

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3665334号

(P3665334)

(45) 発行日 平成17年6月29日(2005.6.29)

(24) 登録日 平成17年4月8日(2005.4.8)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 9/30

A 6 1 K 9/30

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/38

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/04

請求項の数 15 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願平7-504006	(73) 特許権者	アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(86) (22) 出願日	平成6年7月8日(1994.7.8)		スウェーデン国エス-151 85 セー
(65) 公表番号	特表平8-512316		デルテイエ(番地なし)
(43) 公表日	平成8年12月24日(1996.12.24)	(74) 代理人	弁理士 高木 千嘉
(86) 国際出願番号	PCT/SE1994/000681	(74) 代理人	弁理士 佐藤 辰男
(87) 国際公開番号	W01995/001783	(74) 代理人	弁理士 西村 公佑
(87) 国際公開日	平成7年1月19日(1995.1.19)	(72) 発明者	ベントトソン, インガ・シーヴ
審査請求日	平成13年2月20日(2001.2.20)		スウェーデン国エス-414 76 イヨ
(31) 優先権主張番号	9302395-0		ーテボルイ, クリンテンスヴエーグ13
(32) 優先日	平成5年7月9日(1993.7.9)		
(33) 優先権主張国	スウェーデン(SE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規な医薬処方物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

活性物質としての芯物質が、X - 線粉末回折により測定して75%より高い結晶化度を有し、レーザー回折技術により測定した平均マス直径が20 $\mu$ mより小さくかつガスクロマトグラフィーにより測定して0.1重量%より少ない溶剤を含有することを特徴とするオメプラゾールのマグネシウム塩を含有し、芯物質上に芯物質をエンテリックコーティングから分離する下がり層が適用され、それによりエンテリックコーティングの厚さが主として小腸中に存在するpH値の水溶液へのオメプラゾールの放出に本質的に影響を与えないことを特徴とする、1または2以上の下がり層および1または2以上のエンテリックコーティング層で被覆された活性物質の芯物質を含有する安定な経口用のエンテリック被覆した処方物

10

【請求項2】

芯物質がアルカリ性反応化合物を含有する請求項1記載の処方物。

【請求項3】

処方物が錠剤処方物である請求項1記載の処方物。

【請求項4】

処方物がペレット処方物である請求項1記載の処方物。

【請求項5】

エンテリックコーティングが、場合によっては1種または2種以上の医薬的に許容し得る可塑剤、分散剤、着色剤および顔料を含有するエンテリックコーティング物質からなる請

20

求項 1 記載の処方物。

【請求項 6】

エンテリックコーティングが、アクリレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテートおよび（または）セルロースアセテートフタレートの水をベースにした重合体溶液または分散液からなる請求項 5 記載の処方物。

【請求項 7】

エンテリックコーティングが、芯物質の重量の少なくとも 1.0 重量% を構成する請求項 1 記載の処方物。

10

【請求項 8】

エンテリックコーティングが芯物質の重量の少なくとも 3.0 重量% を構成する請求項 7 記載の処方物。

【請求項 9】

下がり層が、可溶性または不溶性であるが水中で崩壊する重合体フィルム形成化合物または錠剤賦形剤からなり、場合によっては pH - 緩衝アルカリ性化合物を含有する請求項 1 記載の処方物。

【請求項 10】

得られたエンテリック被覆した処方物が、場合によっては 1 種または 2 種以上の医薬的に許容し得る可塑剤、分散剤、着色剤および顔料からなる上がり層を含有する請求項 1 記載の処方物。

20

【請求項 11】

場合によってはアルカリ性反応化合物と混合したオメプラゾールマグネシウムを含有する芯物質を 1 または 2 以上の下がり層で被覆しその後下がり層した芯物質を、さらに 1 または 2 以上のエンテリックコーティング層で被覆することからなる請求項 1 記載の処方物の製法。

【請求項 12】

下がり層を乾式被覆法によって芯物質上に適用する請求項 11 記載の製法。

【請求項 13】

治療に使用するための請求項 1 ~ 10 の何れかの項記載の経口用のエンテリック被覆した処方物。

30

【請求項 14】

哺乳動物およびヒトにおける胃酸分泌の阻害に使用するための請求項 1 ~ 10 の何れかの項記載の経口用エンテリック被覆した処方物。

【請求項 15】

哺乳動物およびヒトにおける胃酸関連疾患の治療に使用するための請求項 1 ~ 10 の何れかの項記載の経口用のエンテリック被覆した処方物。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

