpolyacrylat, Polyvinylalkohol, Natriumalginat und Guaran etc.

**[0062]** Wenn solche wasserlöslichen Polymere eingesetzt werden, kann die Lösung der Arzneimittel (physiologisch aktiven Substanzen) durch deren Einsatz in Kombination mit dem ethanollöslichen, wasserlöslichen Polymer und dem ethanolunlöslichen, wasserlöslichen Polymer oder durch deren Einsatz in Kombination mit wasserlöslichen Polymeren, die unterschiedliche Viskosität aufweisen, gesteuert werden.

**[0063]** In der vorliegenden Erfindung ist das "wasserlösliche Polymer" vorzugsweise ein Cellulosederivat, wie z.B. HPC, HPMC, Methylcellulose und Polyvinylalkohol. Noch bevorzugter ist ein Cellulosederivat, wie z.B. HPC, HPMC.

**[0064]** Die "HPC" umfasst beispielsweise etwa 53,4 bis 77,5 Gew.-%, noch bevorzugter etwa 60 bis 70 Gew.-%, Hydroxypropoxygruppen. Die Viskosität einer 2 gew.-%igen wässrigen HPC-Lösung beträgt bei 20 °C üblicherweise etwa 1 bis 150.000 mPa·s (Centipoise). Als obige HPC kann die in der japanischen Pharmakopöe definierte Hydroxypropylcellulose eingesetzt werden. Alle nachstehenden Viskositäten von HPC sind die Werte von 2 gew.-%igen wässrigen Lösungen bei 20 °C.

**[0065]** Die "HPMC" ist ein gemischter Ether, der über eine Methoxygruppe und eine Hydroxypropoxygruppe verbunden ist. Der Gehalt an Methoxygruppen von HPMC beträgt beispielsweise etwa 19 bis 30 Gew.-%. Der Gehalt an Hydroxypropoxygruppen beträgt beispielsweise etwa 4 bis 12 Gew.-%. Die Viskosität einer 2 gew.-%igen wässrigen HPMC-Lösung beträgt bei 20 °C üblicherweise etwa 1 bis 40.000 Centistokes. Als derartige HPMC können beispielsweise die in der japanischen Pharmakopöe definierte Hydroxypropylmethylcellulose 2208, die in der japanischen Pharmakopöe definierte Hydroxypropylmethylcellulose 2906, die in der japanischen Pharmakopöe definierte Hydroxypropylmethylcellulose 2910 usw. eingesetzt werden. Hydroxypropylcellulosen können alleine oder als Gemisch zweier oder mehrerer davon eingesetzt werden.

**[0066]** Der Gehalt an wasserlöslichem Polymer, wie z.B. HPC und/oder HPMC, beträgt üblicherweise etwa 0,1 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die gesamte "Zusammensetzung", die die physiologisch aktive Substanz umfasst, um die Lösung der physiologisch aktiven Substanz in der Zusammensetzung, die die physiologisch aktive Substanz umfasst, zu steuern und einen hohen Gehalt an physiologisch aktiver Substanz beizubehalten.

**[0067]** Die oben genannte "darmlösliche Beschichtung" der "Zusammensetzung, die 10 Gew.-% oder mehr einer säurelabilen, physiologisch aktiven Substanz aufweist", umfasst beispielsweise ein wässrig-darmlösliches Polymermittel, wie z.B. Celluloseacetatphthalat (CAP), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (nachstehend als HP-55 bezeichnet), Hydroxymethylcelluloseacetatsuccinat, Methacrylatcopolymer [z.B. Eudragit L30D-55 etc. (Handelsname; hergestellt von BASF (Deutschland)), Polyquid PA-30 (Handelsname; hergestellt von SanyoKasei (Japan)) etc.], Carboxymethylcellulose, Schellack etc.; ein Retardmittel, wie z.B. Methacrylatcopolymer [z.B. Eudragit NE30D (Handelsname), Eudragit RL30D (Handelsname), Eudragit RS30D (Handelsname) etc.]; ein wasserlösliches Polymer; einen Weichmacher, wie z.B. Triethylcitrat, Polyethylenglykol, acetyliertes Monoglycerid, Triacetin, Rizinusöl etc., und Gemische davon.

**[0068]** Das "wässrig-darmlösliche Polymermittel" ist vorzugsweise ein Methacrylatcopolymer. Das "Retardmittel" ist vorzugsweise ein Methacrylatcopolymer.

**[0069]** Das "Retardmittel" wird in einer Menge von 5 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 15 Gew.-%, bezogen auf 100 Gew.-% des "wässrig-darmlöslichen Polymermittels" eingesetzt. Die "Weichmacher" werden in einer

Menge von 5 bis 30 Gew.-%, bezogen auf 100 Gew.-% des "wässrig-darmlöslichen Polymermittels" eingesetzt.

**[0070]** Die "Additive" der "im Mund zerfallenden Tablette, die (i) feine Körnchen mit einem mittleren Teilchendurchmesser von 400 µm oder weniger, wobei die feinen Körnchen eine Zusammensetzung umfassen, die mit einer darmlöslichen Beschichtung überzogen ist, wobei die Zusammensetzung 10 Gew.-% oder mehr einer säurelabilen, physiologisch aktiven Substanz aufweist, sowie (ii) ein Additiv umfasst" können herkömmlicherweise als pharmazeutische Materialien eingesetzte Additive sein. Die zu verwendende Menge solcher Additive wird aus den Mengen ausgewählt, die herkömmlicherweise bei der Herstellung von Präparaten in allgemeinen Dosierungsformen eingesetzt werden.

**[0071]** Die "Additive" umfassen beispielsweise einen wasserlöslichen Zuckeralkohol, kristalline Cellulose, niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose sowie Bindemittel, Säuren, Schäummittel, künstliche Süßstoffe, Geschmacksstoffe, Gleitmittel, Farbstoffe, Stabilisatoren, Arzneimittelträger, Abbaumittel usw.

**[0072]** Der "wasserlösliche Zuckeralkohol" bezeichnet einen wasserlöslichen Zuckeralkohol, der Wasser in einer Menge von weniger als 30 ml erfordert, wenn 1 g wasserlöslicher Zuckeralkohol zu Wasser zugesetzt wird, und der sich innerhalb von 30 min bei 20 °C löst, indem alle 5 min 30 s lang geschüttelt wird.

**[0073]** Der "wasserlösliche Zuckeralkohol" umfasst beispielsweise Sorbit, Mannit, Maltit, reduzierte Stärke-saccharide, Xylit, reduzierte Paratinose, Erythrit etc. Zwei oder mehrere dieser wasserlöslichen Zuckeralkohole können als Gemisch in einem bestimmten Verhältnis eingesetzt werden.

**[0074]** Der "wasserlösliche Zuckeralkohol" ist vorzugsweise Mannit, Xylit oder Erythrit. Noch bevorzugter sind Mannit und Erythrit. Besonders bevorzugt ist Mannit. Als Erythrit kann ein durch Fermentation mit Hefe unter Einsatz von Glucose als Ausgangsmaterial hergestellter Erythrit mit einer Teilchengröße von maximal 50 Mesh eingesetzt werden. Ein solcher Erythrit ist auf dem Markt erhältlich, z.B. von Nikken Chemical Co., Ltd. (Japan) hergestellt.

**[0075]** Der "wasserlösliche Zuckeralkohol" wird üblicherweise in einer Menge von etwa 5 bis 97 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 10 bis 90 Gew.-%, bezogen auf 100 Gew.-% der im Mund zerfallenden Tablette, abgesehen von den feinen Körnchen, eingesetzt, um ausreichende Festigkeit des Präparats und ausreichende Zersetzung und Lösung in der Mundhöhle zu erzielen.

**[0076]** Mannit oder Erythrit werden beispielsweise üblicherweise in einer Menge von etwa 5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise etwa 10 bis 80 Gew.-%, noch bevorzugter etwa 20 bis 80 Gew.-%, besonders bevorzugt etwa 50 bis 80 Gew.-%, bezogen auf 100 Gew.-% der im Mund zerfallenden Tablette, abgesehen von den feinen Körnchen, eingesetzt.

**[0077]** Die "kristalline Cellulose" umfasst raffinierte Cellulose, die teilweise  $\alpha$ -Cellulosedepolymerisation erfahren hat. Eine solche kristalline Cellulose umfasst so genannte mikrokristalline Cellulose. Beispiele für die "kristalline Cellulose" umfassen CEOLUS KG801, Avicel PH101, Avicel PH102, Avicel PH301, Avicel PH302, Avicel PC-591 (kristallines Cellulosecarboxymethylcellulose-natrium) etc. Von diesen wird vorzugsweise COLUS KG801 eingesetzt, das auch als kristalline Cellulose mit hoher Komprimierbarkeit bezeichnet wird. Zwei oder mehrere kristalline Cellulosen können als Gemisch in einem bestimmten Verhältnis eingesetzt werden. Solche kristalline Cellulosen sind auf dem Markt erhältlich, beispielsweise von Asahi Chemical Co., Ltd. (Japan) hergestellt.

**[0078]** Die "kristalline Cellulose" wird beispielsweise in einer Menge von etwa 3 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise etwa 5 bis 40 Gew.-%, noch bevorzugter etwa 5 bis 20 Gew.-%, bezogen auf 100 Gew.-% der im Mund zerfallenden Tablette, abgesehen von den feinen Körnchen, eingesetzt.

**[0079]** Die "niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose" bezeichnet eine niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, worin der Gehalt an Hydroxypropoxygruppen in der Hydroxypropylcellulose (nachstehend als "Gehalt an HPC-Gruppen" abgekürzt) etwa 5,0 bis 9,9 Gew.-% beträgt, und vorzugsweise eine Hydroxypropylcellulose, worin der Gehalt an HPC-Gruppen etwa 5,0 bis 7,0 Gew.-% beträgt, eine niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, worin der Gehalt an HPC-Gruppen etwa 7,0 bis 9,9 Gew.-% beträgt, usw.

**[0080]** Die "niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, worin der Gehalt an HPC-Gruppen etwa 7,0 bis 9,9 % beträgt" umfasst beispielsweise LH-22, LH-32 und Gemische davon, die im Handel erhältlich sind [Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Japan)]. Sie können auch nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden, beispielsweise nach den in JP-B-82 53100 beschriebenen Verfahren oder analogen Verfahren.

**[0081]** Die niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, worin der Gehalt an HPC-Gruppen etwa 5,0 bis 7,0 % beträgt, umfasst beispielsweise LH-23, LH-33 und Gemische davon, die in den folgenden Bezugsbeispielen beschrieben werden. Diese können nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise den in JP-B-82 53100 beschriebenen Verfahren oder analogen Verfahren, hergestellt werden.

**[0082]** Zunächst wird eine alkalische Cellulose, die freie Base und Propylenoxid umfasst, umgesetzt, um die rohe niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose zu erhalten, die freie Base umfasst.

**[0083]** Konkret wird beispielsweise Rohmaterialpulpe, wie z.B. Holzpulpe und Baumwollhaupttriebe, in eine wässrige Lösung mit einer Konzentration von etwa 10 bis 50 % an Natriumhydroxid getaucht und gepresst, um alkalische Cellulose zu erhalten, deren NaOH/Cellulose-Verhältnis etwa 0,1 bis 1,2 (Gewichtsverhältnis) beträgt. Dann wird die rohe niedrig substituierte Cellulose, die freie Base umfasst erhalten, indem die resultierende alkalische Cellulose mit Propylenoxid unter Rühren bei etwa 20 bis 90 °C für etwa 2 bis 8 h umgesetzt wird. Propylenoxid wird in einer solchen Menge eingesetzt, dass der Gehalt der Hydroxypropoxygruppen in der gewünschten niedrig substituierten Hydroxypropylcellulose 5 oder mehr Gew.-% bis weniger als 7 Gew.-% (im Falle der niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, worin der Gehalt an HPC-Gruppen etwa 5,0 bis 7,0 Gew.-% beträgt) oder 7 oder mehr Gew.-% bis weniger als 9,9 Gew.-% (im Falle der niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, worin der Gehalt an HPC-Gruppen etwa 7,0 bis 9,9 Gew.-% beträgt) betragen kann.

**[0084]** Die rohe niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, die freie Base umfasst, wird in Wasser oder heißem Wasser, das etwa 5 bis 80 % Säure umfasst, die erforderlich ist, um die gesamte Base zu neutralisieren, dispergiert, und ein Teil der rohen niedrig substituierten Hydroxypropylcellulose, die freie Base umfasst, wird darin gelöst. Es wird weitere Säure zugesetzt; um die verbleibende Base zu neutralisieren.

**[0085]** Nach der Neutralisation werden Verfahren, wie z.B. Entwässerung, Trocknen und Mahlen, gemäß herkömmlichen Verfahren durchgeführt, um die gewünschte niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose zu erhalten.

**[0086]** Der Teilchendurchmesser der "niedrig substituierten Hydroxypropylcellulose, worin der Gehalt der Hydroxypropoxygruppen 5,0 bis 7,0 Gew.-% beträgt", die in der vorliegenden Erfindung eingesetzt wird, beträgt im Mittel beispielsweise etwa 5 bis 60 µm, vorzugsweise etwa 10 bis 40 µm.

**[0087]** In den oben genannten Bereichen kann, wenn niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose (L-HPC) mit einem relativ großen Teilchendurchmesser (beispielsweise L-HPC mit einem mittleren Teilchendurchmesser von etwa 26 bis 40 µm) eingesetzt wird, ein pharmazeutisches Präparat mit besserer Zersetzbarkeit hergestellt werden. Dementsprechend kann der Teilchendurchmesser von L-HPC den Eigenschaften des gewünschten pharmazeutischen Präparats entsprechend ausgewählt werden.

**[0088]** Die "niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, worin der Gehalt an HPC-Gruppen 5,0 bis 7,0 % beträgt" oder die "niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, worin der Gehalt an HPC-Gruppen 7,0 bis 9,9 % beträgt" werden üblicherweise in einer Menge von etwa 3 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 5 bis 40 Gew.-%, bezogen auf 100 Gew.-% der im Mund zerfallenden Tablette, abgesehen von den feinen Körnchen, eingesetzt, um ausreichende Zersetzbarkeit im Mund und ausreichende Festigkeit des Präparats zu erzielen.

