

# 發明專利說明書 200410955

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 92118493

※申請日期： 92-07-07

※IPC分類： C07D401/12

壹、發明名稱：(中文/英文)

新穎(S)-泮妥拉唑(PANTOPRAZOLE)鹽類

NOVEL SALT OF (S)-PANTOPRAZOLE

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商艾塔那法瑪公司

ALTANA PHARMA AG

代表人：(中文/英文)

1. 賀伯 魯波

HERBERT RUPP

2. 伯恩德 克拉哲

BERND KRATZER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國康斯坦茲市拜克-古登-街 2 號

BYK-GULDEN-STRABE 2, 78467 KONSTANZ, GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

參、發明人：(共 9 人)

姓名：(中文/英文)

1. 伯恩德 姆勒

BERND MULLER

2. 伯恩哈德 考爾

BERNHARD KOHL

3. 安思特 史壯

ERNST STURM

4. 魯夫-彼得 修眉爾

ROLF-PETER HUMMEL

5. 沃夫甘-愛利克珊卓 賽門

WOLFGANG-ALEXANDER SIMON

6. 駛泰芬 博斯禿斯

STEFAN POSTIUS

7. 沃夫甘 克羅馬

WOLFGANG KROMER

8. 瑞恩哈德 修伯

REINHARD HUBER

9. 古度 漢拿爾

GUIDO HANAUER

住居所地址：(中文/英文)

1. 德國康斯坦茲市博克樂街 84A 號

BUCKLESTR 84A, 78467 KONSTANZ, GERMANY

2. 德國康斯坦茲市章姆布魯爾 9 號

ZUM BRUHL 9, 78465 KONSTANZ, GERMANY

3. 德國康斯坦茲市伯爾斯街 14 號

BOHLSTRABE 14, 78465 KONSTANZ, GERMANY

4. 德國雷多夫捷爾市歐特伯爾街 32 號

ALTBOHLSTR. 32, 78315 RADOLFZELL, GERMANY

5. 德國康斯坦茲市駛恰伯街 17 號

SCHUBERTSTRABE 17, 78464 KONSTANZ, GERMANY

6. 德國康斯坦茲市澳司准街 4B 號

AUSTRABE 4B, 78467 KONSTANZ, GERMANY

7. 德國康斯坦茲市希特哈瑟街 5 號

HINTERHAUSERSTR. 5, 78464 KONSTANZ, GERMANY

8. 德國愛蘭斯巴市歐姆德外甥衛格路 10 號

OHMDWIESENWEG 10, 78476 ALLENSBACH, GERMANY

9. 德國康斯坦茲市聖提思巴林克 18 號

SANTISBLICK 18, 78465 KONSTANZ, GERMANY

國 籍：(中文/英文)

1.2.3.4.5.6.7.8.9.均德國 GERMANY

**肆、聲明事項：**

本案係符合專利法第二十條第一項  第一款但書或  第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

**本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：**

1. 德國；2002 年 07 月 29 日；10234617.8
2. 歐洲專利機構；2002 年 12 月 06 日；02027275.3
3. 歐洲專利機構；2003 年 05 月 30 日；03012411.9
- 4.
- 5.

**主張國際優先權(專利法第二十四條)：**

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 德國；2002 年 07 月 29 日；10234617.8
2. 歐洲專利機構；2002 年 12 月 06 日；02027275.3
3. 歐洲專利機構；2003 年 05 月 30 日；03012411.9
- 4.
- 5.

**主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：**

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

**主張專利法第二十六條微生物：**

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

**玖、發明說明：**

本發明係關於(S)-泮妥拉唑之新穎的活性化合物。該新穎的鹽可用於製藥工業以製備藥物。

**【發明所屬之技術領域】**

由於它們對 $H^+/K^+$ -ATPase的抑制作用， $2$ -基甲基亞硫醯基- $1H$ -苯并咪唑，如那些已知者，例如，EP-A-0005129、EP-A-0166287、EP-A-0177426及EP-A-0268956，在治療與胃酸分泌增加相關的不適具相當的重要性。