本発明は、新規な物理学的形態のオメプラゾール (omeprazole) のマグネシウム塩を含有する新規な医薬処方物、このような医薬処方物を製造する方法および医薬におけるこのような処方物の使用に関するものである。

40

発明の背景

一般名オメプラゾールとして知られている化合物 5 -メトキシ -2 ( ( ( 4 -メトキシ -3,5 -ジメチル -2 -ピリジニル ) メチル ) スルフィニル ) -1H -ベンズイミダゾールは、例えば EP -A 0 005 129 に記載されている。

オメプラゾールは、胃酸分泌を阻害するのに有用であり、また胃粘膜保護活性を有す。より一般的な意味では、オメプラゾールは、例えば胃食道逆流疾患、胃炎、胃潰瘍および十二指腸潰瘍を含む哺乳動物およびヒトにおける胃酸関連疾患の予防および治療に使用することができる。オメプラゾールは酸反応および中性の媒質中において分解 / 変化を受け易

50

い。pH値が4より低い水溶液中におけるオメプラゾールの分解の半減期は、10分不足である。また、中性のpH値において分解は急速に進行する。例えば、pH=7では、オメプラゾールの半減期は、約14時間であり、他方、これより高いpH値においては、溶液中における安定性は更に良好である（PilbrantおよびCederberg, Scand. J. Gastroenterology 1985 ; 20 (suppl. 108) 113-120頁）。また、固体の状態におけるオメプラゾールは、分解し易くそしてアルカリ性反応化合物との混合物において安定化される。オメプラゾールの安定性は、また、湿気、熱、有機溶剤によって影響され、また光によっても若干影響を受ける。

オメプラゾールの安定性について言われていることから明らかであるように、経口投与形態のオメプラゾールは、酸性の反応胃液との接触から保護されなければならない、また活性物質は、pHは中性付近であり、かつオメプラゾールの急速な吸収が起り得る胃腸管の部分に完全な形態で移動されなければならない。

医薬としての経口用の固体の投与形態のオメプラゾールは、エンテリックコーティングによって酸性の胃液との接触から保護しなければならない。US-A 4,786,505には芯物質とエンテリックコーティングとの間に分離用の下掛けを含有するエンテリック被覆オメプラゾール製剤が記載されている。該製剤は、オメプラゾール、下掛けおよびエンテリックコーティングからなるアルカリ性芯を含有している。

オメプラゾールのアルカリ性反応塩を包含するオメプラゾールのある塩がEP-A 0 124 495に記載されている。該特許明細書においては、医薬製剤に混合するオメプラゾールの貯蔵安定性に関する必要性および重要性が強調されている。

しかしながら、強化された安定性を有するオメプラゾールの新規なエンテリック製剤の開発が要求されておりそして環境的見地から医薬製品の製造における水をベースにした方法の使用も強く望まれている。

EP-A 0 124 495に記載されているオメプラゾールマグネシウム塩の十分な製造規模における単離および精製は、オメプラゾールマグネシウム塩粒子が非常に壊れやすく、十分な規模の製造においてこの生成物を利用する医薬製造方法を魅力のないものにするという点において、一つの大きな問題を与える。オメプラゾールマグネシウムの結晶化をしない方法では、医薬物質として適当でない生成物ができる。

十分な製造規模において主として錠剤のような経口投与用の医薬処方物の製造に、本明細書においてオメプラゾールマグネシウムと表示しているオメプラゾールのマグネシウム塩を使用するためには、該オメプラゾールマグネシウムがこのような十分な規模の製造を可能にする性質の組み合わせを有することが必要である。

結晶化度、粒径、密度、吸湿度、低水分含量および他の溶剤の低含量に関する本明細書に記載した新規なオメプラゾールマグネシウム生成物の物理的性質の組み合わせは好ましく新規な医薬処方物の製造に有用な形態でのオメプラゾールマグネシウムの製造を可能にする。

新規な形態のオメプラゾールマグネシウムは、経口および直腸投与のための種々な投与形態に製剤化することができる。このような処方物の例は、錠剤、顆粒、ペレット、カプセル、坐剤および懸濁液である。