**[0089]** Die "Bindemittel" umfassen beispielsweise Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, kristalline Cellulose, α-Stärke (vorgelierte Stärke), Polyvinylpyrrolidon, Gummiarabicum-Pulver, Gelatine, Pululan, niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose etc. Die Verwendung von kristalliner Cellulose als Bindemittel stellt ein festes Präparat bereit, das ausgezeichnete Festigkeit aufweist, während es weiterhin ausgezeichneten Zerfall und ausgezeichnete Lösung in der Mundhöhle aufweist.

**[0090]** Die "Säuren" umfassen beispielsweise Citronensäure (z.B. Citronensäureanhydrid), Weinsäure, Äpfelsäure etc.

**[0091]** Die "Schäummittel" umfassen beispielsweise Natriumhydrogencarbonat etc.

**[0092]** Die "künstlichen Süßstoffe" umfassen beispielsweise Saccharinnatrium, Dikaliumglycyrrhizinat, Aspartam, Stevia, Thaumatin etc.

**[0093]** Die "Geschmacksstoffe" umfassen synthetische Geschmacksstoffe oder natürliche Geschmacksstoffe, wie z.B. Zitrone, Limette, Orange, Menthol, Erdbeere etc.

- [0094]** Die "Gleitmittel" umfassen beispielsweise Magnesiumstearat, Sucrosefettsäureester, Polyethylenglykol, Talk, Stearinsäure etc.
- [0095]** Die "Farbstoffe" umfassen beispielsweise verschieden Lebensmittelfarbstoffe, wie z.B. Food Yellow Nr. 5, Food Red Nr. 2, Food Blue Nr. 2 etc., Lebensmittelpigmentfarben, rotes Eisenoxid etc.
- [0096]** Die "Stabilisatoren" umfassen beispielsweise das oben genannte "basische anorganische Salz".
- [0097]** Die "Arzneimittelträger" umfassen beispielsweise Lactose, Saccharose, D-Mannit, Stärke, Maisstärke, kristalline Cellulose, leichtes Kieselsäureanhydrid, Titanoxid etc.
- [0098]** Die "Abbaumittel" umfassen die üblicherweise im pharmazeutischen Bereich eingesetzten, wie z.B. (1) Crospovidon, (2) Super-Abbaumittel, wie z.B. Croscarmellosematrium [FMC-Asahi Chemical Co., Ltd. (Japan)], Carmellosecalcium [Gotoku Chemical (Yakuhin), (Japan)], (3) Carboxymethylstärkenatrium (z.B. Matsutani Chemical Co., Ltd. (Japan)), (4) niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose (z.B. Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Japan)); (5) Maisstärke etc. Unter anderem ist beispielsweise Crospovidon bevorzugt.
- [0099]** Das "Crospovidon" umfasst Polyvinylpolypyrrolidon (PVPP), 1-Vinyl-2-pyrrolidinon-Homopolymer, 1-Ethenyl-2-pyrrolidinon-Homopolymer etc., wie z.B. Kollidon CL (hergestellt von BASF (Deutschland)), Polyplasdone XL [hergestellt von ISP Ltd. (Japan)], Polyplasdone XL-10 [hergestellt von ISP Ltd. (Japan)], Polyplasdone INF-10 [hergestellt von ISP Ltd. (Japan)] etc. Üblicherweise wird ein Crospovidon mit einem Molekulargewicht von zumindest 1.000.000 eingesetzt.
- [0100]** Zwei oder mehrere dieser Abbaumittel können als Gemisch in einem bestimmten Verhältnis eingesetzt werden. Beispielsweise wird vorzugsweise (i) Crospovidon alleine oder (ii) Crospovidon und ein oder mehrere andere Abbaumittel eingesetzt.
- [0101]** Die "Abbaumittel" werden beispielsweise in einer Menge von etwa 1 bis 15 Gew.-%, vorzugsweise etwa 1 bis 10 Gew.-%, noch bevorzugter 3 bis 7 Gew.-% bezogen auf 100 Gew.-% der im Mund zerfallenden Tablette, abgesehen von den feinen Körnchen, eingesetzt.
- [0102]** In der vorliegenden Erfindung können die "feinen Körnchen" beispielsweise Titanoxid als Maskierungsmittel enthalten.
- [0103]** Der Durchmesser der "im Mund zerfallenden Tablette" der vorliegenden Erfindung beträgt etwa 5 bis 20 mm, vorzugsweise etwa 7 bis 15 mm, noch bevorzugter etwa 8 bis 13 mm.
- [0104]** Die "im Mund zerfallende Tablette" kann in der Tablette auch kein Gleitmittel enthalten.
- [0105]** Die "im Mund zerfallende Tablette" der vorliegenden Erfindung weist rasche Zersetzbarkeit und Löslichkeit in der Mundhöhle und geeignete Festigkeit des Präparats auf.
- [0106]** Die Zerfallszeit im Mund der "im Mund zerfallenden Tablette" der vorliegenden Erfindung (Zeit bei gesunden männlichen oder weiblichen Erwachsenen bis zum Ende der Zersetzung durch buccalen Speichel) beträgt 1 min oder weniger, üblicherweise etwa 50 s oder weniger, vorzugsweise etwa 40 s oder weniger, noch bevorzugter etwa 30 s oder weniger.
- [0107]** Die Festigkeit der "im Mund zerfallenden Tablette" der vorliegenden Erfindung (Messung mit einem Tablettenhärte tester) beträgt üblicherweise etwa 1 bis 20 kg, vorzugsweise etwa 2 bis 15 kg, noch bevorzugter 3 bis 8 kg.
- [0108]** Von den oben genannten feinen Körnchen sind "feine Körnchen mit einem mittleren Teilchendurchmesser von 400 µm oder weniger, die eine Zusammensetzung umfassen, die mit einer darmlöslichen Beschichtung beschichtet ist, wobei die Zusammensetzung (i) 25 Gew.-% oder mehr einer säurelabilen, physiologisch aktiven Substanz und (ii) ein basisches anorganisches Salz aufweist" neu.
- [0109]** Die "feinen Körnchen" weisen einen mittleren-Teilchendurchmesser von etwa 400 µm oder weniger, vorzugsweise 350 µm oder weniger, auf. Vorzugsweise beträgt der mittlere Teilchendurchmesser der feinen Körnchen 300 bis 400 µm. Abgesehen vom mittleren Teilchendurchmesser der "feinen Körnchen" beträgt der Teilchendurchmesser in Bezug auf die maximale Teilchengröße praktisch 425 µm oder weniger, und vorzugs-

weise praktisch 400 µm oder weniger. Vorzugsweise beträgt der Teilchendurchmesser 300 bis 400 µm oder weniger.

**[0110]** In Bezug auf die feinen Körnchen der vorliegenden Erfindung kann die Auflösung der physiologisch aktiven Substanz dadurch gesteuert werden, dass die Beschichtung (Überzugsschicht) so formuliert wird, dass sie eine andere Viskosität oder einen anderen Gehalt an wasserlöslichem Polymer (z.B. HPC, HPMC usw.) aufweist, oder dadurch, dass die Beschichtung so formuliert wird, dass sie ein gesteuertes Verhältnis zwischen dem ethanollöslichen, wasserlöslichen Polymer (z.B. HPC) und dem ethanolunlöslichen, wasserlöslichen Polymer (z.B. HPMC) aufweist. Die Auflösung der physiologisch aktiven Substanz wird durch die Fließfähigkeit, die geeignet gesteuert werden kann, nicht besonders beeinflusst.

**[0111]** Als pharmazeutisches Präparat, das die "feinen Körnchen" der vorliegenden Erfindung umfasst, können beispielsweise ein Festpräparat, wie z.B. eine Tablette, Körnchen, feine Körnchen, eine Kapsel, ein Brausepulver etc.; ein Flüssigpräparat, wie z.B. ein Suspensionspräparat etc., eingesetzt werden. Unter anderem ist eine Tablette zu bevorzugen, noch bevorzugter ist eine im Mund zerfallende Tablette.

**[0112]** Wenn die "feinen Körnchen" der vorliegenden Erfindung für eine andere Tablette als eine im Mund zerfallende Tablette eingesetzt werden, beträgt der Durchmesser der Tablette etwa 5 bis 10 mm, vorzugsweise etwa 5 bis 8 mm. Wenn die feinen Körnchen der vorliegenden Erfindung für eine Kapsel eingesetzt werden, entspricht die Größe der Kapsel vorzugsweise einer #2-Kapsel oder ist kleiner.

**[0113]** Die "im Mund zerfallende Tablette" der vorliegenden Erfindung und die "pharmazeutische Zusammensetzung, die die feinen Körnchen der vorliegenden Erfindung umfasst" können ein Schäummittel umfassen, um der Verabreichung ein Frischegefühl zu verleihen. Wenn ein Brausepulver das Schäummittel umfasst, kann die Auflösung im Vergleich dazu, wenn die feinen Körnchen alleine eingesetzt werden, präzise gesteuert werden. Als Schäummittel können verschiedene Verbindungen eingesetzt werden, solange diese die Sicherheit nicht beeinträchtigen. Beispiele für das Schäummittel umfassen Alkalimetallcarbonat (z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat etc.), Alkalimetallhydrogencarbonat (z.B. Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat etc.) und Ammoniumcarbonat usw. Die Schäummittel können alleine oder als Gemisch zweier oder mehrerer davon eingesetzt werden. Das bevorzugte Schäummittel umfasst Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Ammoniumcarbonat usw. Der Anteil des Schäummittels kann innerhalb jenes Bereichs gewählt werden, in dem es möglich ist, Schaum zu bilden, beispielsweise eine Menge von 10 bis 2500 Gew.-%, vorzugsweise etwa 50 bis 2000 Gew.-% (z.B. etwa 75 bis 1500 Gew.-%), noch bevorzugter 100 bis 1000 Gew.-%, bezogen auf 100 Gew.-% der feinen Körnchen.

**[0114]** Wenn das Brausepulver und die feinen Körnchen mit einem geringen Teilchendurchmesser eingesetzt werden, ist es vorteilhaft, rasch eine homogene wässrige Lösung oder Suspension herzustellen und den dispergierten Zustand beizubehalten. Wenn der Teilchendurchmesser jedoch zu gering ist, besteht die Tendenz, dass das Problem auftritt, dass die feinen Körnchen während des Herstellungsverfahrens aufgrund statischer Elektrizität an der Wand der Maschine haften.

**[0115]** Das spezifische Volumen der oben genannten feinen Körnchen beträgt etwa 3 ml/g oder weniger, vorzugsweise 2 ml/g oder weniger. Um den homogenen Zustand der feinen Körnchen in der Suspension, die erhalten wurde, indem die Schäummittelzusammensetzung zugesetzt wurde, aufrechtzuerhalten, kann das spezifische Volumen entsprechend des spezifischen Gewichts (des spezifischen Volumens) des Dispersionsmediums geeigneterweise in dem obigen Bereich gewählt werden.

**[0116]** Die "Zusammensetzung" in der vorliegenden Erfindung kann durch ein bekanntes Granulierverfahren hergestellt werden.

**[0117]** Das "Granulationsverfahren" umfasst beispielsweise ein Walzengranulierverfahren (z.B. Zentrifugenwalzgranulierung etc.), Fließbettgranulierverfahren (z.B. Walz-Fließbett-Granulierung, Fließbettgranulierung etc.), Rührgranulierung usw. Unter anderem ist das Fließbettgranulierverfahren bevorzugt, und noch bevorzugter ist das Walz-Fließbett-Granulierverfahren.

**[0118]** Ein konkretes Beispiel für das "Walz-Granulierverfahren" umfasst ein Verfahren unter Einsatz des "CF-Apparatus" von Freund Industrial Col., Ltd. (Japan) usw. Konkrete Beispiele für das "Roll-Fließbett-Granulierverfahren" umfassen Verfahren unter Einsatz von "SPIR-A-FLOW", "multi plex" von Powrex Corp. (USA), "New Marumerizer" von Fuji Paudal Co., Ltd. (Japan) usw. Das Verfahren zum Aufsprühen des Gemischs kann geeigneterweise entsprechend der Art des Granulators ausgewählt werden und kann beispielsweise ein belie-

biges, aus folgenden ausgewähltes Verfahren sein: Sprühverfahren von oben, Sprühverfahren von unten, Tangentialsprühverfahren usw. Unter anderem ist das Tangentialsprühverfahren bevorzugt.

**[0119]** Die "Zusammensetzung" in der vorliegenden Erfindung kann beispielsweise nach einem Verfahren hergestellt werden, welches das Beschichten eines Kerns, der kristalline Cellulose und Lactose umfasst, mit einer säurelabilen, physiologisch aktiven Substanz umfasst.

**[0120]** Beispielsweise wird ein Verfahren angewandt, das in der JP-A-5-92918 (Beschichtungsverfahren) beschrieben wird, welches das Beschichten eines Kerns, der kristalline Cellulose und Lactose umfasst, mit einer säurelabilen, physiologisch aktiven Substanz, falls erforderlich gemeinsam mit einem basischen anorganischen Salz, Bindemitteln, Gleitmitteln, Arzneimittelträgern, einem wasserlöslichen Polymer etc. (nachstehend als "Überzugsschicht" abgekürzt) umfasst. Beispielsweise wird ein Verfahren eingesetzt, welches das Beschichten eines Kerns mit einer säurelabilen, physiologisch aktiven Substanz und einem basischen anorganischen Salz, und weiters mit Bindemitteln, Gleitmitteln, Arzneimittelträgern; einem wasserlöslichen Polymer etc. umfasst.

**[0121]** Der mittlere Teilchendurchmesser der "Kerne" beträgt etwa 250 µm oder weniger, vorzugsweise etwa 50 bis 250 µm, noch bevorzugter etwa 100 bis 250 µm, besonders bevorzugt etwa 100 bis 200 µm. Die "Kerne" mit dem oben genannten mittleren Teilchendurchmesser umfassen Teilchen, die alle ein #50-Sieb (300 µm) passieren, Teilchen, von denen etwa 5 Gew.-% oder weniger der Gesamtmenge auf einem #60-Sieb (250 µm) zurückbleiben, und Teilchen, von denen etwa 10 Gew.-% oder weniger der Gesamtmenge ein #282-Sieb (53 µm) passieren. Das spezifische Volumen des "Kerns" beträgt etwa 5 ml/g oder weniger, vorzugsweise etwa 3 ml/g oder weniger.