由這類而來之市售或臨床發展活性化合物的實例為 $5$ -甲氧基- $2$ -[( $4$ -甲氧基- $3,5$ -二甲基- $2$ -吡啶基)甲基亞硫醯基]- $1H$ -苯并咪唑(INN: 奧美拉唑 omeprazole)、(S)- $5$ -甲氧基- $2$ -[( $4$ -甲氧基- $3,5$ -二甲基- $2$ -吡啶基)甲基亞硫醯基]- $1H$ -苯并咪唑(INN: 埃索美拉唑 esomeprazole)、 $5$ -二氟甲氧基- $2$ -[( $3,4$ -二甲氧基- $2$ -吡啶基)甲基亞硫醯基]- $1H$ -苯并咪唑(INN: 泮妥拉唑 pantoprazole)、 $2$ -[ $3$ -甲基- $4$ -( $2,2,2$ -三氟乙氧基)- $2$ -吡啶基)甲基亞硫醯基]- $1H$ -苯并咪唑(INN: 藍梭拉唑 lansoprazole)、 $2$ -{[ $4$ -( $3$ -甲氧基丙氧基)- $3$ -甲基吡啶- $2$ -基]甲基亞硫醯基}- $1H$ -苯并咪唑(INN: 雷貝拉唑 rabeprazole)及 $5$ -甲氧基- $2$ -(( $4$ -甲氧基- $3,5$ -二甲基- $2$ -吡啶基)亞硫醯基)- $1H$ -咪唑[ $4,5$ -b]吡啶(INN: 泰妥拉唑 tenatoprazole)。

由於其作用機制亦與氫離子幫浦抑制劑(縮寫為PPI)有關，上述亞硫醯基衍生物為對掌性化合物。

**【先前技術】**

首先國際專利申請案第W092/08716號描述將吡啶-2-基甲基亞硫鹽基-1H-苯并咪唑光學對映物分開的化學方法。所述之化合物以示範的方法尤其包括化合物(+)-及(-)-5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亞硫鹽基]-1H-苯并咪唑[=(+)-及(-)-泮妥拉唑]。國際專利申請案第W092/08716號提及吡啶-2-基甲基亞硫鹽基-1H-苯并咪唑之光學對映物，即(+)-及(-)-異構物或(R)-及(S)-異構物，為用作治療胃腸不適之醫藥中的活性化合物。施用的形式及活性化合物之劑量，參考歐洲專利第166287號。

國際專利申請案第W094/24867號及第W094/25028號主張於人體使用(-)-及(+)-泮妥拉唑治療胃部不適的專利範圍。據說每一立體異構物分別與其他立體異構物比較下具有醫學上的優點。發明內容亦提及許多不同的可能立體異構物鹽類及鈉鹽的特定偏好。

國際專利申請案第W097/41114號描述製備吡啶-2-基甲基亞硫鹽基-1H-苯并咪唑的鎂鹽的特定方法。所示範的方法為製備泮妥拉唑的鎂鹽，尤其。根據所提供的分析數據，製備的鹽為無水形式的泮妥拉唑鎂。

國際專利申請案第W000/10995號描述消旋的泮妥拉唑。

#### 【發明內容】

所有上述的PPI的共同特性為其對酸的敏感性(對效性十分重要)，於自然及特別是酸性環境中甚為明顯-非常容易降解。過去，不管PPI對酸的敏感性，並無做任何努力

以得安定及可貯存含這些PPI的口服藥劑。此種安定及可貯存的口服藥劑(例如錠片或膠囊)現已可得。但是製備這些口服藥劑相對地複雜，包裝方面而言，應特別小心，藥劑形式即使於極端的貯存條件(例如高溫及濕度高的熱帶)下才會足夠安定。另外，過去亦未努力尋求PPI於人體中合適釋放的最佳可能方法以符合各自的需求。

頃已發現(-)-或(S)-泮妥拉唑的鈉鹽，其於國際專利申請案第W094/24867號中為特佳，並不會形成安定的貯存形式。於嘗試獲得安定的口服藥劑形式的(-)-泮妥拉唑其間，現已發現鎂鹽及其水合物具有令人驚訝的安定性，因此使其成為用於固體或口服藥劑形式的特別適當之候選者。與(-)-泮妥拉唑之鈉鹽相較下，其已大大地改善了安定的性質。舉例來說，(-)-泮妥拉唑鎂二水合物於70°C下可完全安定1星期實際上並不變色或降解，但於相同期間及實際條件下，(-)-泮妥拉唑鈉的顏色會變成褐色，加上會形成相當數量的降解產物。