#### 発明の説明

本発明の一つの目的は、オメプラゾールマグネシウムの医薬処方物を提供せんとするものである。

本発明の他の目的は、酸媒質中における溶解に抵抗性でありそして中性～アルカリ性媒質中において急速に溶解しそして長期間の貯蔵中良好な安定性を有するオメプラゾールの医薬処方物、特にオメプラゾールのエンテリック被覆した投与形態を十分な規模で製造する方法を提供せんとするものである。

さらに、本発明の他の目的は、環境的に優しく完全に水をベースにしたオメプラゾールの医薬処方物の製造方法を提供せんとするものである。

新規な投与形態は、次のような点を特徴とする。新規な形態のオメプラゾールのマグネシウム塩を場合によってはアルカリ性反応化合物と一緒に含有するペレット、顆粒または錠

10

20

30

40

50

剤の形態の芯物質および芯とエンテリックコーティングである外層との間の場合によっては、pH-緩衝アルカリ性化合物を含有する可溶性または不溶性であるが、水中で崩壊する錠剤賦形剤または重合体フィルム形成性化合物からなる芯物質上の1または2以上の下がけ層。この/これらの内部層は、エンテリックコーティングである外層から芯物質を分離する。

エンテリック被覆投与形態を形成する方法は、好ましくは水をベースにしたものである。また、普通有機溶剤を使用して実施されるエンテリックコーティング法工程は、製薬プラント内の作業環境にとってもまた全体的環境上の理由からも望ましい水をベースにした方法を使用して実施することができる。

70%より高い結晶化度を有するオメブラゾールマグネシウムが本発明によるオメブラゾールの医薬処方物の製造に有用であるということが見出された。 10

発明の詳細な説明

新規な医薬処方物は、請求項1～8において定義され、本発明による医薬処方物の製法は、請求項9～10において定義されそして医療における処方物の使用は、請求項11～17において定義される。

オメブラゾールマグネシウム

請求の範囲に記載の処方物の製造に使用できるオメブラゾールマグネシウムは、次の性質を有する。

(a) X-線粉末回折による測定で70%以上、好ましくは75%より高い結晶化度を有する結晶性形態。 20

また、生成物が次の性質を示すことが望ましい。

(b) レーザー回折技術により測定して $30\mu\text{m}$ より小さい、好ましくは $20\mu\text{m}$ より小さい平均マス直径(MMD)として測定される粒子の大きさ。

(c) 粉末比重計により測定して $1.33\text{g}/\text{cm}^3$ と $1.35\text{g}/\text{cm}^3$ との間の密度。

(d) 重量測定により、94%までの相対大気湿度で1ヶ月間の貯蔵して重量増加が2%を超えない吸湿度。

(e) Karl Fischerによる滴定(titration)により測定して5～10重量%の間の水分含有。

(f) メタノールを溶剤として使用した場合、ガスクロマトグラフィーによる測定で0.1重量%より少ない。好ましくは0.05重量%より少ないメタノールの含有量。 30

新規な形態のオメブラゾールマグネシウムを製造する方法は、次の連続工程を特徴とする。

- (1) オメブラゾールまたはその塩を溶液中でマグネシウムアルコレートで処理し、
- (2) 無機塩を反応混合物から分離し、
- (3) オメブラゾールマグネシウムを結晶化させ、
- (4) 得られた結晶性のオメブラゾールマグネシウムを単離し、そして必要に応じて、
- (5) 慣用の方法を使用して結晶性のオメブラゾールマグネシウムを精製しそして乾燥する。

新規なオメブラゾールマグネシウムを製造する方法は、次のように説明することができる。 40

低級アルコール、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノールまたはイソプロパノール、好ましくはメタノールを、極性溶剤の溶液中で計量したマグネシウムで0と還流温度との間の温度で処理する。温度は、好ましくは10～30の間にするべきである。溶液にマグネシウムを添加後、温度を、第2の工程においてさらに0～還流温度の間、好ましくは20～50に上昇させることができる。