**[0122]** Beispiele für den "Kern" umfassen: (1) ein kugelförmiges, granuliertes Produkt, das kristalline Cellulose und Lactose umfasst, (2) ein kugelförmiges, granuliertes Produkt, das etwa 150 bis 250 µm groß ist und kristalline Cellulose umfasst (Avicel SP, hergestellt von Asahi Chemical Co., Ltd. (Japan)), (3) ein rührgranuliertes Produkt, das etwa 50 bis 250 µm groß ist und Lactose (9 Teile) und α-Stärke (1 Teil) umfasst, (4) Mikroteilchen, die etwa 250 µm groß oder kleiner sind und als kugelförmige Körnchen klassifiziert sind, die mikrokristalline Cellulose enthalten, wie in JP-A-61-213201 beschrieben, (5) ein verarbeitetes Produkt, wie z.B. Wachs, das durch Sprüh- oder Schmelzgranulieren zu einer Kugel geformt ist, (6) ein verarbeitetes Produkt, wie z.B. Gelatineperlen, die eine Ölkomponente umfassen, (7) Calciumsilicat, (8) Stärke, (9) poröse Teilchen aus z.B. Chitin, Cellulose, Chitosan etc. und (10) ein Masseprodukt, wie z.B. granulierter Zucker, kristalline Lactose oder Natriumchlorid, sowie verarbeitete Präparate daraus. Außerdem können diese Kerne nach einem an sich bekannten Mahl- oder Granulierverfahren hergestellt und gesiebt werden, um die Teilchen mit dem gewünschten Teilchendurchmesser herzustellen.

**[0123]** Das oben genannten "kugelförmige, granuliertes Produkt, das kristalline Cellulose und Lactose umfasst" umfasst beispielsweise (i) ein kugelförmiges, granuliertes Produkt, das 100 bis 200 µm groß ist und kristalline Cellulose (3 Teile) und Lactose (7 Teile) umfasst [z.B. Nonpareil 105 (70–140); (Teilchendurchmesser: 100 bis 200 µm), hergestellt von Freund Industrial Co., Ltd. (Japan)], (ii) ein kugelförmiges, granuliertes Produkt, das etwa 150 bis 250 µm groß ist und kristalline Cellulose (3 Teile) und Lactose (7 Teile) umfasst [z.B. Nonpareil NP-7:3, hergestellt von Freund Industrial Co., Ltd. (Japan)], (iii) ein sphärisches, granuliertes Produkt, das 100 bis 200 µm groß ist und kristalline Cellulose (4,5 Teile) und Lactose (5,5 Teile) umfasst [z.B. Nonpareil 105T (70–140) (Teilchendurchmesser: 100 bis 200 µm), hergestellt von Freund Industrial Co., Ltd. (Japan)], (iv) ein kugelförmiges, granuliertes Produkt, das etwa 150 bis 250 µm groß ist und kristalline Cellulose (5 Teile) und Lactose (5 Teile) umfasst [z.B. Nonpareil NP-5:5, hergestellt von Freund Industrial Co., Ltd. (Japan)], usw.

**[0124]** Um ein pharmazeutisches Präparat herzustellen, das bessere Auflösung aufweist, während es gleichzeitig geeignete Festigkeit beibehält, umfasst der "Kern" beispielsweise vorzugsweise das kugelförmige, granuliertes Produkt, das kristalline Cellulose und Lactose umfasst, noch bevorzugter das kugelförmige, granuliertes Material, das kristalline Cellulose und Lactose umfasst und 50 Gew.-% oder mehr Lactose enthält. Unter anderem ist ein Kern zu bevorzugen, der 40 bis 50 Gew.-% kristalline Cellulose und 50 bis 60 Gew.-% Lactose umfasst.

**[0125]** Als der in der vorliegenden Erfindung verwendete "Kern" kann insbesondere das kugelförmige, granuliertes Produkt eingesetzt werden, das kristalline Cellulose und Lactose umfasst, noch bevorzugter das kugelförmige, granuliertes Produkt, das einen Durchmesser von etwa 100 bis 200 µm aufweist und kristalline Cellulose (4,5 Teile) und Lactose (5,5 Teile) umfasst.

**[0126]** Der "Kern" kann die physiologisch aktive Substanz umfassen, wie z.B. den oben beschriebenen pharmazeutischen Inhaltsstoff. Der "Kern" muss die physiologisch aktive Substanz nicht enthalten, da die Freisetzung der physiologisch aktiven Substanz durch eine Beschichtung gesteuert werden kann, welche die physiologisch aktive Substanz enthält.

**[0127]** Der "Kern" ist, zusätzlich zur Pulverform, vorzugsweise eine möglichst einheitliche Kugel, um die Unregelmäßigkeit der Beschichtung zu senken.

**[0128]** Das Verhältnis zwischen "Beschichtung" und "Kern" kann in einem Bereich gewählt werden, in dem es möglich ist, die Auflösung der physiologisch aktiven Substanz und die Teilchengröße der Zusammensetzung zu steuern, beispielsweise üblicherweise etwa 50 bis 400 Gew.-% pro 100 Gew.-% des Kerns.

**[0129]** Die Beschichtung kann aus mehreren Schichten bestehen. Zumindest eine Schicht der mehreren Schichten muss die physiologisch aktive Substanz umfassen. Die Kombination verschiedener Schichten, wie z.B. einer Überzugsschicht, die den Wirkstoff nicht umfasst, einer Grundüberzugsschicht und einer darmlöslichen Überzugsschicht, die die Beschichtung bilden, kann geeignet gewählt werden.

**[0130]** Wenn der "Kern" beispielsweise beschichtet ist, können die physiologisch aktive Substanz und das wasserlösliche Polymer als Gemisch eingesetzt werden. Das Gemisch kann eine Lösung oder eine Dispersion sein und kann unter Einsatz eines organischen Lösungsmittels, wie z.B. Wasser oder Ethanol oder eines Gemischs davon, hergestellt werden.

**[0131]** Die Konzentration des wasserlöslichen Polymers in dem Gemisch variiert in Abhängigkeit vom Anteil der physiologisch aktiven Substanz und der Arzneimittelträger und beträgt üblicherweise etwa 0,1 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise etwa 0,5 bis 10 Gew.-%, um die Bindungsfestigkeit der physiologisch aktiven Substanz an den Kern und die Viskosität des Gemischs aufrechtzuerhalten um die Verarbeitbarkeit nicht zu verringern.

**[0132]** Wenn die Beschichtung mehrere Schichten umfasst, kann die Konzentration der physiologisch aktiven Substanz in jeder Schicht kontinuierlich oder stufenweise verändert werden, indem der Gehalt oder die Viskosität des wasserlöslichen Polymers entsprechend gewählt wird oder das Beschichten nacheinander mit Gemischen erfolgt, die ein variierendes Verhältnis der physiologisch aktiven Substanz und der anderen Arzneimittelträger aufweisen. In dem oben erläuterten Fall kann mit einem Gemisch beschichtet werden, in dem der Gehalt des wasserlöslichen Polymers außerhalb des Bereichs von etwa 0,1 bis 50 Gew.-% liegt, solange die Beschichtung insgesamt etwa 0,1 bis 50 Gew.-% des wasserlöslichen Polymers umfasst. Außerdem kann die Beschichtung, wenn die inaktiven Beschichtungen nach bekannten Verfahren gebildet werden, einige Schichten umfassen, so dass die inaktiven Schichten jede Schicht blockieren, welche die physiologisch aktive Substanz umfasst.

**[0133]** Wenn zwei oder mehrere physiologisch aktive Substanzen nicht verträglich sind, kann der Kern auch beschichtet werden, indem jedes Gemisch gemeinsam oder getrennt eingesetzt wird.

**[0134]** Das oben erläuterte beschichtete Material wird getrocknet und dann gesiebt, um eine "Zusammensetzung" mit einheitlicher Größe zu erhalten. Da die Form des Pulvers üblicherweise dem Kern entspricht, können feine Körnchen mit annähernd Kugelform erhalten werden. Als Sieb kann beispielsweise ein #50-Rundsieb (300 µm) eingesetzt werden. Die Zusammensetzung wird erhalten, indem jene ausgewählt werden, die das #50-Rundsieb passieren.

**[0135]** Die "feinen Körnchen" der vorliegenden Erfindung können auf dieselbe Weise wie im obigen Granulierverfahren hergestellt werden, beispielsweise durch ein Verfahren, welches das Beschichten der Zusammensetzung mit einer darmlöslichen Beschichtung umfasst, um die säurelabile, physiologisch aktive Substanz zu schützen oder Darmlöslichkeit zu verleihen. Falls erforderlich kann die mit einer darmlöslichen Beschichtung überzogene Zusammensetzung außerdem mit einem wasserlöslichen Zuckeralkohol, vorzugsweise Mannit, beschichtet werden. In diesem Fall wird die Festigkeit der im Mund zerfallenden Tablette, die feine Körnchen umfasst, verbessert.

**[0136]** Die "darmlösliche Beschichtung" ist vorzugsweise eine Schicht, die etwa 20 bis 70 µm, vorzugsweise etwa 30 bis 50 µm, dick ist und die gesamte Oberfläche der Zusammensetzung, welche die physiologisch aktive Substanz umfasst, bedeckt. Dementsprechend ist der Gewichtsprozentsatz der darmlöslichen Beschichtung in den feinen Körnchen insgesamt umso größer, je geringer der Teilchendurchmesser der Zusammensetzung ist. In den feinen Körnchen der vorliegenden Erfindung beträgt die "darmlösliche Beschichtung" etwa 30

bis 70 Gew.-%, vorzugsweise etwa 50 bis 70 Gew.-%, der feinen Körnchen insgesamt.

**[0137]** Die "darmlösliche Beschichtung" kann aus mehreren (z.B. 2 oder 3) Schichten bestehen. Es wird beispielsweise ein Verfahren eingesetzt, das das Beschichten einer Zusammensetzung mit einer darmlöslichen Beschichtung aus Polyethylenglykol und dann mit einer darmlöslichen Beschichtung aus Triethylcitrat umfasst, wonach sie mit einer darmlöslichen Beschichtung aus Polyethylenglykol überzogen wird.

**[0138]** Die "im Mund zerfallende Tablette" der vorliegenden Erfindung kann nach einem auf dem Gebiet der Pharmazie herkömmlichen Verfahren hergestellt werden. Solche Verfahren umfassen beispielsweise ein Verfahren, welches das Vermischen der "feinen Körnchen" und der "Additive" und das Formen, sowie, falls erforderlich, das Trocknen umfasst. Konkret wird ein Verfahren angeführt, welches das Vermischen der feinen Körnchen und der Additive, falls erforderlich zusammen mit Wasser, und das Formen, worauf falls erforderlich eine Trocknung folgt, umfasst.

**[0139]** Das "Mischverfahren" kann durch eine beliebige, herkömmliche Mischtechnik, wie z.B. Mischen, Kneten, Granulieren etc., erfolgen. Das oben genannte "Mischverfahren" erfolgt beispielsweise unter Einsatz eines Geräts wie Vertical Granulator GV10 [hergestellt von Powrex Corp. (Japan)], Universal Kneader [hergestellt von Hata Iron Works Co., Ltd. (Japan), Fließbettgranulatoren LAB-1 und FD-3S [hergestellt von Powrex Corp. (Japan)], eines V-förmigen Mischers, eines Trommelmischers usw.

**[0140]** Ein bevorzugtes Beispiel für das Verfahren zur Herstellung der "im Mund zerfallenden Tablette" der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren, das Folgendes umfasst:

- (i) Beschichten eines Kerns, der kristalline Cellulose und Lactose umfasst, mit einer säurelabilen, physiologisch aktiven Substanz und einem basischen anorganischen Salz, wonach der Kern mit einer Beschichtung überzogen wird, die ein wasserlösliches Polymer umfasst, um eine Zusammensetzung zu erhalten,
- (ii) Beschichten der resultierenden Zusammensetzung mit einer darmlöslichen Beschichtung aus Polyethylenglykol, dann mit einer darmlöslichen Beschichtung aus Triethylcitrat und dann mit einer darmlöslichen Beschichtung aus Polyethylenglykol, wonach sie mit Mannit beschichtet wird, um feine Körnchen zu erhalten, und
- (iii) Mischen der resultierenden feinen Körnchen mit einem Additiv, wonach Formen erfolgt.

**[0141]** Wenn das pharmazeutische Präparat der vorliegenden Erfindung, insbesondere eine im Mund zerfallende Tablette, ein Präparat ist, das kein Gleitmittel im Präparat oder in der Tablette umfasst, kann ein solches Präparat vorzugsweise gemäß den in JP-A-56-14098, dem japanischen Patent Nr. 2681601 etc. beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Solche Präparate, insbesondere eine im Mund zerfallende Tablette, weisen ausreichende Festigkeit auf. Die oben genannten Gleitmittel umfassen beispielsweise Magnesiumstearat, Saccharosefettsäureester, Polyethylenglykol, Talk, Stearinsäure etc.

**[0142]** Die pharmazeutischen Präparate, wie z.B. Festpräparate (z.B. Tabletten, Körnchen, feine Körnchen, Kapseln, Brausepulver etc.) und flüssigen Präparate (wie z.B. Suspensionspräparate), die die "feinen Körnchen" der vorliegenden Erfindung umfassen, können nach einem herkömmlichen Verfahren hergestellt werden.

**[0143]** Die pharmazeutischen Festpräparate, die die "feinen Körnchen" der vorliegenden Erfindung umfassen, und die erfindungsgemäße "im Mund zerfallende Tablette" können auch nach dem Nasstablettierverfahren hergestellt werden. Wie bei dem oben genannten Verfahren werden vorzugsweise die in JP-A-5-271054 usw. beschriebenen Verfahren eingesetzt. Sie können auch durch Trocknen nach Befeuchten hergestellt werden. Wie bei dem oben genannten Verfahren werden vorzugsweise die in JP-A-9-48726, JP-A-8-291051 usw. beschriebenen Verfahren eingesetzt. Es ist wirksam, vor oder nach dem Tablettieren zu befeuchten und dann zu trocknen, um die Härte zu erhöhen.