另外(-)-泮妥拉唑鎂二水合物具有明顯的含水量為非吸濕鹽，相當於二水合物之量，此(-)-泮妥拉唑鈉的吸水量視乾燥的條件及大氣濕度而定，相同地，其含水量相異自2至12%之間。此吸水力是可逆的，因此調整確切的含水量是甚為困難的。

與消旋泮妥拉唑鎂二水合物相較之下，(-)-泮妥拉唑鎂二水合物具有令人驚訝地，較佳的可濕性，相當較高的溶解率，於pH7.4下，較佳的可溶性。

因此本發明提供的(-)-泮妥拉唑的鎂鹽及其水合物，即化合物(-)-雙{[5-(二氟甲氧基)]-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亞硫醯基]-1H-苯并咪唑}及其水合物。於此，特別強調的是水合物，於50°C減壓乾燥後，具有4.0至6.7%之水含量，特別是4.0至5.5%。特佳的水合物具4.0至5.0%水含量，特別是4.2至4.4%，其對應二水合物。

(-)-泮妥拉唑鎂及其水合物可用於治療及預防所有的可用PPI治療或預防的不適。特別是(-)-泮妥拉唑鎂及其水合物可用以治療胃部的不適。於此上下文中，應特別提及(-)-泮妥拉唑鎂二水合物相對高之安定性。於大氣條件下貯存，(-)-泮妥拉唑鎂二水合物之副產品總和實際上保持一定，反之於理想條件下(於60-70°C貯存)(-)-泮妥拉唑鎂之純度(根據HPLC)由99.5%降低至96-97%。相對高的貯存安定性使得(-)-泮妥拉唑鎂二水合物特別適用於醫藥中。

(-)-泮妥拉唑鎂水合物以本身所知的方法製備，經由經(-)-泮妥拉唑與鎂鹽基(例如鎂醇鹽)反應，或由易溶的(-)-泮妥拉唑鹽(如(-)-泮妥拉唑鎂)，用於水中或水與極性有機溶劑(如醇類，甲醇、乙醇或異丙醇較佳，或酮類，丙酮較佳)之混合物中之鎂鹽。

適用於此方法之鎂鹽，例如氯化鎂、溴化鎂、氟化鎂、碘化鎂、甲酸鎂、乙酸鎂、丙酸鎂、葡萄糖酸鎂或碳酸鎂。亦可能將於水性媒介中的鎂醇鹽(如甲醇鎂、乙醇鎂、(異)丙醇鎂、丁醇鎂、己醇鎂或苯氧基鎂)與(-)-泮妥拉唑或

(-)-泮妥拉唑鈉反應。

以下的實例更詳細地說明本發明，無限制，m. p. 表熔點、min. 表分鐘、h表小時。

【實施方式】

1. (-)-二{[5-(二氟甲氧基)]-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亞硫醯基]-1H-苯并咪唑啶}鎂二水合物

20-25°C 下，將 20.2 公克 (52.7 毫莫耳) 之 (-)-泮妥拉唑 {(-)-[5-(二氟甲氧基)]-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亞硫醯基]-1H-苯并咪唑啶} 懸浮於 200 毫升的純水中。將氫氧化鈉 (55.2 毫莫耳) 於 10 毫升水的溶液加入，於 20-30°C 下攪拌混合物 30 分鐘。添加助濾劑 (1 公克 Hyflo-Super-Cel)，過濾渾濁的溶液。於 150 毫升的水中之 6.32 公克 (31.2 毫莫耳) 二氯化鎂六水合物一滴滴地添加，一邊攪拌達 30 分鐘。再 30 分鐘之後，以 Nutsche 過濾器抽吸過濾掉固體沉澱物，以水攪拌 (2×50 毫升)，並再以抽吸過濾。於 50-60°C 下減壓乾燥，而得 17.36 公克 (80%) 之 (-)-二{[5-(二氟甲氧基)]-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亞硫醯基]-1H-苯并咪唑啶}鎂二水合物，其水含量 4.5-4.7%，無色至米色之粉末 (m. p. 158-161°C，加上分解)。

比旋光度： $\alpha_D^{20} = -114^\circ$  (c=0.5，於甲醇中測量)。

在結晶方面，於 55°C 下 1.88 公克水合物溶解於 6 毫升的甲醇中，攪拌添加 20 毫升的水。無色至米色的固體結晶出。而得標題化合物，m. p. 160-163°C，加上分解，水含