反応の終了後、温度を0～40、好ましくは10～25に低下させる。ついでオメブラゾールまたはオメブラゾールの塩を溶液に加えそして反応の終了後に、混合物を-10～+20、好ましくは-5～+5に冷却する。それから、溶剤を初期の容量の40～60%に蒸発させて無機塩を沈殿させる。この沈殿物を、例えば遠心分離または濾過によって反応溶液から分離しそして溶液を5～30に加熱し、その後溶液にオメブラゾールマグネシウ 50

ム結晶を種子として加える。ほぼ溶液の容量に等しい量の水を加えて結晶化を開始する。溶液を -10 ~ +20、好ましくは 0 ~ 10 に冷却して結晶化を完了する。次いで結晶を、例えば遠心分離または濾過によって母液から分離しそして極性溶剤、好ましくは水性メタノールのような水性低級アルコールで洗浄する。最後に、結晶を、好ましくは減圧および加熱下で乾燥する。

上述した新規なオメプラゾールマグネシウムを含有する医薬処方物は、以下に記載するようにして製造される。

#### 芯物質

オメプラゾールマグネシウムと称される新規なオメプラゾールのマグネシウム塩を、不活性の好ましくは水溶性の慣用の医薬構成成分と混合して、最終混合物中のオメプラゾールの好ましい濃度を得る。場合によっては、オメプラゾールマグネシウムは、アルカリ性反応の、または不活性の医薬的に許容し得る物質と混合することができる。このような物質は限定するものではないが、リン酸、炭酸、クエン酸または他の適当な弱無機または有機酸のナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウム塩；水酸化アルミニウム/重炭酸ナトリウム共沈殿物；通常制酸製剤に使用される物質、例えばアルミニウム、カルシウムおよびマグネシウムの水酸化物；酸化マグネシウムまたは混合物質、例えば  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、 $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ 、 $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  または同様な化合物；有機 pH-緩衝物質、例えばトリヒドロキシメチルアミノメタン、塩基性アミノ酸およびこれらの塩または他の同様な医薬的に許容し得る pH-緩衝物質のような物質から選択することができる。

つぎに粉末混合物を、慣用の製薬操作によって、ペレット、顆粒または錠剤に処方する。これらのペレット、顆粒または錠剤を、さらに加工するための芯物質として使用する。

#### 分離層-下がけ

オメプラゾールマグネシウムおよび場合によってはアルカリ性反応物質を含有する芯は、エンテリックコーティング重合体から分離される。以下に分離層として定義される下がけ層は、外側から芯に向かって拡散する水素イオンが芯から被覆粒子の表面に向かって拡散するヒドロキシイオンと反応することのできる pH-緩衝帯域として役立つ。分離層の pH-緩衝性は、普通制酸処方物に使用される化合物、例えばマグネシウムの酸化物、水酸化物または炭酸塩、アルミニウムまたはカルシウムの水酸化物、炭酸塩または珪酸塩；混合アルミニウム/マグネシウム化合物、例えば  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、 $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ 、 $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ；水酸化アルミニウム/重炭酸ナトリウム共沈殿物または同様な化合物；または他の医薬的に許容し得る pH-緩衝化合物、例えばリン酸、炭酸、クエン酸または他の適当な弱無機または有機酸のナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウム塩；または塩基性アミノ酸またはその塩を包含する適当な有機塩基の群から選択された物質を層に導入することによってさらに強化することができる。

分離層は、1または2以上の層からなることができる。

分離層は、被覆溶液として水および（または）慣用の有機溶剤を使用して適当なコーティングパン、遠心流動コーティング造粒機または流動床装置中で慣用の被覆操作によって芯物質であるペレット、顆粒または錠剤に適用することができる。分離層のための物質は、フィルム-コーティング用に用される医薬的に許容し得る不活性化化合物または重合体、例えば糖、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから選択される。芯物質に適用される分離層“下がけ”は、芯重量の約 0.5 ~ 25 重量%、好ましくは 2.0 ~ 10.0% そしてより好ましくは 2.5 ~ 5.0% を構成する。

錠剤処方物の場合は、分離層を適用するための別の方法を乾式被覆技術によって実施することができる。はじめに、オメプラゾールマグネシウムを含有する錠剤を上述したように処方する。この錠剤の周囲に 1 または 2 以上の層を適当な打錠機を使用して圧縮する。分離層は、医薬的に許容し得る可溶性または不溶性であるが水中で崩壊する錠剤賦形剤から