**[0144]** Das "Formverfahren" kann beispielsweise durch Tablettieren unter einem Druck von 0,5 bis 3 t/cm<sup>2</sup>, vorzugsweise 1 bis 2 t/cm<sup>2</sup>, unter Einsatz einer Einfachstanztablettiermaschine [Kikusui Seisakusho (Japan)] oder einer Tablettiermaschine vom Rotationstyp [Kikusui Seisakusho (Japan)] durchgeführt werden, wenn es sich bei dem Festpräparat um eine Tablette, vorzugsweise eine im Mund zerfallende Tablette, handelt.

**[0145]** Das "Trockenverfahren" kann durch eine beliebige, herkömmlicherweise auf dem Gebiet der Erfindung eingesetzte Technik, wie z.B. Vakuumtrocknen, Fließbettrocknen etc., erfolgen.

**[0146]** Die erfindungsgemäßen "feinen Körnchen" können für ein pharmazeutisches Präparat eingesetzt wer-

den. Das pharmazeutische Präparat umfasst beispielsweise ein Festpräparat, wie z.B. eine Tablette, Körnchen, feine Körnchen, eine Kapsel, ein Brausepulver etc.; ein Flüssigpräparat, wie z.B. ein Suspensionspräparat etc. Unter anderem ist eine Tablette zu bevorzugen. Eine solche Tablette weist vorzugsweise eine geeignete Festigkeit auf, damit sie während der Herstellungsverfahren und während des Vertriebs stabil ist.

**[0147]** Ein pharmazeutisches Festpräparat, das die erfindungsgemäßen feinen Körnchen umfasst, wird für eine im Mund zerfallende Tablette verwendet und kann ohne Wasser oder mit Wasser verabreicht werden.

**[0148]** Als Verabreichungsverfahren werden folgende angeführt: (1) ein Verabreichungsverfahren durch Auflösung oder Zerfall gemeinsam mit etwas Wasser oder ohne Wasser mit Speichel in der Mundhöhle, bei dem die Tablette nicht, wie sie ist, geschluckt werden soll, oder (2) ein Verabreichungsverfahren mit Wasser, wobei die Tablette, wie sie ist, geschluckt wird. Die Tablette kann auch in Wasser gelöst oder zerfallen verabreicht werden.

**[0149]** Die "im Mund zerfallende Tablette" der vorliegenden Erfindung wird vorteilhafterweise (a) in Fällen eingesetzt, in denen die Verabreichung ohne Wasser erforderlich ist, (b) in Fällen der Verabreichung an Patienten, die Schwierigkeiten mit dem Schlucken von Tabletten haben, oder (c) in Fällen der Verabreichung an ältere Patienten oder Kinder, bei denen befürchtet wird, dass ihnen eine herkömmliche Tablettenform im Hals stecken bleiben könnte.

**[0150]** Im oben angeführten Fall (a) wird die im Mund zerfallende Tablette vorzugsweise für fiebersenkende Mittel, schmerzlindernde Mittel, entzündungshemmende Mittel, Antixiolytika, hustenlindernde Expektoranzien, Mittel gegen Reisekrankheiten, Arzneimittel zur Prävention und Behandlung der Autokrankheit usw. eingesetzt.

**[0151]** Im oben angeführten Fall (b) wird die im Mund zerfallende Tablette vorzugsweise zur Prävention und/oder Behandlung von Hypertension, Hyperlipämie, Diabetes, Bronchialasthma, Gehirngefäßerkrankungen usw. eingesetzt.

**[0152]** Die "im Mund zerfallende Tablette" der vorliegenden Erfindung und das pharmazeutische Präparat, welche die "feinen Körnchen" der vorliegenden Erfindung umfassen, können oral sicher an Säugetiere, wie z.B. Mäuse, Ratten, Kaninchen, Katzen, Hunde, Rinder, Pferde, Affen, Menschen etc., verabreicht werden.

**[0153]** Die Dosierung der "im Mund zerfallenden Tablette" der vorliegenden Erfindung und des pharmazeutischen Präparats, welche die erfindungsgemäßen "feinen Körnchen" umfassen, variiert in Abhängigkeit von den pharmazeutisch aktiven Inhaltsstoffen, dem Patienten, der Art der Erkrankung etc., wobei die Dosis so gewählt werden kann, dass die Dosierung des pharmazeutisch aktiven Inhaltsstoffs eine wirksame Menge darstellt.

**[0154]** Wenn beispielsweise eine Benzimidazolverbindung (I) oder ein Salz davon, wie z.B. Lansoprazol, als säurelabile, physiologisch aktive Substanz, und insbesondere als pharmazeutisch aktiver Inhaltsstoff, eingesetzt wird, sind die "im Mund zerfallende Tablette" der vorliegenden Erfindung und das pharmazeutische Präparat, welche die erfindungsgemäßen "feinen Körnchen" umfassen, wie folgt wirksam: zur Behandlung und Prävention von Geschwüren im Verdauungstrakt (z.B. Magengeschwüren, Zwölffingerdarmgeschwüren, Anastomosengeschwüren, Zollinger-Ellison-Syndrom etc.), Gastritis, Refluxösophagitis etc. zur Eradikation von *H. pylori*; zum Verhindern von gastrointestinalen Blutungen aufgrund von Geschwüren im Verdauungstrakt, akuten Stressläsionen und hämorrhagischer Gastritis; zum Verhindern von gastrointestinalen Blutungen aufgrund von invasivem Stress (z.B. Stress aufgrund einer Gehirngefäßerkrankung, Kopfverletzungen, mehrfachem Organversagen, großflächiger Verbrennungen, die eine Operation mit darauf folgendem intensiver Betreuung oder Intensivpflege erfordern); zur Behandlung und Prävention von Geschwüren, die von einem nichtsteroidalen, entzündungshemmenden Mittel hervorgerufen werden; zur Behandlung und Prävention von Superazidität und Geschwüren, die von postoperativem Stress hervorgerufen werden; zur Verabreichung vor der Anästhesie etc. Die Dosierung des Präparats für einen Erwachsenen (60 kg Körpergewicht) beträgt etwa 0,5 bis 1.500 mg/Tag, vorzugsweise etwa 5 bis 150 mg/Tag, der Benzimidazolverbindung (I) oder eines Salzes davon, wie z.B. Lansoprazol.

**[0155]** Die "im Mund zerfallende Tablette" der vorliegenden Erfindung und das pharmazeutische Präparat, welche die erfindungsgemäßen "feinen Körnchen" umfassen, können einmal pro Tag oder zwei oder drei Mal pro Tag verabreicht werden.

## BESTE ART DER DURCHFÜHRUNG DER ERFINDUNG

**[0156]** Die folgenden Beispiele und Bezugsbeispiele dienen der näheren Veranschaulichung, sollen jedoch die vorliegende Erfindung in keiner Weise einschränken.

**[0157]** Sofern nicht anders angegeben, steht "%" für "Gew.-%".

**[0158]** Der Gehalt an Hydroxylgruppen wird gemäß den in der japanischen Pharmakopöe (13. Auflage) beschriebenen Verfahren bestimmt.

**[0159]** Die physikalischen Eigenschaften der Tabletten und Körnchen, die in den Beispielen hergestellt wurden, wurden mittels der folgenden Testverfahren bestimmt.

(1) Härtetest

Die Bestimmung erfolgte mit einem Tablettenhärtetester [hergestellt von Toyama Sangyo, Co. Ltd. (Japan)]. Der Test wurde in 10 Durchläufen durchgeführt, und es sind Mittelwerte angegeben.

(2) Zerfallszeit im Mund

Die Zeit für den vollständigen Zerfall nur durch Speichel in der Mundhöhle wurde bestimmt.

(3) Restanteil

Gemäß dem 2. Verfahren für den in der japanischen Pharmakopöe definierten Auflösungstest wurde der Auflösungstest unter Einsatz von 500 ml 0,1 N HCl (75 U/min) 1 h lang durchgeführt. Dann wurden die darmlöslichen, feinen Körnchen unter Verwendung eines Siebs gesammelt. Der Gehalt des Arzneimittels in den gesammelten feinen Körnchen wurde nach einem HPLC-Verfahren bestimmt. Der Restanteil wurde anhand der folgenden Gleichung berechnet, wobei der Gehalt des Arzneimittels in der Tablette nach einem HPLC-Verfahren separat bestimmt wurde.

$$\text{Restanteil} = (\text{Gehalt des Arzneimittels in den gesammelten feinen Körnchen nach dem Auflösungstest unter Einsatz von 0,1 N HCl für 1 h}) / (\text{Gehalt des Arzneimittels in der Tablette})$$

(4) Säurebeständigkeit: Auflösung unter Verwendung von 0,1 N HCl

Gemäß dem 2. Verfahren für den in der japanischen Pharmakopöe definierten Auflösungstest wurde der Auflösungstest unter Einsatz von 500 ml 0,1 N HCl (75 U/min) 1 h lang durchgeführt. Dann wurde das Testmedium gesammelt und unter Einsatz eines 0,45-µm-Membranfilters filtriert. Die Absorption wurde bestimmt, um die Auflösung des Arzneimittels in 0,1 N HCl zu berechnen.

(5) Mittlerer Teilchendurchmesser: Mediandurchmesser der volumenbasierten Verteilung (Mediandurchmesser: 50%-Teilchendurchmesser der Summenverteilung).

Die Bestimmung erfolgte unter Einsatz eines Laserbeugungsanalysegeräts vom Typ HEROS RODOS [Handelsname, hergestellt von Sympatec (Deutschland)].

## BEISPIELE

## Beispiel 1

## (1) Herstellung von feinen Körnchen mit einem Kern

**[0160]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 300 g Nonpareil 105 (70–140) (Teilchendurchmesser 100 bis 200 µm) befüllt. Die Einströmlufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 85 °C bzw. etwa 28 °C festgelegt, und das Nonpareil wurde durch Aufsprühen einer zuvor hergestellten Hauptflüssigkeit mit folgender Zusammensetzung nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprühdrate von 20 g/min beschichtet. Das Sprühverfahren wurde beendet, als die angegebene Menge der Hauptflüssigkeit aufgesprüht worden war, wonach 7 min lang im Granulator getrocknet wurde. Die resultierenden Körnchen wurden durch ein #60-Rundsieb (250 µm) und ein #100-Rundsieb (150 µm) gesiebt, um 750 g Körnchen mit einem Kern bereitzustellen.

## Hauptflüssigkeit:

Lansoprazol	300 g
Magnesiumcarbonat	1 00 g
L-HPC	50 g
HPC (SSL-Typ)	100 g
Wasser	1650 g

## (2) Herstellung von filmgrundierten Körnchen mit einem Kern

**[0161]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 680 g der oben beschriebenen Körnchen mit Kern befüllt. Die Einströmlufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 70 °C bzw. etwa 36 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte Grundierungsflüssigkeit mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprührate von 10 g/min aufgesprüht, um 650 g filmgrundierte Körnchen mit einem Kern bereitzustellen.

## Grundierungsflüssigkeit:

HPMC (Typ 2910, Viskosität: 3 Centistokes)	32 g
Talk	8 g
Wasser	760 g

## (3) Herstellung von Körnchen mit einer darmlöslichen Beschichtung und einem Kern

**[0162]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 450 g der oben beschriebenen filmgrundierten Körnchen mit Kern befüllt. Die Einströmlufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 65 °C bzw. etwa 36 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprührate von 17 g/min aufgesprüht. Das beschichtete Pulver wurde 16 h lang im Vakuum bei 40 °C getrocknet und durch ein #42-Rundsieb (355 µm) und ein #80-Rundsieb (177 µm) gesiebt, um 950 g Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung und Kern bereitzustellen.

## Darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit:

Eudragit L30D-55®	1078,3 g
Eudragit NE30D®	138,5 g
Triethylcitrat	46,0 g
Glycerinmonostearat	23,1 g
Talk	16,0 g
Polysorbat 80	9,0 g
Gelbes Eisenoxid	0,5 g
Wasser	2038,5 g

Sieb	Gewichtsanteil
#18 (850 µm) aufgefangen	0 %
#30 (500 µm) aufgefangen	0 %
#200 (75 µm) aufgefangen	100 %
#200 (75 µm) durchgegangen	0 %

## (4) Herstellung von granulierten Pulvern

**[0163]** Ein Fließbettgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), LAB-1] wurde mit 1321,2 g Erythrit [hergestellt von Nikken Chemical Co., Ltd. (Japan)], 360,0 g niedrig substituierter Hydroxypropylcellulose LH-32 [Hydroxypropoxygruppengehalt: 8,8 %, hergestellt von Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Japan)], 18,0 g Citronensäureanhydrid und 1,8 g Aspartam befüllt, und Granulierung erfolgte während eine Lösung, die durch Lösen von 3,6 g Polyethylenglykol (PEG-6000) in 896,4 ml gereinigtem Wasser hergestellt worden war, aufgesprüht wurde. Die Körnchen wurden dann getrocknet, um granuliertes Pulver bereitzustellen. Zu den granulierten Pulvern wurden 90,0 g Crospovidon und 5,4 g Magnesiumstearat zugesetzt, was dann in einem Beutel vermischt wurde, um ein Pulvergemisch zu erhalten.

## (5) Herstellung von im Mund zerfallenden Tabletten

**[0164]** Nachstehend werden die oben beschriebenen "Körnchen mit einer darmlöslichen Schicht und einem Kern" als "Pulver mit darmlöslicher Beschichtung" bezeichnet.

**[0165]** 200,0 g der oben genannten Pulver mit darmlöslicher Beschichtung und 300,0 g des oben beschriebenen Pulvergemischs wurden unter Einsatz des Autograph (Handelsname; Kompressionskraftmessgerät) mit einer Stanze mit abgekantetem Rand, 11 mm Durchmesser, bei einem Druck von 1,0 t/cm<sup>2</sup> tablettiert, um Tabletten bereitzustellen, die jeweils 500 mg wogen.