量 4.3-4.4%。

另外，標題化合物亦可由有機-水性溶劑混合物中製備。最後，(-)-泮妥拉唑鈉或(-)-泮妥拉唑加上一當量的如 2 N 氫氧化鈉水溶液，溶於有機溶劑中(如溫的丙酮)。將溶於水中之 0.5 至 0.55 當量的鎂鹽(如氯化鎂六水合物)一滴滴加入，攪拌冷卻該混合物。過濾掉沉澱固體，以討論中之溶劑混合物洗滌，並於 50°C 下減壓乾燥直到重量維持一定。而得無色至米色粉末之標題化合物。

2. (-)-二{[5-(二氟甲氧基)]-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亞硫鹽基]-1H-苯并咪唑啶}鎂二水合物

A. (-)-泮妥拉唑-鈉

將 36 公克(-)-泮妥拉唑懸浮於 180 毫升甲基異丁酮(MIBK)及 18 毫升 2-丙烷中，並加熱至內部溫度達 45°C。於此溫度下攪拌此懸浮液 15 分鐘。於 50°C 下，將 11 公克 30%(w/w)之氫氧化鈉水溶液緩慢一滴滴地加入至此懸浮液中。而得澄清至一點點渾濁的溶液。將此溶液攪拌久一點，然後過濾而得一澄清溶液。

該澄清溶液慢慢地冷卻至室溫。於 45 至 30°C 間開始結晶，此可以(-)-泮妥拉唑鈉種晶加速之。所得懸浮液於內部溫度小於 20°C 下再攪拌 2 小時。然後過濾此懸浮液，以 40 毫升之甲基異丁酮洗滌。

於真空乾燥箱(小於 50 毫巴，40-45°C)中乾燥。[於步驟 B，亦可省除乾燥並直接使用濕的產物(10-20%的甲基異丁酮含量)]。乾燥後所得之白色-米色結晶產物會吸濕。水

含量為2至12%。水的吸收及釋放為可逆的。產量：34公克 = 理論值的90%(根據無水產物)。比旋光度： $\alpha_D^{20} = -95$  ( $c=0.5$ ，於甲醇中測量，鈉鹽水含量12%)。m. p. : 145-165°C (加上分解，鈉鹽水含量2%)、102-109°C (分解，鈉鹽水含量2%)。

#### B. (-)-泮妥拉唑-鎂

將30公克(-)-泮妥拉唑鈉鹽(計算無水物質)懸浮於260毫升的水中。加熱懸浮液至35-40°C並於35-40°C下再攪拌10分鐘。而得澄清的溶液。將此澄清的溶液冷卻至22-27°C。將14.3公克的氯化鎂六水合物溶於100毫升的水中，並於室溫下加上攪拌，將此溶液一滴滴地加至(-)-泮妥拉唑鈉鹽溶液中。然後於室溫下再攪拌所得的懸浮液4小時。減壓過濾(用Nutsche過濾器)懸浮液，以300毫升的水一點點地洗滌此產物二次。於真空乾燥箱(小於50毫巴，40-45°C)中乾燥，而得27.5公克(90%)，m. p. 160-163°C的標題化合物。水含量4.3-4.4%、比旋光度： $\alpha_D^{20} = -129$  ( $c=0.5$ ，於甲醇中測量)。

#### 商業用途

(-)-泮妥拉唑鎂及其水合物具有用的藥理特性，使它們具有商業利用性。特別是，它們在溫血動物(特別是人類)上對於胃酸分泌具有明顯的抑制效用及對胃腸絕佳的保護作用。於此，本發明化合物之特別之處在於其高度的選擇性作用、有用的作用持久性、特高的生物利用性、於不同個體一致的代謝特性、無明顯的副作用及廣

泛的醫療範圍。

於此內文中，應瞭解“胃腸保護作用”係預防及治療腸胃不適，特別是腸胃發炎不適及損害（例如，性病性潰瘍（*Ulcus ventriculi*）、十二指腸潰瘍（*Ulcus duodeni*）、胃炎、由於酸的產生增加或藥劑、胃食道逆流性疾病 GERD、克隆氏症 Crohn's disease、炎性腸病 IBD 的結果），例如其可能由微生物（如幽門螺旋桿菌 *Helicobacter pylori*）、細菌毒素、藥物（如特定消炎藥及治風濕的藥物）、化學物質（如乙醇）、胃酸或壓力。