10

20

30

40

50

なる。分離層は、好ましくは約1mm以上の厚さを有している。

普通の可塑剤、着色剤、顔料、二酸化チタン、タルクおよび他の添加剤も、また1または2以上の分離層に含有させることができる。

#### エンテリックコーティング層

エンテリックコーティング層は、水中の重合体の溶液を使用することによりまたは該重合体のラテックス懸濁液を使用することによりまたは場合によっては適当な有機溶剤中の重合体溶液を使用して、慣用の被覆技術、例えばパン被覆または流動床被覆によって、下がけした芯物質上に1または2以上の層として適用される。エンテリックコーティング用重合体としては、例えばアクリレート(メタクリル酸/メタクリル酸メチルエステル共重合体)、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、カルボキシメチルエチルセルロース、シエラックまたは他の適当なエンテリックコーティング重合体の溶液または分散液の1種または2種以上を使用することができる。好ましくは、例えば商品名Aquateric<sup>®</sup>

(FMC Corporation)、

#### Eudragit<sup>®</sup> (Röhm Pharma)、

Acoat<sup>™</sup> (Shin-Etsu Chemical)、Opadry<sup>™</sup> (Colorcon)として知られている化合物または同様な化合物のような水をベースにした重合体分散液を使用してエンテリックコーティングを得る。エンテリックコーティング層は、場合によっては、医薬的に許容し得る可塑剤、例えばセタノール、トリアセチン、クエン酸エステル、例えば商品名Citroflex<sup>®</sup> (Pfizer)として知られている化合物、フタル酸エステル、コハク酸ジブチル、ポリエチレングリコール(PEG)または同様な可塑剤を含有することができる。可塑剤の量は、普通それぞれのエンテリックコーティング重合体について最適化されそして普通エンテリックコーティング重合体の1~50%の範囲にある。分散剤、例えばタルク、着色剤および顔料もまたエンテリックコーティング層に含有させるかまたは上げけとしてエンテリック被覆物質上にスプレーすることができる。

エンテリックコーティングの厚さは、ヒトの生体内条件擬態の試験溶液中のオメプラゾールの試験管放出に影響を与えることなしに広く変化することができる。酸感受性オメプラゾール化合物を保護するためにそして好ましい酸抵抗性を得るために、エンテリックコーティングは、芯重量の少なくとも1.0重量%、好ましくは少なくとも3.0%そして特に少なくとも6.0%の量を構成する。適用されるエンテリックコーティングの上限の量は、普通処理条件によって制限されるにすぎない。オメプラゾールの放出に有害な影響を与えることなしにエンテリックコーティングの厚さを変えることができるのは、特に規模の大きい方法において望ましい。エンテリックコーティング層は、適用されるコーティング層の厚さを正確に調節することなしに、下がけ層を含有する前処理した処方物に適用することができる。

すなわち、本発明による処方物は、場合によってはアルカリ性反応化合物と混合したオメプラゾールマグネシウムを含有する芯物質からなる。アルカリ性反応物質の添加はいかなる意味でも必要ではないけれども、このような物質は、オメプラゾールの安定性をさらに強化することができる。芯物質をエンテリックコーティングで被覆して、酸性媒質中では不溶性であるが、中性~アルカリ性媒質、例えば溶解が望まれる部位である小腸の近位部分に存在する液体中、では崩壊/溶解する投与形態を与える。さらに、芯物質は、場合によっては1種または2種以上のpH-緩衝物質を含有する可溶性または不溶性であるが水中で崩壊する被膜で被覆される。この被膜はエンテリックコーティングから芯物質を分離する。

#### 最終投与形態

最終投与形態は、エンテリック被覆した錠剤またはカプセルであるか、またはエンテリック被覆したペレットまたは顆粒の場合においては、これらのペレットまたは顆粒を、硬ゼラチンカプセルまたはサツシエに分散する。最終投与形態は、顔料および(または)着色剤を含有する追加的層でさらに被覆することができる。貯蔵中の長期安定性にとって、オ

10

20

30

40

50

メブラゾールマグネシウムを含有する最終投与形態（エンテリック被覆された錠剤、カプセル、顆粒またはペレット）の水分含量が低く維持されるということが必須である。

#### 方 法

本発明による投与形態の製法は、本発明の他の態様を示す。芯物質が形成された後に、該芯物質をはじめに分離層で、ついでエンテリックコーティング層で被覆する。被覆は上述した通り実施する。医薬製剤の製法が完全に水をベースにしたものであるということは、本発明のさらに別の態様である。

本発明による製剤は、特に胃酸分泌を減少するのに有利である。それは、一日に1回から数回投与される。活性物質の典型的な一日当りの投与量は、種々なファクター、例えば患者の個々の必要条件、投与方式および疾患によって変わる。一般に一日当りの投与量はオ

10

メブラゾール1～400mgの範囲にある。本発明を以下の実施例によって詳細に説明する。実施例1は、本発明による医薬処方物の製造に適した生成物である新規なオメブラゾールマグネシウムの製造を開示する。実施例2は、オメブラゾールマグネシウムを含有する種々なエンテリック被覆した錠剤の組成および酸抵抗性試験および試験管内溶解試験からの結果を開示する。実施例3は、エンテリックコーティングの種々な厚さを有する錠剤処方物、該処方物の得られた胃酸抵抗性およびオメブラゾールの試験管内放出速度を開示する。実施例4は、エンテリック被覆したペレット処方物を開示する。

#### 実施例

以下の詳細な実施例1は、本発明による医薬製剤に使用されるオメブラゾールマグネシ

20

#### 実施例 1

反応器に、メタノール2026lを充填した。攪拌器を始動させ、温度を+20 に調節した。マグネシウム3.90kgを容器に加え、その後すぐに、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1.0lを加えた。反応器を40 に加熱し、この温度に60分維持した。それから、それを15 に冷却し、その後オメブラゾール99.9kgを加えた。反応器をこの温度に60分維持し、それから0 に冷却した。温度をこのレベルに30分維持し、その後メタノール1000lを減圧下で蒸発させ、無機の固体の塩を、はじめに遠心分離により、それから濾過により液体から分離した。液体を10 に加熱し、液体に種子としてオメブラゾールマグネシウム結晶を加え、その後オメブラゾールマグネシウム塩を水900lの添加により沈殿させた。それから、混合物を5 に冷却した。結

30

晶化の完了後、オメブラゾールマグネシウム結晶を遠心分離し、メタノール50lおよび水150lの混合物で洗浄した。得られたオメブラゾールマグネシウムを最後に減圧下で乾燥して、81.4%に相当する結晶性生成物92.5kgを得た。

#### 実施例 2

オメブラゾールマグネシウムを含有する錠剤処方物

## オメガラゾール成分の量

	10 (mg/錠)	20 (mg/錠)	40 (mg/錠)
--	--------------	--------------	--------------

錠剤芯

オメガラゾールマグネシウム	11.2	22.5	45.0
マンニトール	68.7	57.4	34.9
微小結晶性セルロース	25.0	25.0	25.0
澱粉グリコール酸ナトリウム	6.0	6.0	6.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	6.0	6.0	6.0
タルク	5.0	5.0	5.0
ステアリルフマル酸ナトリウム	2.5	2.5	2.5
精製水	50.0	50.0	50.0

10

下かけ層

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.7	3.7	3.7
過酸化水素(30%)	0.04	0.04	0.04
精製水	34.0	34.0	34.0

20

エンテリックコーティング層

メタクリル酸共重合体	9.1	9.1	9.1
ポリエチレングリコール	1.0	1.0	1.0
二酸化チタン	0.82	1.1	0.51
着色剤酸化鉄(赤色-褐色)	0.04	0.13	0.43
着色剤酸化鉄(黄色)	0.02	-	-
精製水	45.0	45.0	45.0

30

つや出し

パラフィン粉末	0.05	0.05	0.05
---------	------	------	------

オメガラゾール20mg/錠の量を有する錠剤を、約300,000錠のパイロット規模および約200万錠の大きい規模で製造した。

## 製造の説明

オメガラゾールマグネシウム、マンニトール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微小結晶性セルロースおよび澱粉グリコール酸ナトリウムを乾燥混合し、水で湿潤させ、湿式混合する。湿潤塊を乾燥し、ミル処理し、最後に抗粘着剤および滑沢物質と混合する。ミル処理した顆粒を圧縮して7mmの直径を有する錠剤を得る。これらの錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロースをベースにした重合体フィルムで下かけし、メタクリル酸共重合体フィルムでエンテリック被覆する。錠剤の製造に使用した水を、次の処理中に除去する。

40

## 酸-抵抗性の検査

6個の個々の錠剤を、酵素なしにpH1.2の人工胃液にさらす。6時間後に錠剤を取り出し、洗浄し、HPLCを使用してオメガラゾール含有量について分析した。オメガラゾールの量

50



を酸抵抗性とした。

錠剤 強度 (mg)	酸抵抗性 (%)
10	95(93~98)
20	100(94~102)
40	100(96~103)

#### 試験管内溶解の検査

上述したようにpH1.2の酸環境にさらした後、酵素なしにpH6.8の人工腸液体に切り換える。オメプラゾールの溶解した量を、HPLCにより測定した。

錠剤 強度 (mg)	以下の (分) 後のオメプラゾールの溶解した量 (%)						
	0 (%)	5 (%)	10 (%)	15 (%)	20 (%)	25 (%)	30 (%)
10	0	2	78	92	93	94	94
20	0	0	75	93	96	96	97
40	0	9	71	86	91	91	94

オメプラゾールの溶解した量の値は、すべて12錠の平均値である。

#### 実施例 3

異なる厚さのエンテリックコーティングを有するオメプラゾールマグネシウムを含有する錠剤処方物

錠剤の組成は、実施例 2 (オメプラゾール20mg) と同じである。錠剤 (n = 6) を2時間人工胃液 (pH1.2) にさらし、オメプラゾールの残量について分析する (酸抵抗性)。胃液に予め2時間さらし、その後30分緩衝溶液 (pH6.8) にさらした錠剤 (n = 6) について、オメプラゾールの放出を分析した。

実験 <sup>(x)</sup>	エンテリックコーティング (1錠当りの重量%)	酸抵抗性 (pH1.2で2時間 後の残留%)	放出 (pH6.8で30 分後の%)
A	8	101(98~105)	94(93~96)
B	8	100(98~102)	95(85~98)
C	16		98(96~100)

(x) A 大きい規模で製造

B パイロット規模で製造

C 実験室の規模で製造

#### 実施例 4

オメプラゾールマグネシウムを含有するエンテリック被覆したペレット処方物

ペレット芯

オメプラゾールマグネシウム	225 g
マンニトール	1425 g
ヒドロキシプロピルセルロース	60 g
微小結晶性セルロース	40 g
無水のラクトース	80 g
ラウリル硫酸ナトリウム	5 g
磷酸水素二ナトリウム二水和物	8 g
精製水	350 g

10

下かけ層(I)

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	70 g
精製水	1450 g

エンテリックコーティング層(II)

メタクリル酸共重合体	430 g
ポリエチレングリコール	40 g
精製水	1890 g

20

つや出し

ステアリン酸マグネシウム	5 g
--------------	-----

上述した乾燥成分を、混合機中でよく混合する。顆粒化液体を添加し、混合物を混練し、顆粒化して適当なコンシステンシーにする。湿潤塊を押し出し機を通して加圧し、顆粒を球状化機中で球状形態に変換する。ペレットを乾燥し、適当な粒子の大きさの範囲、例えば 0.5~1.5mmに分類する。

30

重合体溶液(I)を、使用された装置に適した条件下で流動床装置中で未被覆ペレット上にスプレーする。

重合体分散液(II)を、流動床装置中で下かけしたペレット上にスプレーする。エンテリック被覆したペレットを分類し、つや出し物質を混合し、ペレットを、カプセル充填機を使用して、オメプラゾールの20mgに相当する量で、硬ゼラチンカプセルに充填する。

生物薬学的試験

実施例2によるエンテリック被覆処方物を、ヒトにおいて試験し、良好な結果を得た。

---

フロントページの続き

(72)発明者 リヨーヴグレン, クルト・イングマル  
スウェーデン国エス 4 3 5 4 4 ミヨルンリュツケ・ヴィオリンヴェイエン 2 デー

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 特開昭62-258320(JP, A)  
特開平01-290628(JP, A)  
特開昭59-167587(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)

A61K 31/4439

A61K 9/30

A61K 47/38

A61P 1/04