#### Bezugsbeispiel 1

**[0166]** Alkalische Cellulose, die 24,1 % NaOH, 1,7 % Na<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 42,9 % Cellulose, 31,8 % H<sub>2</sub>O umfasste, wurde erhalten, indem Holzpulpe in eine 49%ige wässrige Natriumhydroxidlösung eingetaucht und dann gepresst wurde. Ein Reaktor wurde mit 100 Gewichtsteilen der alkalischen Cellulose befüllt. Dann wurde ein Stickstoffgasaustausch vorgenommen. Nach dem Austausch wurden 5 Gewichtsteile Propylenoxid in den Reaktor gefüllt und unter Rühren 1 h lang bei 40 °C, 1 h lang bei 50 °C und 1 h lang bei 70 °C umgesetzt, um 103 Gewichtsteile eines Reaktanten zu erhalten.

**[0167]** Andererseits wurde eine Knetmaschine mit 2,5 Gewichtsteilen heißem Wasser mit 65 °C und 0,13 Gewichtsteilen Eisessig (etwa 40 Gew.-%, bezogen auf das zur Neutralisation erforderliche Äquivalent, anfänglich neutralisierte Säure) befüllt, und darin wurde 1 Gewichtsteil der oben beschriebenen resultierenden alkalischen Cellulose dispergiert. Dann wurde die Temperatur auf 30 °C festgelegt, um einen Teil des Reaktanten und 0,20 Gewichtsteile Eisessig (Rest des Neutralisationsäquivalents, vollständig neutralisierte Säure) zu lösen, um ein verarbeitetes Faserprodukt zu erhalten, das einen Teil Lösung und einen Teil Niederschlag umfasst.

**[0168]** Das resultierende Produkt wurde mit heißem Wasser mit etwa 80 °C gewaschen, das Wasser wurde abgelassen, das Produkt wurde getrocknet, unter Einsatz einer Mühle mit starker Walzwirkung gemahlen und durch ein 100-Mesh-Sieb gesiebt, um ein Pulver niedrig substituierter Hydroxypropylcellulose LH-33 zu erhalten (Hydroxypropoxygruppengehalt: 5,8 Gew.-%, mittlerer Teilchendurchmesser: 17,8 µm).

#### Bezugsbeispiel 2

**[0169]** Pulver niedrig substituierter Hydroxypropylcellulose LH-23 (Hydroxypropoxygruppengehalt: 5,7 Gew.-%, mittlerer Teilchendurchmesser: 30,8 µm) wurden auf dieselbe Weise wie in Bezugsbeispiel 1 erhalten.

#### Beispiel 2

##### (1) Herstellung von feinen Körnchen mit einem Kern

**[0170]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 300 g Nonpareil 105 [Handelsname (Teilchendurchmesser 100 bis 200 µm)] befüllt. Die Einströmlufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 70 °C bzw. etwa 30 °C festgelegt, und das Nonpareil wurde durch Aufsprühen einer zuvor hergestellten Sprühflüssigkeit mit folgender Zusammensetzung nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprührate von 22 g/min beschichtet, und dann erfolgte zehninütiges Trocknen im Granulator. Die resultierenden Körnchen wurden durch ein #48-Rundsieb (300 µm) und ein #100-Rundsieb (150 µm) gesiebt, um 2186 g Pulver (150 bis 300 µm) mit einem Kern bereitzustellen.

#### Sprühflüssigkeit:

Lansoprazol	927 g
Magnesiumcarbonat	309 g
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose LH-32 (Hydroxypropoxygruppengehalt: 8,8 Gew.-%) (mittlerer Teilchendurchmesser: 17,57 µm)	154,5 g
Hydroxypropylcellulose (SSL-Typ)	309 g
Gereinigtes Wasser	3955 g

##### (2) Herstellung von filmgrundierten Körnchen mit einem Kern

**[0171]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 2040 g der oben beschriebenen Körnchen mit Kern befüllt. Die Einströmlufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 75 °C bzw. etwa 40 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte Grundierungsflüssigkeit mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer

Sprührate von 13 g/min aufgesprüht, um 2145 g filmgrundierte Körnchen mit einem Kern bereitzustellen.

Grundierungsflüssigkeit:

Hydroxypropylmethylcellulose (Typ 2910, Viskosität: 3 Centistokes)	264 g
Gereinigtes Wasser	5016 g

(3) Herstellung von Körnchen mit einer darmlöslichen Beschichtung und einem Kern

**[0172]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 1710 g der oben beschriebenen filmgrundierten Körnchen mit Kern befüllt. Die Einströmlufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 70 °C bzw. etwa 40 °C festgelegt, eine zuvor hergestellte darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangential-sprühverfahren mit einer Sprührate von 17 g/min aufgesprüht, 7 min lang getrocknet und dann durch ein #42-Rundsieb (355 µm) und ein #80-Rundsieb (177 µm) gesiebt, um 2393 g Pulver (177 bis 355 µm) mit darmlöslicher Beschichtung und Kern bereitzustellen.

Darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit:

Eudragit L30-D55®	5016,4 g
Eudragit NE30D®	559,0 g
Triethylcitrat	333,7 g
Glycerinmonostearat	106,5 g
Polysorbat 80	34,8 g
Rotes Eisenoxid	1,8 g
Gereinigtes Wasser	2547,1 g

(4) Herstellung von granulierten Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung und Mannitbeschichtung und einem Kern

**[0173]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 600 g der oben beschriebenen Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung und Kern befüllt. Die Einströmlufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 65 °C bzw. etwa 32 °C festgelegt, eine zuvor hergestellte Beschichtungsflüssigkeit mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangential-sprühverfahren mit einer Sprührate von 11 g/min aufgesprüht und 7 min lang getrocknet, um 617 g Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung, Mannitbeschichtung und Kern bereitzustellen.

**[0174]** Der mittlere Teilchendurchmesser der erhaltenen Körnchen betrug 334,1 µm.

Beschichtungsflüssigkeit:

Mannit	33 g
Gereinigtes Wasser	297 g

(5) Herstellung von granulierten Mannitpulvern

**[0175]** Ein Fließbettgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), LAB-1] wurde mit 800 g Mannit [hergestellt von Merck Japan Co., Ltd.] befüllt, und die Granulierung erfolgte während 315 g gereinigtes Wasser aufgesprüht wurden. Die Körnchen wurden getrocknet, um 727,3 g granuliertes Pulver bereitzustellen.

(6) Herstellung von Pulvergemischen

**[0176]** Zu 97, 3 g der oben beschriebenen granulierten Mannitpulver wurden 105 g der oben genannten Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung, Mannitbeschichtung und Kern, 15,0 g niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose LH-33 (Hydroxypropoxygruppengehalt: 5,8 Gew.-%, mittlerer Teilchendurchmesser: 17,9 µm), 22,5 g kristalline Cellulose [CEOLUS KG-801 (Handelsname), hergestellt von Asahi Chemical Co., Ltd. (Japan)], 7,5 g Crospovidon, 1,5 g Citronensäureanhydrid, 0,45 g Aspartam und 0,75 g Magnesiumstearat zugesetzt, was in einem Beutel vermischt wurde, um ein Pulvergemisch zu erhalten.

## (7) Herstellung von im Mund zerfallenden Tabletten

**[0177]** 250,0 g des oben beschriebenen Pulvergemischs wurden unter Einsatz des Autograph (Handelsname; Kompressionskraftmessgerät) mit einer Stanze (15 R) mit 11 mm Durchmesser bei einem Druck von 1,5 t/cm<sup>2</sup> tablettiert, um Tabletten bereitzustellen, die jeweils 500 mg wogen.

**[0178]** Die Härte und die Zerfallszeit im Mund jeder so erhaltenen Tablette betragen 5,9 kg bzw. 30 s.

## Beispiel 3

## (1) Herstellung von feinen Körnchen mit einem Kern

**[0179]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 900 g Nonpareil 105 (Handelsname) (Teilchendurchmesser 100 bis 200 µm) befüllt. Die Einström-  
lufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 75 °C bzw. etwa 29 °C festgelegt, und das Nonpareil wurde durch Aufsprühen einer zuvor hergestellten Hauptflüssigkeit mit folgender Zusammensetzung nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprührate von 22 g/min beschichtet. Das Sprühverfahren wurde beendet, als die angegebene Menge von 5654,7 g der Hauptflüssigkeit aufgesprüht worden war, wonach 10 min lang im Granulator getrocknet wurde. Die resultierenden Körnchen wurden durch ein #60-Rundsieb (250 µm) und ein #100-Rundsieb (150 µm) gesiebt, um 2424 g Körnchen mit einem Kern bereitzustellen.

## Hauptflüssigkeit:

Lansoprazol	1080 g
Magnesiumcarbonat	360 g
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose LH-32 (Hydroxypropoxygruppengehalt: 8,8 Gew.-%)	180 g

Hydroxypropylcellulose (SSL-Typ)	360 g
Gereinigtes Wasser	4608 g

## (2) Herstellung von filmgrundierten Körnchen mit einem Kern

**[0180]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 2337,5 g der oben beschriebenen Körnchen mit Kern befüllt. Die Einström-  
lufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 80 °C bzw. etwa 41 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte Grundierungsflüssigkeit mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprührate von 18 g/min aufgesprüht. Das Sprühverfahren wurde beendet, als die angegebene Menge von 6050 g der Grundierungsflüssigkeit aufgesprüht worden war, wonach 10 min lang im Granulator getrocknet wurde. Die resultierenden Körnchen wurden durch ein #60-Rundsieb (250 µm) und ein #100-Rundsieb (150 µm) gesiebt, um 2551 g filmgrundierte Körnchen mit einem Kern bereitzustellen.

## Grundierungsflüssigkeit:

Hydroxypropylmethylcellulose (Typ 2910, Viskosität: 3. Centistokes)	332,5 g
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose LH-32 (Hydroxypropoxygruppengehalt: 8,8 Gew.-%) (mittlerer Teilchendurchmesser: 17,57 µm)	17,5 g
Gereinigtes Wasser	6650 g

## (3) Herstellung von Körnchen mit einer darmlöslichen Beschichtung und einem Kern

**[0181]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 570 g der oben beschriebenen filmgrundierten Körnchen mit Kern befüllt. Die Einström-  
lufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 75 °C bzw. etwa 40 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangential-  
sprühverfahren mit einer Sprührate von 18 g/min aufgesprüht. Das Sprühverfahren wurde beendet, als die angegebene Menge von 2646 g der darmlöslichen Beschichtungsflüssigkeit aufgesprüht worden war, wonach 8 min lang im Granulator getrocknet wurde. Das beschichtete Pulver wurde durch ein #42-Rundsieb (355 µm)

und ein #70-Rundsieb (212 µm) gesiebt, um 1116 g Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung und Kern bereitzustellen.

**[0182]** Der mittlere Teilchendurchmesser der erhaltenen Körnchen betrug 326,9 µm.

Darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit:

Eudragit L30-D55®	1911 g
Eudragit NE30D®	212,9 g
Triethylcitrat	127,1 g
Glycerinmonostearat	40,6 g
Polysorbat 80	13,3 g
Rotes Eisenoxid	0,8 g
Gereinigtes Wasser	970,3 g

(4) Herstellung von Pulvergemischen

**[0183]** Zu 200 g der oben beschriebenen Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung und Kern wurden 189,7 g Mannit, 30,0 g niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose LH-23 (Hydroxypropoxygruppengehalt: 5,8 Gew.-%, mittlerer Teilchendurchmesser: 17,8 µm), 60,0 g kristalline Cellulose [CEOLUS KG-801 (Handelsname), hergestellt von Asahi Chemical Co., Ltd. (Japan)], 15,0 g Crospovidon, 2,8 g Citronensäureanhydrid, und 25 g Magnesiumstearat zugesetzt, was in einem Beutel vermischt wurde, um ein Pulvergemisch zu erhalten.

(5) Herstellung von im Mund zerfallenden Tabletten

**[0184]** 250,0 g des oben beschriebenen Pulvergemischs wurden unter Einsatz des Autograph (Handelsname; Kompressionskraftmessgerät) mit einer Stanze (15 R) mit 11 mm Durchmesser bei einem Druck von 1,5 t/cm<sup>2</sup> tablettiert, um Tabletten bereitzustellen, die jeweils 500 mg wogen.

**[0185]** Die Härte und die Zerfallszeit im Mund jeder so erhaltenen Tablette betragen 4,2 kg bzw. 24 s.

Beispiel 4

(1) Herstellung von feinen Körnchen mit einem Kern

**[0186]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 900 g Nonpareil 105 (Handelsname) (Teilchendurchmesser 100 bis 200 µm) befüllt. Die Einström- lufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 75 °C bzw. etwa 32 °C festgelegt, und das Nonpareil wurde durch Aufsprühen einer zuvor hergestellten Hauptflüssigkeit mit folgender Zusammensetzung nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprührate von 20 g/min beschichtet. Das Sprühverfahren wurde beendet, als die angegebene Menge von 5654,7 g der Hauptflüssigkeit aufgesprüht worden war, wonach 10 min lang im Granulator getrocknet wurde. Die resultierenden Körnchen wurden durch ein #48-Rundsieb (300 µm) und ein #100-Rundsieb (150 µm) gesiebt, um 2280 g Körnchen mit einem Kern bereitzustellen.

Hauptflüssigkeit:

Lansoprazol	1080 g
Magnesiumcarbonat	360 g
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose LH-32 (Hydroxypropoxygruppengehalt: 8,8 Gew.-%)	180 g
Hydroxypropylcellulose (SSL-Typ)	360 g
Gereinigtes Wasser	4608 g

(2) Herstellung von filmgrundierten Körnchen mit einem Kern

**[0187]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 1020 g der oben beschriebenen Körnchen mit Kern befüllt. Die Einström- lufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 85 °C bzw. etwa 40 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte Grundie- rungsflüssigkeit mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprührate von 15 g/min aufgesprüht. Das Sprühverfahren wurde beendet, als die angegebene Menge von 1980 g der Grundierungsflüssigkeit aufgesprüht worden war, wonach 10 min lang im Granulator getrocknet

wurde, um 1330,5 g filmgrundierte Körnchen mit einem Kern bereitzustellen.