至於其絕佳的特性，測定抗潰瘍及抗分泌特性之不同模式中，令人訝異的是(-)-泮妥拉唑鎂及其水合物明顯地較先前技藝為佳，特別是在其安定性及代謝特性方面。由於這些特性，(-)-泮妥拉唑鎂及其水合物非常適用於人類及獸醫用藥，尤其當其用於治療及/或預防腸胃不適。

因此，本發明另提供(-)-泮妥拉唑鎂及其水合物用於治療及/或預防腸胃不適。

本發明亦包括用(-)-泮妥拉唑鎂及其水合物以製備治療及/或預防腸胃不適的藥物。

另外，本發明包括使用(-)-泮妥拉唑鎂及其水合物治療及/或預防腸胃不適。

本發明亦包括含有(-)-泮妥拉唑鎂及其水合物之藥物。

該藥物可以熟悉該項技藝者所知的方法製備。藥物方面，(-)-泮妥拉唑鎂及其水合物可與適合的醫藥佐劑一起使用（較佳）或以錠片、包覆錠片、膠囊、栓劑、膏藥（如

TTS)、乳劑、懸浮液或溶液之載體，其中活性化合物含量0.1至95%為有利及可製造藥劑形式(例如流動釋放或腸型)，經由選擇適當的佐劑及載體，可是訂作活性化合物及/或所欲作用的起始及/或作用時間的長短。

熟悉該項技藝者知曉適用於所欲醫藥配方的佐劑或載體，由於其專門的知識。除了活性化合物之溶劑、成膠劑、栓劑基料、成錠佐劑及其他載體外，可用例如抗氧化劑、分散劑、乳化劑、消泡劑、蔽味劑、防腐劑、助溶劑、色素或，尤其是滲透促進劑及複合體形成劑(如環糊精)。

(-)-泮妥拉唑鎂及其水合物可口服、非經消化道或經皮下施用。

於人類用藥，大體發現當口服施用(-)-泮妥拉唑鎂及其水合物時，每日劑量約0.1至2毫克/每公斤體重，0.2至1.5毫克/每公斤體重為較佳及0.3至1.1毫克/每公斤體重為特佳[根據(-)-泮妥拉唑]，係有益的，若適當的話以大多數的形式來看，1至4單獨一劑為較佳，以得所欲之結果。至於非消化道之治療，可使用相似(尤其是當活性化合物以靜脈施用時)或一般較低的劑量。每一實例中，所需活性化合物之理想劑量及施用形式，可輕易地由熟悉該項技藝者決定之，由於其專門的知識。

若(-)-泮妥拉唑鎂及其水合物用於治療上述的疾病，則醫藥調劑亦可包含一或更多的來自其他醫藥群之具藥理活性的成分。可提及的實例：鎮靜劑(tranquilizer，例如巴比妥類benzodiazepine，如地西洋diazepam)、解痙

藥 (spasmolytic drug, 如拜它密威尼 bietamiverine 或卡米洛菲 camylofine)、抗膽鹼激素藥物 (anticholinergic drug, 如嘍啶環己痊平 oxyphencyclimine 或芬卡巴胺)、局部麻醉劑 (local anesthetics, 如丁卡因 tetracaine 或普魯卡因 procaine)、亦可選擇酵素、維他命或氨基酸。

以此內文, 特別強調的是本發明化合物與其他藥物 (可緩衝或中和胃酸或抑制酸的分泌, 如解酸劑 (如氫氧鎂鋁 magaldrate) 或  $H_2$  拮抗劑 (如西咪替 cimetidine、雷尼替丁 ranitidine)), 和胃泌素拮抗劑的結合, 就額外或再添加的意義來說目的為增加主要的作用及 / 或降低或減少副作用或起始作用較快。亦提及的是與 NSAID (如依託芬那酯 etofenamate、雙氯芬酸 diclofenac、美辛 indometacin、布洛芬 ibuprofen、囉昔 piroxicam) 固定或自由的結合, 以預防因 NSAID 對胃腸的傷害, 或與抗菌物質 (頭孢子黴素 cephalosporin、四環素吃 tetracyclin、盤尼希林、大環內脂物 macrolide、硝基咪唑 nitroimidazole 或其他鈹鹽) 固定或自由的結合, 以控制幽門螺旋桿菌。抗菌結合的拍檔, 例如可為美洛西林 mezlocillin、安西林 ampicillin、安莫西林 amoxicillin、先鋒黴素 cefalothin、頭孢酞 cefoxitin、頭孢 cefotaxim、亞胺培南 imipenem、慶大黴素 gentamycin、阿米卡星 amicacin、紅黴素 erythromycin、環丙沙星 ciprofloxacin、甲硝唑 metronidazole、克拉黴素 clarithromycin、阿爾奇黴素 azithromycin 及其組合物

(如克拉黴素+甲硝唑或安莫西林+克拉黴素)。

## 藥理學調查

### 方法

- I) 人類肝臟微粒體：泮妥拉唑外消旋物及(+)-及(-)-鏡像異構物(各10  $\mu$ M)與人類肝臟微粒體一起培養(來源：TEBU，於1毫克/毫升蛋白質、100 mM Tris-HCl，pH 7.4、1 mM NADPH<sub>2</sub>中培養)。30及120分鐘後以液態氮終止反應，以高效液相層析儀(10 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>，pH 7.4，乙 梯 20-48%)偵測母體化合物。
- II) 重組CYP 2C19(來源：GENTEST)：培養方法如I)所述(含0.1毫克/毫升蛋白質)。
- III) 重組CYP 3A4(來源：GENTEST)：培養方法如I)所述(含0.3毫克/毫升蛋白質)。

### 結果

與(+)-鏡像異構物(44%，平均，n=3，SD=2，120分鐘)及外消旋物(44%，平均，SD=4，120分鐘)相較下，(-)-泮妥拉唑(26%，平均，n=3，SD=3，120分鐘)於人類微粒體中明顯地代謝較少。同樣地，於CYP2C19數值：(-)-泮妥拉唑(54%，平均，n=3，SD=3，120分鐘)、(+)-泮妥拉唑(64%，平均，n=3，SD=5，120分鐘)及外消旋物(67%，平均，n=3，SD=1，120分鐘)。生物轉換率於CYP3A4於鏡像異構物及外消旋物中並無不同。

與(+)-鏡像異構物相較下，(-)-泮妥拉唑之生物轉換率較低，因此預測於活體中生物轉換率較低及(-)-泮妥拉唑較

高細胞數結果。臨床上來說，此可解釋(-)-泮妥拉唑甚至較低風險的藥物交互作用。

**伍、中文發明摘要：**

本發明係關於(-)-泮妥拉唑鎂及其水合物與含有這些化合物之藥物。

**陸、英文發明摘要：**

The invention relates to (-)-pantoprazole magnesium and its hydrates and to medicaments comprising these compounds.

**拾、申請專利範圍：**

1. 一種(-)-泮妥拉唑鎂及其水合物。
2. 一種(-)-泮妥拉唑鎂水合物，其水含量4.0至6.7%。
3. 一種(-)-泮妥拉唑鎂水合物，其水含量4.0至5.5%。
4. 一種(-)-泮妥拉唑鎂水合物，其水含量4.0至5.0%。
5. 一種(-)-泮妥拉唑鎂水合物，其水含量4.2至4.4%。
6. 一種(-)-泮妥拉唑鎂二水合物。
7. 一種藥物，含有如專利申請範圍第1至6項之任一項之化合物及習用佐劑。
8. 一種藥物，含有如專利申請範圍第1至6項之任一項之化合物及習用佐劑，其中單一劑量含有20至100毫克之(-)-泮妥拉唑。
9. 一種(-)-泮妥拉唑鎂及其水合物之用途，其係用於治療腸胃不適。
10. 一種(-)-泮妥拉唑鎂及其水合物之用途，其係用於治療代謝較慢之病人的腸胃不適。
11. 一種(-)-泮妥拉唑鎂及其水合物之用途，其係用於治療具藥物相互作用風險之病人的腸胃不適。
12. 一種用於治療代謝較慢之病人的腸胃不適之藥物，其含有如專利申請範圍第1至6項之任一項之化合物及習用佐劑，其中單一劑量含有20至100毫克之(-)-泮妥拉唑。
13. 一種用於治療具藥物相互作用風險之病人的腸胃不適之藥物，其含有如專利申請範圍第1至6項之任一項之化合物及習用佐劑，其中單一劑量含有20至100毫克之(-)-泮妥拉唑。

**柒、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

**捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**