Grundierungsflüssigkeit:

Hydroxypropylmethylcellulose (Typ 2910, Viskosität: 3 Centistokes)	120 g
Titanoxid (TiO <sub>2</sub> )	240 g
Sterilized Talc (Handelsname) [hergestellt von Matsumura Sangyo Co., Ltd. (Japan)]	240 g
Magnesiumcarbonat	120 g
Gereinigtes Wasser	2880 g

(3) Herstellung von Körnchen mit einer darmlöslichen Beschichtung und einem Kern

**[0188]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 460 g der oben beschriebenen filmgrundierten Körnchen mit Kern befüllt. Die Einströmlufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 80 °C bzw. etwa 41 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangential-sprühverfahren mit einer Sprühdrate von 13 g/min aufgesprüht. Das Sprühverfahren wurde beendet, als die angegebene Menge von 2250 g der darmlöslichen Beschichtungsflüssigkeit aufgesprüht worden war.

Darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit:

Eudragit L30-D55 <sup>®</sup>	2290 g
Eudragit NE30D <sup>®</sup>	253 g
Triethylcitrat	153 g
Glycerinmonostearat	20 g
Polysorbat 80	8 g
Titanoxid (TiO <sub>2</sub> )	53 g
Sterilized Talc (Handelsname) [hergestellt von Matsumura Sangyo Co., Ltd. (Japan)]	53 g
Gereinigtes Wasser	2420 g

(4) Herstellung von granulierten Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung und Mannitbeschichtung und einem Kern

**[0189]** Nach Schritt (3) wurde bei einer Einströmlufttemperatur und einer Temperatur der Ladung von 80 °C bzw. etwa 35 °C wurde eine zuvor hergestellte Beschichtungsflüssigkeit mit der folgenden Zusammensetzung nach dem Tangential-sprühverfahren mit einer Sprühdrate von 16 g/min unter Einsatz eines Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulators [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] aufgesprüht. Das Sprühverfahren wurde beendet, als die angegebene Menge von 824 g der darmlöslichen Beschichtungsflüssigkeit aufgesprüht worden war, wonach 10 min lang im Granulator getrocknet wurde. Die resultierenden Körnchen wurden durch ein #42-Rundsieb (355 µm) und ein #60-Rundsieb (250 µm) gesiebt, um 806 g Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung, Mannitbeschichtung und Kern bereitzustellen.

**[0190]** Der mittlere Teilchendurchmesser der erhaltenen Körnchen betrug 326,6 µm.

Beschichtungsflüssigkeit:

Mannit	320 g
Gereinigtes Wasser	2880 g

(5) Herstellung von Pulvergemischen

**[0191]** Zu 120 g der oben beschriebenen Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung und Mannitbeschichtung und einem Kern wurden 87,75 g Mannit, 8,5 g niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose LH-23 (Hydroxypropoxygruppengehalt: 5,8 Gew.-%), 4,5 g niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose LH-33 (Hydroxypropoxygruppengehalt: 5,8 Gew.-%), 19,5 g kristalline Cellulose [CEOLUS KG-801 (Handelsname), hergestellt von Asahi Chemical Co., Ltd. (Japan)], 6,5 g Crospovidon, 1,3 g Citronensäureanhydrid, 1,3 g Aspartam und 0,65 g Magnesiumstearat zugesetzt, was in einem Beutel vermischt wurde, um ein Pulvergemisch zu erhalten.

## (6) Herstellung von im Mund zerfallenden Tabletten

**[0192]** 250,0 g des oben beschriebenen Pulvergemischs wurden unter Einsatz des Autograph (Handelsname; Kompressionskraftmessgerät) mit einer Stanze (15 R) mit 11 mm Durchmesser bei einem Druck von 1,5 t/cm<sup>2</sup> tablettiert, um Tabletten bereitzustellen, die jeweils 500 mg wogen.

**[0193]** Die Härte und die Zerfallszeit im Mund jeder so erhaltenen Tablette betragen 3,9 kg bzw. 20,5 s.

**[0194]** Der Restanteil der erhaltenen Tablette nach dem Säurebeständigkeitstest betrug 97 %.

## Beispiel 5

## (1) Herstellung von feinen Körnchen mit einem Kern

**[0195]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 900 g Nonpareil 105 (Handelsname) (Teilchendurchmesser 100 bis 200 µm) befüllt. Die Einström-  
lufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 65 °C bzw. etwa 30 °C festgelegt, und das Nonpareil wurde durch Aufsprühen einer zuvor hergestellten Hauptflüssigkeit mit folgender Zusammensetzung nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprühdrate von 22 g/min beschichtet. Das Sprühverfahren wurde beendet, als die angegebene Menge von 5661 g der Hauptflüssigkeit aufgesprüht worden war, wonach 8 min lang im Granulator getrocknet wurde. Die resultierenden Körnchen wurden durch ein #42-Rundsieb (350 µm) und ein #100-Rundsieb (150 µm) gesiebt, um 2074 g Körnchen mit einem Kern bereitzustellen.

## Hauptflüssigkeit:

Lansoprazol	1080 g
Magnesiumcarbonat	360 g
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose LH-32 (Hydroxypropoxygruppengehalt: 8,8 Gew.-%)	180 g
Hydroxypropylcellulose (SSL-Typ)	360 g
Gereinigtes Wasser	4680 g

## (2) Herstellung von filmgrundierten Körnchen mit einem Kern

**[0196]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 2074 g der oben beschriebenen Körnchen mit Kern befüllt. Die Einström-  
lufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 78 °C bzw. etwa 40 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte Grundierungsflüssigkeit mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprühdrate von 22 g/min aufgesprüht. Das Sprühverfahren wurde beendet, als die angegebene Menge von 1980 g der Grundierungsflüssigkeit aufgesprüht worden war, wonach 9 min lang im Granulator getrocknet wurde. Die resultierenden Körnchen wurden durch ein #42-Rundsieb (350 µm) und ein #100-Rundsieb (150 µm) gesiebt, um 2555 g filmgrundierte Körnchen mit einem Kern bereitzustellen.

## Grundierungsflüssigkeit:

Hydroxypropylmethylcellulose (Typ 2910, Viskosität: 3 Centistokes)	252 g
Titanoxid (TiO <sub>2</sub> )	108 g
Sterilized Talc (Handelsname) [hergestellt von Matsumura Sangyo Co., Ltd. (Japan)]	108 g
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose LH-32 (Hydroxypropoxygruppengehalt: 8,8 Gew.-%)	180 g
Mannit	252 g
Gereinigtes Wasser	3600 g

## (3) Herstellung von Körnchen mit einer darmlöslichen Beschichtung und einem Kern

**[0197]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 1320 g der oben beschriebenen filmgrundierten Körnchen mit Kern befüllt. Die Einström-  
lufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 78 °C bzw. etwa 40 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprühdrate von 22 g/min aufgesprüht. Das Sprühverfahren wurde beendet, als die angegebene Menge von 1980 g der darmlöslichen Beschichtungsflüssigkeit aufgesprüht worden war, wonach 9 min lang im Granulator getrocknet wurde. Die resultierenden Körnchen wurden durch ein #42-Rundsieb (350 µm) und ein #100-Rundsieb (150 µm) gesiebt, um 2555 g darmlöslich beschichtete Körnchen mit einem Kern bereitzustellen.

peratur und die Temperatur der Ladung wurden auf 80 °C bzw. etwa 42 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit (A) mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprührate von 22 g/min aufgesprüht. Es war die angegebene Menge von 1638 g der darmlöslichen Beschichtungsflüssigkeit aufgesprüht worden.

Darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit (A):

Eudragit L30-D55®	1219,2 g
Eudragit NE30D®	134,4 g
Polyethylenglykol 6000	40,8 g
Glycerinmonostearat	24,0 g
Polysorbat 80	7,2 g
Eisenoxid	0,24 g
Eisenoxid (gelb)	0,24 g
Citronensäureanhydrid	0,48 g
Gereinigtes Wasser	1693 g

**[0198]** Danach wurden die Einströmlufttemperatur und die Temperatur der Ladung auf 76 °C bzw. etwa 42 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit (B) mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprührate von 22 g/min aufgesprüht. Es war die angegebene Menge von 6552 g der darmlöslichen Beschichtungsflüssigkeit aufgesprüht worden.

Darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit (B):

Eudragit L30-D55®	4032 g
Eudragit NE30D®	447,8 g
Triethylcitrat	269,3 g
Glycerinmonostearat	86,4 g
Polysorbat 80	25,9 g
Eisenoxid	0,86 g
Eisenoxid (gelb)	0,86 g
Citronensäureanhydrid	0,72 g
Gereinigtes Wasser	2624 g

**[0199]** Danach wurden die Einströmlufttemperatur und die Temperatur der Ladung auf 80 °C bzw. etwa 42 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit (A) mit der oben angeführten Zusammensetzung wurde nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprührate von 22 g/min aufgesprüht. Es war die angegebene Menge von 819 g der darmlöslichen Beschichtungsflüssigkeit aufgesprüht worden.

- (4) Herstellung von granulierten Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung, Mannitbeschichtung und einem Kern

**[0200]** Nach Schritt (3) wurde bei einer Einströmlufttemperatur und einer Temperatur der Ladung von 85 °C bzw. etwa 35 °C wurde eine zuvor hergestellte Beschichtungsflüssigkeit mit der folgenden Zusammensetzung nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprührate von 22 g/min unter Einsatz eines Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulators [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] aufgesprüht. Das Sprühverfahren wurde beendet, als die angegebene Menge von 882 g der Beschichtungsflüssigkeit aufgesprüht worden war, wonach 10 min lang im Granulator getrocknet wurde. Die resultierenden Körnchen wurden durch ein #35-Rundsieb (420 µm) und ein #60-Rundsieb (250 µm) gesiebt, um 1964 g Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung, Mannitbeschichtung und Kern bereitzustellen.

**[0201]** Der mittlere Teilchendurchmesser der erhaltenen Körnchen betrug 333,7 µm.

Beschichtungsflüssigkeit:

Mannit	180 g
Gereinigtes Wasser	1080 g

- (5) Herstellung von Pulvergemischen

**[0202]** Zu 270 g der oben beschriebenen Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung, Mannitbeschichtung und

einem Kern wurden 204,0 g Mannit, 30 g niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose LH-23 (Hydroxypropoxygruppengehalt: 5,8 Gew.-%), 30 g kristalline Cellulose [CEOLUS KG-801 (Handelsname), hergestellt von Asahi Chemical Co., Ltd. (Japan)], 15 g Crospovidon, 3 g Citronensäureanhydrid, 9 g Aspartam, 6 g Magnesiumstearat und 3 g "Geschmacksstoff [STRAWBERRY DURAROME (Handelsname), hergestellt von Nihon Film-nich Co., Ltd. (Japan)] zugesetzt, was in einem Beutel vermischt wurde, um ein Pulvergemisch zu erhalten.

#### (6) Herstellung von im Mund zerfallenden Tabletten

**[0203]** 570 g des oben beschriebenen Pulvergemischs wurden unter Einsatz des Autograph (Handelsname; Kompressionskraftmessgerät) mit einer Stanze mit abgekantetem Rand, mit 13 mm Durchmesser, bei einem Druck von 1,5 t/cm<sup>2</sup> tablettiert, um Tabletten bereitzustellen, die jeweils 570 mg wogen.

**[0204]** Die Härte und die Zerfallszeit im Mund jeder so erhaltenen Tablette betragen 2,6 kg bzw. 20 s.

**[0205]** Die Säurebeständigkeit der erhaltenen Tabletten betrug 3,5 %.

#### Beispiel 6

##### (1) Herstellung von feinen Körnchen mit einem Kern

**[0206]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 750 g Nonpareil 105 (Handelsname) (Teilchendurchmesser 100 bis 200 µm) befüllt. Die Einström-lufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 65 °C bzw. etwa 30 °C festgelegt, und das Nonpareil wurde durch Aufsprühen einer zuvor hergestellten Hauptflüssigkeit mit folgender Zusammensetzung nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprührate von 22 g/min beschichtet. Das Sprühverfahren wurde beendet, als die angegebene Menge von 4717,5 g der Hauptflüssigkeit aufgesprüht worden war, wonach 8 min lang im Granulator getrocknet wurde. Die resultierenden Körnchen wurden durch ein #42-Rundsieb (350 µm) und ein #100-Rundsieb (150 µm) gesiebt, um 1811 g Körnchen mit einem Kern bereitzustellen.

##### Hauptflüssigkeit:

Lansoprazol	900 g
Magnesiumcarbonat	300 g
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose LH-32 (Hydroxypropoxygruppengehalt: 8,8 Gew.-%)	150 g
Hydroxypropylcellulose (SSL-Typ)	300 g
Gereinigtes Wasser	3900 g

##### (2) Herstellung von filmgrundierten Körnchen mit einem Kern

**[0207]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 1811 g der oben beschriebenen Körnchen mit Kern befüllt. Die Einströmlufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 78 °C bzw. etwa 38 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte Grundierungsflüssigkeit mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprührate von 22 g/min aufgesprüht. Das Sprühverfahren wurde beendet, als die angegebene Menge von 5274 g der Grundierungsflüssigkeit aufgesprüht worden war, wonach 9 min lang im Granulator getrocknet wurde. Die resultierenden Körnchen wurden durch ein #42-Rundsieb (350 µm) und ein #100-Rundsieb (150 µm) gesiebt, um 2628 g filmgrundierte Körnchen mit einem Kern bereitzustellen.

##### Grundierungsflüssigkeit:

Hydroxypropylmethylcellulose (Typ 2910, Viskosität: 3 Centistokes)	378 g
Titanoxid (TiO <sub>2</sub> )	162 g
Sterilized Talc (Handelsname) [hergestellt von Matsumura Sangyo Co., Ltd. (Japan)]	162 g
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose LH-32 (Hydroxypropoxygehalt: 8,8 Gew.-%)	270 g
Mannit	378 g
Gereinigtes Wasser	5400 g

## (3) Herstellung von Körnchen mit einer darmlöslichen Beschichtung und einem Kern

**[0208]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 1560 g der oben beschriebenen filmgründierten Körnchen mit Kern befüllt. Die Einströmlufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 70 °C bzw. etwa 40 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit (A) mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprühdrate von 19 g/min aufgesprüht. Es war die angegebene Menge von 6048 g der darmlöslichen Beschichtungsflüssigkeit aufgesprüht worden.

## Darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit (A):

Eudragit L30-D55®	4032 g
Eudragit NE30D®	447,8 g
Polyethylenglykol 6000	269,3 g
Glycerinmonostearat	86,4 g
Polysorbat 80	25,9 g
Eisenoxid	0,86 g
Eisenoxid (gelb)	0,86 g
Citronensäureanhydrid	0,72 g
Gereinigtes Wasser	2624 g

**[0209]** Danach wurden die Einströmlufttemperatur und die Temperatur der Ladung auf 72 °C bzw. etwa 42 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit (B) mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprühdrate von 19 g/min aufgesprüht. Es war die angegebene Menge von 819 g der darmlöslichen Beschichtungsflüssigkeit aufgesprüht worden.

## Darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit (B):

Eudragit L30-D55®	609,6 g
Eudragit NE30D®	68,0 g
Glycerinmonostearat	12,0 g
Polysorbat 80	3,6 g
Eisenoxid	0,12 g
Eisenoxid (gelb)	0,12 g
Citronensäureanhydrid	0,24 g
Gereinigtes Wasser	846,7 g

## (4) Herstellung von granulierten Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung, Mannitbeschichtung und einem Kern

**[0210]** Nach Schritt (3) wurde bei einer Einströmlufttemperatur und einer Temperatur der Ladung von 65 °C bzw. etwa 38 °C eine zuvor hergestellte Beschichtungsflüssigkeit mit der folgenden Zusammensetzung nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprühdrate von 19 g/min unter Einsatz eines Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulators [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] aufgesprüht. Das Sprühverfahren wurde beendet, als die angegebene Menge von 882 g der Beschichtungsflüssigkeit aufgesprüht worden war, wonach 17 min lang im Granulator getrocknet wurde. Die resultierenden Körnchen wurden durch ein #35-Rundsieb (420 µm) und ein #60-Rundsieb (250 µm) gesiebt, um 2825 g Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung, Mannitbeschichtung und Kern bereitzustellen.

**[0211]** Der mittlere Teilchendurchmesser der erhaltenen Körnchen betrug 330,5 µm.

## Beschichtungsflüssigkeit:

Mannit	180 g
Gereinigtes Wasser	1080 g

## (5) Herstellung von Pulvergemischen

**[0212]** Zu 270 g der oben beschriebenen Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung, Mannitbeschichtung und einem Kern wurden 204,0 g Mannit, 30 g niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose LH-33 (Hydroxypropo-

xygruppengehalt: 5,8 Gew.-%), 30 g kristalline Cellulose [CEOLUS KG-801 (Handelsname), hergestellt von Asahi Chemical Co., Ltd. (Japan)], 15 g Crospovidon, 3 g Citronensäureanhydrid, 9 g Aspartam, 6 g Magnesiumstearat und 3 g Geschmacksstoff [STRAWBERRY DURAROME (Handelsname), hergestellt von Nihon Film-enich Co., Ltd. (Japan)] zugesetzt, was in einem Beutel vermischt wurde, um ein Pulvergemisch zu erhalten.

#### (6) Herstellung von im Mund zerfallenden Tabletten

**[0213]** 570 g des oben beschriebenen Pulvergemischs wurden unter Einsatz des Autograph (Handelsname; Kompressionskraftmessgerät) mit einer Stanze mit abgekantetem Rand, mit 13 mm Durchmesser, bei einem Druck von 1,5 t/cm<sup>2</sup> tablettiert, um Tabletten bereitzustellen, die jeweils 570 mg wogen.

**[0214]** Die Härte und die Zerfallszeit im Mund jeder so erhaltenen Tablette betragen 3,1 kg bzw. 22 s.

**[0215]** Die Säurebeständigkeit der erhaltenen Tabletten betrug 2,5 %.

#### Beispiel 7

#### (1) Herstellung von feinen Körnchen mit einem Kern

**[0216]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 750 g Nonpareil 105 (Handelsname) (Teilchendurchmesser 100 bis 200 µm) befüllt. Die Einström-lufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 75 °C bzw. etwa 30 °C festgelegt, und das Nonpareil wurde durch Aufsprühen einer zuvor hergestellten Hauptflüssigkeit mit folgender Zusammensetzung nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprühdrate von 20 g/min beschichtet. Das Sprühverfahren wurde beendet, als die angegebene Menge von 4717,5 g der Hauptflüssigkeit aufgesprüht worden war, wonach 10 min lang im Granulator getrocknet wurde, um 1842 g Körnchen mit einem Kern bereitzustellen.

#### Hauptflüssigkeit:

Lansoprazol	900 g
Magnesiumcarbonat	300 g
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose LH-32 (Hydroxypropoxygruppengehalt: 8,8 Gew.-%)	150 g
Hydroxypropylcellulose (SSL-Typ)	300 g
Gereinigtes Wasser	3900 g

#### (2) Herstellung von filmgrundierten Körnchen mit einem Kern

**[0217]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 1842 g der oben beschriebenen Körnchen mit Kern befüllt. Die Einström-lufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 74 °C bzw. etwa 38 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte Grundie-rungsflüssigkeit mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprühdrate von 19 g/min aufgesprüht. Das Sprühverfahren wurde beendet, als die angegebene Menge von 5365 g der Grundierungsflüssigkeit aufgesprüht worden war, wonach 9 min lang im Granulator getrocknet wurde. Die resultierenden Körnchen wurden durch ein #42-Rundsieb (350 µm) und ein #100-Rundsieb (150 µm) gesiebt, um 2770 g filmgrundierte Körnchen mit einem Kern bereitzustellen.

#### Grundierungsflüssigkeit:

Hydroxypropylmethylcellulose (Typ 2910, Viskosität: 3 Centistokes)	378 g
Titanoxid (TiO <sub>2</sub> )	162 g
Sterilized Talc (Handelsname) [hergestellt von Matsumura Sangyo Co., Ltd. (Japan)]	162 g
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose LH-32 (Hydroxypropoxygehalt: 8,8 Gew.-%)	270 g
Mannit	378 g
Gereinigtes Wasser	5400 g

## (3) Herstellung von Körnchen mit einer darmlöslichen Beschichtung und einem Kern

**[0218]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 1300 g der oben beschriebenen filmgrundierten Körnchen mit Kern befüllt. Die Einströmlufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 78 °C bzw. etwa 39 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit (A) mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprühdrate von 21 g/min aufgesprüht. Das Sprühverfahren wurde beendet, als die angegebene Menge von 5040 g der darmlöslichen Flüssigkeit aufgesprüht worden war, wonach 16 min lang im Granulator getrocknet wurde. Die resultierenden Körnchen wurden durch ein #35-Rundsieb (420 µm) und ein #60-Rundsieb (250 µm) gesiebt, um 2453 g filmgrundierte Körnchen mit einem Kern bereitzustellen.

## Darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit (A):

Eudragit L30-D55®	4032 g
Eudragit NE30D®	447,8 g
Polyethylenglykol 6000	269,3 g
Glycerinmonostearat	86,4 g
Polysorbat 80	25,9 g
Eisenoxid	0,86 g
Eisenoxid (gelb)	0,86 g
Citronensäureanhydrid	0,72 g
Gereinigtes Wasser	2624 g

**[0219]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 1000 g der oben beschriebenen Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung und Kern befüllt. Die Einströmlufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 80 °C bzw. etwa 38 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit (B) mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprühdrate von 19 g/min aufgesprüht. Es war angegebene Menge von 273 g der darmlöslichen Beschichtung aufgesprüht worden.

## Darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit (B):

Eudragit L30-D55®	610,4 g
Eudragit NE30D®	68,0 g
Polyethylenglykol 6000	20,4 g
Glycerinmonostearat	12,0 g
Polysorbat 80	3,6 g
Eisenoxid	0,12 g
Eisenoxid (gelb)	0,12 g
Citronensäureanhydrid	0,24 g
Gereinigtes Wasser	845,12 g

## (4) Herstellung von granulierten Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung, Mannitbeschichtung und einem Kern

**[0220]** Nach Schritt (3) wurde bei einer Einströmlufttemperatur und einer Temperatur der Ladung von 75 °C bzw. etwa 35 °C eine zuvor hergestellte Beschichtungsflüssigkeit mit der folgenden Zusammensetzung nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprühdrate von 20 g/min unter Einsatz eines Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulators [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] aufgesprüht. Das Sprühverfahren wurde beendet, als die angegebene Menge von 294 g der Beschichtungsflüssigkeit aufgesprüht worden war, wonach 10 min lang im Granulator getrocknet wurde. Die resultierenden Körnchen wurden durch ein #35-Rundsieb (420 µm) und ein #60-Rundsieb (250 µm) gesiebt, um 1061 g Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung, Mannitbeschichtung und Kern bereitzustellen.

**[0221]** Der mittlere Teilchendurchmesser der erhaltenen Körnchen betrug 307,1 µm.

## Beschichtungsflüssigkeit:

Mannit	120 g
Gereinigtes Wasser	720 g

## (5) Herstellung von Pulvergemischen

**[0222]** Zu 270 g der oben beschriebenen Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung, Mannitbeschichtung und einem Kern wurden 207 g Mannit, 30 g niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose LH-33 (Hydroxypropoxygruppengehalt: 5,8 Gew.-%), 30 g kristalline Cellulose [CEOLUS KG-801 (Handelsname), hergestellt von Asahi Chemical Co., Ltd. (Japan)], 15 g Crospovidon, 3 g Citronensäureanhydrid, 9 g Aspartam, 6 g Magnesiumstearat und 3 g Geschmacksstoff [STRAWBERRY DURAROME (Handelsname), hergestellt von Nihon Filmernich Co., Ltd. (Japan)] zugesetzt, was in einem Beutel vermischt wurde, um ein Pulvergemisch zu erhalten.

## (6) Herstellung von im Mund zerfallenden Tabletten

**[0223]** 570 g des oben beschriebenen Pulvergemischs wurden unter Einsatz des Autograph (Handelsname; Kompressionskraftmessgerät) mit einer Stanze mit abgekantetem Rand, mit 13 mm Durchmesser, bei einem Druck von 1,5 t/cm<sup>2</sup> tablettiert, um Tabletten bereitzustellen, die jeweils 570 mg wogen.

**[0224]** Die Härte und die Zerfallszeit im Mund jeder so erhaltenen Tablette betragen 3,2 kg bzw. 24 s.

## Beispiel 8

## (1) Herstellung von feinen Körnchen mit einem Kern

**[0225]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 900 g Nonpareil 105 (Handelsname) (Teilchendurchmesser 100 bis 200 µm) befüllt. Die Einström-  
lufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 71 °C bei 78 °C bzw. etwa 31 °C festgelegt, und das Nonpareil wurde durch das Aufsprühen einer zuvor hergestellten Hauptflüssigkeit mit folgender Zusammensetzung nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprührate von 21 g/min beschichtet. Das Sprühverfahren wurde beendet, als die angegebene Menge von 5550 g der Hauptflüssigkeit aufgesprüht worden war, wonach 21 min lang im Granulator getrocknet wurde. Die resultierenden Körnchen wurden durch ein #42-Rundsieb (350 µm) und ein #100-Rundsieb (150 µm) gesiebt, um 1723 g Körnchen mit einem Kern bereitzustellen.

## Hauptflüssigkeit:

Lansoprazol	1080 g
Magnesiumcarbonat	360 g
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose LH-32 (Hydroxypropoxygruppengehalt: 8,8 Gew.-%)	180 g
Hydroxypropylcellulose (SSL-Typ)	360 g
Gereinigtes Wasser	4680 g

## (2) Herstellung von filmgrundierten Körnchen mit einem Kern

**[0226]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 2074 g der oben beschriebenen Körnchen mit Kern befüllt. Die Einström-  
lufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 77 °C bzw. etwa 41 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte Grundierungsflüssigkeit mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprührate von 21 g/min aufgesprüht. Das Sprühverfahren wurde beendet, als die angegebene Menge von 2787 g der Grundierungsflüssigkeit aufgesprüht worden war, wonach 13 min lang im Granulator getrocknet wurde. Die resultierenden Körnchen wurden durch ein #42-Rundsieb (350 µm) und ein #100-Rundsieb (150 µm) gesiebt, um 1958 g filmgrundierte Körnchen mit einem Kern bereitzustellen.

## Grundierungsflüssigkeit:

Hydroxypropylmethylcellulose (Typ 2910, Viskosität: 3 Centistokes)	252 g
Titanoxid (TiO <sub>2</sub> )	108 g
Sterilized Talc (Handelsname) [hergestellt von Matsumura Sangyo Co., Ltd. (Japan)]	108 g
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose LH-32 (Hydroxypropoxygehalt: 8,8 Gew.-%)	180 g
Mannit	252 g
Gereinigtes Wasser	3600 g

## (3) Herstellung von Körnchen mit einer darmlöslichen Beschichtung und einem Kern

**[0227]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 1100 g der oben beschriebenen filmgründierten Körnchen mit Kern befüllt. Die Einströmlufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 80 °C bzw. etwa 41 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit (A) mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprühdrate von 22 g/min aufgesprüht. Es war die angegebene Menge von 1365 g der darmlöslichen Beschichtungsflüssigkeit aufgesprüht worden.

## Darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit (A):

Eudragit L30-D55®	1017,3 g
Eudragit NE30D®	113,3 g
Polyethylenglykol 6000	34,0 g
Glycerinmonostearat	20,0 g
Polysorbat 80	6,0 g
Eisenoxid	0,2 g
Eisenoxid (gelb)	0,2 g
Citronensäureanhydrid	0,4 g
Gereinigtes Wasser	1410,8 g

**[0228]** Danach wurden die Einströmlufttemperatur und die Temperatur der Ladung auf 76 °C bzw. etwa 41 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit (B) mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprühdrate von 22 g/min aufgesprüht. Es war die angegebene Menge von 5040 g der darmlöslichen Beschichtungsflüssigkeit aufgesprüht worden.

## Darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit (B):

Eudragit L30-D55®	3360 g
Eudragit NE30D®	373,2 g
Triethylcitrat	224,4 g
Glycerinmonostearat	72,0 g
Polysorbat 80	21,6 g
Eisenoxid	0,72 g
Eisenoxid (gelb)	0,72 g
Citronensäureanhydrid	0,6 g
Gereinigtes Wasser	1706,8 g

**[0229]** Danach wurden die Einströmlufttemperatur und die Temperatur der Ladung auf 80 °C bzw. etwa 42 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit (A) mit der oben angeführten Zusammensetzung wurde nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprühdrate von 21 g/min aufgesprüht. Es war die angegebene Menge von 682,5 g der darmlöslichen Beschichtungsflüssigkeit aufgesprüht worden.

## (4) Herstellung von granulierten Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung, Mannitbeschichtung und einem Kern

**[0230]** Nach Schritt (3) wurde bei einer Einströmlufttemperatur und einer Temperatur der Ladung von 80 °C

bzw. etwa 36 °C eine zuvor hergestellte Beschichtungsflüssigkeit mit der folgenden Zusammensetzung nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprühdrate von 22 g/min unter Einsatz eines Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulators [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] aufgesprüht. Das Sprühverfahren wurde beendet, als die angegebene Menge von 735 g der Beschichtungsflüssigkeit aufgesprüht worden war, wonach 10 min lang im Granulator getrocknet wurde. Die resultierenden Körnchen wurden durch ein #35-Rundsieb (420 µm) und ein #60-Rundsieb (250 µm) gesiebt, um 2319,5 g Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung, Mannitbeschichtung und Kern bereitzustellen.

**[0231]** Der mittlere Teilchendurchmesser der erhaltenen Körnchen betrug 392,7 µm.

Beschichtungsflüssigkeit:

Mannit	100 g
Gereinigtes Wasser	600 g

(5) Herstellung von Pulvergemischen

**[0232]** Zu 270 g der oben beschriebenen Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung, Mannitbeschichtung und einem Kern wurden 204,0 g Mannit, 30 g niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose LH-33 (Hydroxypropoxygruppengehalt: 5,8 Gew.-%), 30 g kristalline Cellulose [CEOLUS KG-801 (Handelsname), hergestellt von Asahi Chemical Co., Ltd. (Japan)], 15 g Crospovidon, 3 g Citronensäureanhydrid, 9 g Aspartam, 6 g Magnesiumstearat und 3 g Geschmacksstoff [STRAWBERRY DURAROME (Handelsname), hergestellt von Nihon Film-nich Co., Ltd. (Japan)] zugesetzt, was in einem Beutel vermischt wurde, um ein Pulvergemisch zu erhalten.

(6) Herstellung von im Mund zerfallenden Tabletten

**[0233]** 570 g des oben beschriebenen Pulvergemischs wurden unter Einsatz des Autograph (Handelsname; Kompressionskraftmessgerät) mit einer Stanze mit abgekantetem Rand, mit 12 mm Durchmesser, bei einem Druck von 1,5 t/cm<sup>2</sup> tablettiert, um Tabletten bereitzustellen, die jeweils 570 mg wogen.

**[0234]** Die Härte und die Zerfallszeit im Mund jeder so erhaltenen Tablette betragen 3,7 kg bzw. 35 s.

**[0235]** Die Säurebeständigkeit der erhaltenen Tabletten betrug 3,4 %.

Beispiel 9

(1) Herstellung von feinen Körnchen mit einem Kern

**[0236]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 300 g Nonpareil 105 (Handelsname) (Teilchendurchmesser 100 bis 200 µm) befüllt. Die Einström-lufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 85 °C bzw. etwa 28 °C festgelegt, und das Nonpareil wurde durch Aufsprühen einer zuvor hergestellten Hauptflüssigkeit mit folgender Zusammensetzung nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer Sprühdrate von 20 g/min beschichtet. Das Sprühverfahren wurde beendet, als die angegebene Menge von 5550 g der Hauptflüssigkeit aufgesprüht worden war, wonach 7 min lang im Granulator getrocknet wurde. Die resultierenden Körnchen wurden durch ein #48-Rundsieb (300 µm) und ein #100-Rundsieb (150 µm) gesiebt, um 757 g Körnchen mit einem Kern bereitzustellen.

Hauptflüssigkeit:

Lansoprazol	300 g
Magnesiumcarbonat	100 g
L-HPC	50 g
HPC (SSL-Typ)	100 g
Wasser	1650 g

(2) Herstellung von filmgrundierten Körnchen mit einem Kern

**[0237]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 680 g der oben beschriebenen Körnchen mit Kern befüllt. Die Einström-lufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 70 °C bzw. etwa 36 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte Grundie-rungsflüssigkeit mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangentialsprühverfahren mit einer

Sprührate von 10 g/min aufgesprüht, um 672 g filmgrundierte Körnchen mit einem Kern bereitzustellen.

Grundierungsflüssigkeit:

HPMC (Typ 2910, Viskosität: 3 Centistokes)	32 g
Talk	8 g
Wasser	760 g

(3) Herstellung von Körnchen mit einer darmlöslichen Beschichtung und einem Kern

**[0238]** Ein Zentrifugen-Fließbett-Beschichtungsgranulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), MP-10 (Typ 2)] wurde mit 450 g der oben beschriebenen filmgrundierten Körnchen mit Kern befüllt. Die Einströmlufttemperatur und die Temperatur der Ladung wurden auf 65 °C bzw. etwa 36 °C festgelegt, und eine zuvor hergestellte darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit mit der folgenden Zusammensetzung wurde nach dem Tangential-sprühverfahren mit einer Sprührate von 17 g/min aufgesprüht. Das beschichtete Pulver wurde 16 h lang in Vakuum bei 40 °C getrocknet und durch ein #42-Rundsieb (355 µm) und ein #80-Rundsieb (177 µm) gesiebt, um 950 g Körnchen mit darmlöslicher Beschichtung und Kern bereitzustellen.

**[0239]** Der mittlere Teilchendurchmesser der erhaltenen Körnchen betrug 285,4 µm.

Darmlösliche Beschichtungsflüssigkeit:

Eudragit L30-D55®	1078,3 g
Eudragit NE30D®	138,5 g
Triethylcitrat	46,0 g
Glycerinmonostearat	16,5 g
Talk	16,0 g
Polysorbat 80	9,0 g
Eisenoxid	0,5 g
Wasser	2038,5 g

Sieb	Gewichtsanteil
#18 (850 µm) aufgefangen	0 %
#30 (500 µm) aufgefangen	0 %
#200 (75 µm) aufgefangen	100 %
#200 (75 µm) durchgegangen	0 %

(4) Herstellung von granulierten Pulvern

**[0240]** Ein Fließbett-Granulator [hergestellt von Powrex Corp. (Japan), LAB-1] wurde mit 1321,2 g Erythrit [hergestellt von Nikken Chemical Co., Ltd. (Japan)], 360,0 g niedrig substituierter Hydroxypropylcellulose LH-32 [Hydroxypropoxygruppengehalt: 8,8 %, hergestellt von Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Japan)], 18,0 g Citronensäureanhydrid und 1,8 g Aspartam befüllt, und Granulierung erfolgte während eine Lösung, die durch Lösen von 3,6 g Polyethylenglykol (PEG-6000) in 896,4 ml gereinigtem Wasser hergestellt worden war, aufgesprüht wurde. Die Körnchen wurden dann getrocknet, um granuliertes Pulver bereitzustellen. Zu den granulierten Pulvern wurden 90,0 g Crospovidon und 5,4 g Magnesiumstearat zugesetzt, was dann in einem Beutel vermischt wurde, um ein Pulvergemisch zu erhalten.

(5) Herstellung von im Mund zerfallenden Tabletten

**[0241]** 200,0 g der oben genannten Pulver mit darmlöslicher Beschichtung und 300,0 g des oben beschriebenen Pulvergemischs wurden unter Einsatz des Autograph (Handelsname; Kompressionskraftmessgerät) mit einer Stanze mit abgekantetem Rand, 11 mm Durchmesser, bei einem Druck von 1,0 t/cm<sup>2</sup> tablettiert, um Tabletten bereitzustellen, die jeweils 500 mg wogen.

**[0242]** Die Härte, die Zerfallszeit im Mund und der Restanteil nach dem Säurebeständigkeitstest jeder so er-

haltenen Tablette betragen 4,2 kg, 27 s bzw. 96,3 %.

#### GEWERBLICHE ANWENDBARKEIT

**[0243]** Die im Mund zerfallende Tablette der vorliegenden Erfindung weist verbesserte Zersetzbarkeit und Löslichkeit auf, so dass sie für die Behandlung oder Prävention von verschiedenen Erkrankungen als im Mund zerfallende Tablette, die älteren Patienten oder Kindern leicht ohne Wasser verabreicht werden kann, eingesetzt werden kann. Da die im Mund zerfallende Tablette der vorliegenden Erfindung feine Körnchen umfasst, die einen solchen mittleren Teilchendurchmesser und eine darmlösliche Beschichtung aufweisen, kann sie leicht ohne Unannehmlichkeiten bei der Verabreichung verabreicht werden und weist verbesserte Säurebeständigkeit auf.

**[0244]** Außerdem weist die im Mund zerfallende Tablette der vorliegenden Erfindung, da sie geeignete Festigkeit aufweist, um bei den Herstellungsverfahren oder beim Vertrieb nicht nennenswert Schaden zu nehmen, verbesserte Stabilität für Langzeitlagerung auf und ist leicht zu verabreichen.

**[0245]** Da die feinen Körnchen der vorliegenden Erfindung außerdem dadurch gekennzeichnet sind, dass sie die säurelabile, physiologisch aktive Substanz stabil beibehalten, einen hohen Gehalt der physiologischen Substanz umfassen, klein sind und hohe Stabilität aufweisen, können sie für die Herstellung von verschiedenen kompakten pharmazeutischen Präparaten, wie z.B. Tabletten, Kapseln, Suspensionen etc., eingesetzt werden. Solche Präparate können leicht verabreicht werden. Zusätzlich dazu weisen die feinen Körnchen der vorliegenden Erfindung verbesserte Säurebeständigkeit nach dem Pressen auf.

#### Patentansprüche

1. Im Mund zerfallende Tablette, umfassend (i) feine Körnchen mit einem mittleren Teilchendurchmesser von 400 µm oder weniger, wobei die feinen Körnchen eine Zusammensetzung umfassen, die mit einer darmlöslichen Beschichtung überzogen ist, wobei die Zusammensetzung 10 Gew.-% oder mehr einer Benzimidazolverbindung oder eines Salzes davon aufweist, sowie (ii) ein Additiv, das einen wasserlöslichen Zuckeralkohol umfasst, wobei die darmlösliche Beschichtung ein wässrig-darmlösliches Polymermittel und ein Retardmittel umfasst.

2. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 1, worin der mittlere Teilchendurchmesser der feinen Teilchen 300 bis 400 µm beträgt.

3. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 1, worin die feinen Teilchen weiters ein basisches anorganisches Salz umfassen.

4. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 1, worin die mit einer darmlöslichen Beschichtung überzogene Zusammensetzung weiters mit einer Beschichtung überzogen ist, die einen wasserlöslichen Zuckeralkohol umfasst.

5. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 1, worin das Additiv (i) kristalline Cellulose und/oder (ii) niedersubstituierte Hydroxypropylcellulose umfasst.

6. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 1, worin der Teilchendurchmesser der feinen Körnchen praktisch 425 µm oder weniger beträgt.

7. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 1, worin der Teilchendurchmesser der feinen Körnchen praktisch 400 µm oder weniger beträgt.

8. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 1, worin die Benzimidazolverbindung Lansoprazol ist.

9. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 3, worin das basische organische Salz ein Salz von Magnesium und/oder ein Salz von Calcium ist.

10. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 1, worin die Zusammensetzung einen Kern umfasst, der mit einer Benzimidazolverbindung und einem basischen anorganischen Salz überzogen ist, wobei der Kern kristalline Cellulose und Lactose umfasst.

11. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 1, worin der Kern 50 Gew.-% oder mehr an Lactose umfasst.
12. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 1, worin der Kern 40 bis 50 Gew.-% kristalline Cellulose und 50 bis 60 Gew.-% Lactose umfasst.
13. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 1, worin die Zusammensetzung 20 Gew.-% oder mehr einer säurelabilen, physiologisch aktiven Substanz umfasst.
14. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 1, worin die Zusammensetzung 20 bis 50 Gew.-% einer säurelabilen, physiologisch aktiven Substanz umfasst.
15. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 1, worin die feinen Körnchen nach einem Wirbelschicht-Granulierverfahren hergestellt sind.
16. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 1, worin das wässrig-darmlösliche Polymermittel ein Methacrylatcopolymer ist.
17. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 1, worin das Retardmittel ein Methacrylatcopolymer ist.
18. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 1, worin das Retardmittel, bezogen auf 100 Gew.-% des wässrig-darmlöslichen Polymermittels, in einer Menge von 5 bis 15 Gew.-% enthalten ist.
19. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 1, worin der wasserlösliche Zuckeralkohol Erythrit ist.
20. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 1, worin der wasserlösliche Zuckeralkohol Mannit ist.
21. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 4, worin der wasserlösliche Zuckeralkohol, bezogen auf 100 Gew.-% der im Mund zerfallenden Tablette mit Ausnahme der feinen Körnchen, in einer Menge von 5 bis 97 Gew.-% enthalten ist.
22. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 1, worin die kristalline Cellulose, bezogen auf 100 Gew.-% der Tablette mit Ausnahme der feinen Körnchen, in einer Menge von 3 bis 50 Gew.-% enthalten ist.
23. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 5, worin der Gehalt an Hydroxypropylgruppen in der niedersubstituierten Hydroxypropylcellulose 7,0 bis 9,9 Gew.-% beträgt.
24. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 5, worin der Gehalt an Hydroxypropylgruppe in der niedersubstituierten Hydroxypropylcellulose 5,0 bis 7,0 Gew.-% beträgt.
25. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 1, die weiters Crospovidon umfasst.
26. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 1, worin die Zerfallsdauer im Mund eine Minute oder weniger beträgt.
27. Im Mund zerfallende Tablette nach Anspruch 1 ohne im Inneren der Tablette enthaltenes Gleitmittel.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen