

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3568950号
(P3568950)

(45) 発行日 平成16年9月22日(2004.9.22)

(24) 登録日 平成16年6月25日(2004.6.25)

(51) Int. Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 9/50
A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/20
A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 9/50
A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/20
A 6 1 K 47/26

請求項の数 10 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-501199
(86) (22) 出願日 平成5年6月16日(1993.6.16)
(65) 公表番号 特表平7-508509
(43) 公表日 平成7年9月21日(1995.9.21)
(86) 国際出願番号 PCT/FR1993/000582
(87) 国際公開番号 W01993/025204
(87) 国際公開日 平成5年12月23日(1993.12.23)
審査請求日 平成12年4月24日(2000.4.24)
(31) 優先権主張番号 92/07249
(32) 優先日 平成4年6月16日(1992.6.16)
(33) 優先権主張国 フランス(FR)

(73) 特許権者 504004692
エティファーム
スペイン国、エー-24004 マドリッ
ド、サントロロン、マルケ デウ ラ
アンサナダ、16
(74) 代理人 100080791
弁理士 高島 一
(72) 発明者 デブレジアス、パトリス
フランス国、75007 パリ、リュ
ドゥ サン ベレ、30
(72) 発明者 レデユク、ジェラル
フランス国、45330 マレシエルベ、
ラ グランジュ ラ プロス (番地なし
)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 微粒剤の形態の胃保護された安定なオメプラゾール組成物およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

実質的に等量のマニトール中に希釈されたオメプラゾールの希釈物からなる活性層を含み、該活性層が中性核をコーティングしており、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート型の胃耐性コーティングおよびタルクからなる外側胃保護層を含み、該胃保護層が活性層の外側にあることを特徴とする、糖およびデンプンからなる中性核を含むオメプラゾール微粒剤の安定な製剤。

【請求項2】

活性オメプラゾール層が実質的に10重量%のカルボキシメチルデンプンを含有することを特徴とする請求の範囲第1項記載の製剤。

【請求項3】

活性オメプラゾール層が実質的に5%のラウリル硫酸ナトリウム型の界面活性化合物を含有することを特徴とする請求の範囲第2項記載の製剤。

【請求項4】

活性オメプラゾール層の表面に、マニトールからなる付加保護層を含むことを特徴とする請求の範囲第1~3項のいずれかに記載の製剤。

【請求項5】

オメプラゾールのマニトール中希釈物および当該保護層がヒドロキシプロピルメチルセルロース型の高粘度結合剤によって結合されていることを特徴とする請求の範囲第1~4項のいずれかに記載の製剤。

【請求項6】

実質的に等量のマンニトール中に希釈されたオメプラゾールの希釈物からなる活性層を含み、該活性層が中性核をコーティングしていることを特徴とする、糖およびデンプンからなる中性核を含むオメプラゾール微粒剤の安定な製剤。

【請求項7】

マンニトールおよびオメプラゾールの乾燥希釈物が、少なくともエタノール80%および多くとも水20%の混合溶媒中の溶液であるヒドロキシプロピルメチルセルロース型の高粘度結合剤溶液によって、糖およびデンプンからなる中性粒子に結合されることを特徴とする請求の範囲第1～6項のいずれかに記載の製剤の製造方法。

【請求項8】

活性微粒剤の水含量を1%まで、エタノール含量を2000ppmまで下げるのに可能な時間、35～40の温度で乾燥を行った後、乾燥希釈物のそれぞれの結合を行うことを特徴とする請求の範囲第7項記載の方法。

【請求項9】

径が0.7～0.9mmである中性微粒剤を使用することを特徴とする請求の範囲第7または8項記載の方法。

【請求項10】

活性希釈物の結合および胃保護コーティングの実施に平底タービンを用いることを特徴とする請求の範囲第7～9項のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

本発明は、医薬的要求に適合する時間にわたって安定性を有する胃保護された (gastroprotected) 微粒剤の形態のオメプラゾール医薬製剤および当該微粒剤の製造方法に関する。

オメプラゾール、すなわち5-メトキシ-2-[[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールは、胃腸の酸分泌を減ずる抗潰瘍物質として良く知られており、特にスウェーデン国特許第78 04231号

(Aktiebolaget Hassle Fack)

に記載されている。

またオメプラゾールは水に対して非常に低い溶解度を有するが、対照的にアルカリ溶液に良く溶け、酸性媒体中で非常に急速に分解することも知られている。その分解半減期は、pH4未満の水溶液中で10分、pH6.5で18時間およびpH11で約300日である。

従って、オメプラゾールを経口で使用する場合、胃の中の酸性媒体中で活性物質が接触するのを防止し、かつオメプラゾールが吸収されるべき腸媒体中で、すなわち周囲のpHが6.8より大きくなると急速に溶解させるために、活性物質の医薬形態(ゼラチンカプセル剤、錠剤または散剤)を胃保護することが必須である。

経口オメプラゾール製剤のin vitroでの溶出特性ならびに保護された顆粒剤からなるこれらの経口製剤を用いてヒトにおいて達成された生物学的利用率(バイオアベイラビリティ)の結果が、Scandinavian Journal of Gastroenterology (1985;20 (suppl.108) :113-120, Pilbran A., Cederberg C.) に記載されている。

しかし、従来の腸溶顆粒剤を通常の使用条件下(25の室温、湿度40～70%)に置く時、有害な分解生成物の出現を伴って、有効成分の分解が急速に見られるので、それら従来の腸溶顆粒剤は適当な医薬形態(ゼラチンカプセル剤または微粒の錠剤)で使用するには長時間にわたって十分な安定性を持たないことが認められた。

これは例えば、Acta Chemica Scandinavia, 43 (1989), 536-548 (Arne Brandstrom ら) に記載されている。

10

20

30

40

これらの欠点を克服するために、多量のセルロースコーティング誘導体および多量の崩壊剤中に、適量のオメプラゾールと、適量のアルカリナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩或いはアルカリアンモニウム塩を混合して、組成が緩衝され、7~12のアルカリ性のpHを有する核を押し出しにより製造することが特に提案されている（EP-A-0,247,983、Hassle A-G）。

このようにして製造された微粒剤は次いで常法で胃保護され、生成物を経口的に最適に使用するために定義された溶出性および胃耐性（gastroresistance）の基準に対応する。すなわちpH6.8の水性媒体中の30分後の溶出性は75%より大きく、pH1.2の媒体中の2時間後の胃耐性は85%より大きい。

10

それにもかかわらず、このタイプの製剤は、技術的および経済的見地の両方からいくつかの重大な欠点を有する。第一に、生成物および混合物を何通りも組み合わせる必要があるが、全体として毒性が生じたり製造工程中に不安定になる可能性がある。さらに、特殊で高価な型の装置を使用する必要があり、これが有効成分の高いコストを生み、大規模に世界中で使用するには最終製品の価格をあまりに増加させすぎる傾向があり、そのような製品の使用に結びついている治療の1日当たりの費用が、制酸剤およびヘリコバクター・ピロリ（*Helicobacter pylori*）（大部分の胃腸潰瘍の原因である）を破壊する薬剤として作用するピスマス塩およびメトロニダゾールまたはマクロライドを使うタイプの治療を用いることによる1日当たりの費用よりはるかに大きなものになる。

20

本発明の主題はこれらの欠点を克服する。本発明は、胃保護されたオメプラゾール微粒剤の新規な安定な製剤に関し、また有利な経済的条件下でそれらを製造することを可能にする方法に関する。

本発明によれば、均質で安定な懸濁液を製造するために、また糖およびデンプンの混合物からなる中性粒子上へアプリケーションする間、オメプラゾール含量をより均一にするために、オメプラゾールは実質的に等量のマンニトール中に希釈された粉末の形態で使用される。

従って、本発明は、実質的に等量のマンニトール中に希釈されたオメプラゾールの希釈物を含む活性層でコーティングされた糖およびデンプンからなる中性核を含むことを特徴とするオメプラゾール微粒剤の安定な製剤に関する。

30

本発明によれば、希釈粉末は、オメプラゾール粉末、マンニトール粉末、ラウリル硫酸ナトリウムおよびカルボキシメチルデンプンの混合物を意味すると理解される。

好ましくは、混合された粉末は100ミクロン未満の実質的に等しい粒子径を有する。

実質的に等量とは、オメプラゾール粉末/マンニトール粉末の重量比が約1、換言すると0.9~1.2を意味すると理解される。

重量比でオメプラゾール粉末1部当たり約4部の糖およびデンプンからなる中性核は、0.7mm~0.9mmの平均粒子径を有する。

有効成分の層、すなわち中性粒子にアプライされる活性層は、好ましくは約100~300μm（0.1~0.3mm）の厚さを有する。

40

本発明に係わる微粒剤を保存する間、有効成分の良好な安定性を確実にするために、活性層の水分量を1%未満に、好ましくは0.5%未満にする。

さらに本発明に係わる微粒剤は、有利には、活性な核を胃液から保護する意図で設けた外側のコーティング層から、オメプラゾールがアプライされた核を確実に分離するために、マンニトールおよび結合剤からなる活性層の付加保護層を含有する。

好ましくは、結合剤はヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）であり、一方胃耐性層はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）またはメタクリル酸の陰イオン共重合体（anionic copolymers）およびタルクを含有する。

オメプラゾール微粒剤のin vitroにおける溶解基準（その基準によれば、微粒剤がpH6.8および温度37℃の水性媒体中に置かれた時、30分後に少なくとも75%のオメプラゾールが

50

溶解しなければならない)を満たすために、顆粒剤をpH6.8で完全に崩壊させるためにオメブラゾールおよびマンニトールの初期混合物を約10%のカルボキシメチルデンプン(carboxymethylstarch)(Explotab^R、Mendell社)で処理し、約5%の、ラウリル硫酸ナトリウムのような、界面活性剤で処理する。この界面活性剤は腸媒体中でオメブラゾールの溶解性を改善する。

さらに、15センチポアズ($15 \times 10^{-3} \text{Pa} \cdot \text{s}$)程度の高い粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)(Pharmacoat^R、信越化学工業社)の溶液が、少なくともエタノール80%および多くとも水20%(例えば、95°エタノール90部当たり水10部)の混合物中の溶液として、かつ活性顆粒剤を製造する間、顆粒剤の溶媒および水の含量をできるだけ制限するために少量で、結合剤溶液として中性粒子への活性層のアプライ、次いで付加マンニトール保護のために使用される。

最後に、本発明に係わる安定なオメブラゾール顆粒剤の実施態様によれば、アセトンおよび95°エタノールの80/20(mass)混合溶媒に溶解した7.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)(HP 50 R、信越化学工業社)溶液からなる微粒剤の胃耐性コーティングが、水/エタノール=44/56(mass)の混合溶媒に溶解した33%ショ糖シロップを用いた噴霧により活性なオメブラゾール及びマンニトール顆粒剤を前処理した後、外層にアプライされる。この糖シロップは、最終胃耐性コーティングの量に対して約25%の全ショ糖重量を有する。この外層は、滑沢剤としてタルクを含有してもよい。

種々のアプリケーションおよびコーティング段階の全てにわたって、顆粒剤の温度を32~38に維持し、おのおのの段階の間で乾燥を行って溶媒および水の含量をできるだけ少なくし、最終含量を水1%未満およびエタノール2000ppm未満にする。

本発明の他の特徴および利点は、以下に示す実施例に鑑みて明らかにする。

実施例1:8.41重量%のオメブラゾールを含有する微粒剤の製造方法

記載された全ての量は、微粒剤1g当たりオメブラゾール含量84.1mgを有する微粒剤237.80kgに等しい最終量に対する乾燥質量のkgで表す。

組成

中性の糖およびデンプン粒子 80.00

活性層:

オメブラゾール 20.00

マンニトール 20.00

カルボキシメチルデンプン(CMS) 4.00

ラウリル硫酸ナトリウム 2.00

付加保護層:

マンニトール 50.00

ショ糖 8.00

HPMC(15センチポアズ) 3.20

胃耐性層:

HPMCP 32.00

タルク 18.60

237.80

本発明によれば、製造法は、オメブラゾール20kgのマンニトール20kg中希釈物をCMS4kgおよびラウリル硫酸ナトリウム2kgの存在下で調製し、次いでこの乾燥希釈物を中性の糖およびデンプン粒子(直径0.7~0.9mm)80kgに、HPMC(1.6kg)の4%溶液〔水(20部)および95°エタノール(80部)中〕を用いて、傾斜平底を有する円形タービン中で結合させ、次いでこのようにして得られた活性粒子を、残りのHPMC溶液(即ち、1.6kg)をアプライしたマンニトール50kgで保護し、次いでこのようにして保護された顆粒剤を95°エタノール56部当たり水44部をからなる33%糖シロップ(ショ糖8kg)を用いて前処理し、最後にHPMCP(32kg)の7.5%溶液〔アセトン20部当たり95°エタノール80部の混合溶媒中〕で胃保護コーティングをアプライすることからなる。

このようにして得られた顆粒剤は、pH1.2の媒体中で37 2時間後、未放出のオメブラゾ

10

20

30

40

50

ールの量が91.7%であるため、pH1.2の媒体中で85%より大きい胃耐性を示す。pH6.8の水溶性媒体中で30分後、顆粒剤の溶出性はオメプラゾール量 (omeprazole degree) で92%、即ち最低許容基準である75%より大きい量を示す。

12ヶ月および24ヶ月の終わりに、それぞれの胃耐性値は92.1%および92.8%であり、pH6.8での溶出性は同じ操作条件下で91.4%および93.8%である。

さらに、ゼラチンカプセルに入れ、保護キャップを取り付け乾燥カプセル剤を入れたガラス瓶中で室温および外部湿度60%にて保存した微粒剤の非常に薄いベージュ色は少なくとも24ヶ月間一定を保つ。

実施例2:安定性試験

オメプラゾールの安定性試験は、本発明による微粒剤を含有するゼラチンカプセル剤4バッチおよび微粒剤1バッチについて行った。観察バッチ、保存条件、分析方法および結果を以下に示す。

1.観察バッチ

オメプラゾールゼラチンカプセル剤

C458 - 1 - 2、C458 - 1 - 6、C458 - 2 - 3 および
C - 458 - 2 - 4

オメプラゾール微粒剤

UQM 001 - 3

	バッチ	製造日	保存期間(月)
C458 - 1 - 2	1983年6月	36	
C458 - 1 - 6	1984年2月	36	
C458 - 2 - 3	1984年9月	24	
C458 - 2 - 4	1984年10月	24	
UQM 001 - 3	1990年10月	3	

2.保存条件

- 25 - 相対湿度60%
- 30 - 相対湿度30~40%、60%
- 37 - 相対湿度20~30%、90%
- 50 - 相対湿度80%
- 冷蔵庫

3.試料の分析

a.ゼラチンカプセル剤

試料溶液

A - オメプラゾールの定量分析用に、250ml容フラスコに5個のゼラチンカプセル剤の内容物を入れ、次いでメタノール/アンモニア水(95/5)溶液200mlを入れ、マグネティックスターラーで30分間攪拌する。同じ溶媒を用いて全量とする。濾過し、100ml容フラスコ中で濾液10mlをジクロロメタン30mlを用いて希釈し、メタノール/アンモニア水/ジクロロメタン(24/1/75)溶液を用いて全量とする。

B - 分解生成物を定量する為に、2個のゼラチンカプセルの内容物を、メタノール/アンモニア水(95/5)溶液8ml中にマグネティックスターラーを用いて30分間攪拌しながら溶解する。濾過し、濾液2.5mlをジクロロメタン100mlで希釈する。直ちに注入する。

装置および条件

- U.V.検出器を取り付けたHPLC装置
- 長さ15mmおよび内径3.2mmの7 μmシリカプレカラム (Brownleeまたは同等品)
- 長さ124mmおよび内径4mmの5 μm Lichrosorb Si 60カラム (Hibar Merckまたは同等品)
- 流速:1ml/分
- 280nmで記録
- 注入量:40 μl

系の観察

10

20

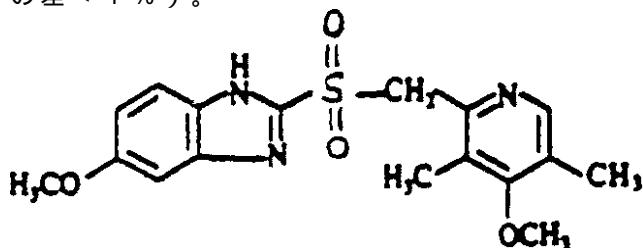
30

40

50

ベースラインが安定したら、次の方法で系観察をする。

標準オメブラゾール5mgおよび対応するスルホンH 168/66 (式を下に示す) 5mgを移動相100mlに溶解する。一定の保持時間が得られるまで、40 μ lを数回注入する(2回の注入の差<1%)。



10

オメブラゾールの保存時間は10分およびスルホンH 168/66の保持時間は8分であった。

b. 微粒剤

微粒剤のオメブラゾール含量の定量

微粒剤のオメブラゾール含量は、高速液体クロマトグラフィーによって分離した後、紫外線分光光度法によって測定した。

試薬

- HPLC用アセトニトリル (例えば、Carlo Erba ref.412409)
- リン酸水素二ナトリウム (Na_2HPO_4)
- リン酸二水素ナトリウム ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)
- 蒸留水
- 基準物質：オメブラゾール

20

装置

UV検出器 (280nm) を取り付けた液体クロマトグラフィー装置：

* 連続した二つのステンレススチールカラム：

- プレカラム：長さ1.5cm - 内径 3.2mm - 粒子径 7 μ m
- カラム：長さ12.5cm - 内径 4mm - 粒子径 5 μ m

* 固定相：Lichrosorb RP 18

* 注入システム：20 μ l量用 (例えば、Wisp 712自動注入機)

* 積算計 (インテグレーター)：Perkin Elmer LCI 100またはWaters 645 Data Module

30

胃耐性および溶出試験

微粒剤を、2時間30分、適当な媒体中、一定温度 (37 \pm / - 0.5) で溶出試験装置中で攪拌する。

装置

用いた溶出試験装置はヨーロッパ薬局方に記載のパドル装置である。

回転速度：100回転/分

使用量：pH1.2の媒体500ml

pH7.6の媒体400mlの添加

媒体

媒体I：酸性の媒体：

塩化ナトリウム2gおよび濃塩酸 (37%) 7mlを1l容フラスコに入れる。

精製水を用いて全量とする。溶解するまで攪拌する。この溶液のpHは1.2 \pm 0.05とする。

媒体II：pH7.6の媒体 (添加)

0.235Mリン酸水素二ナトリウム溶液 (Na_2HPO_4)。

2つの容器に溶液1lを調製する。

4. 結果および結論

結果を下表にまとめる。

不純物含量の定量において、2つの主な不純物が全てのバッチにおいて検出される。結果の表において、それらを名称IおよびI'により識別する。

A: 保存期間 (月)

50

B: 保存条件 - - 相対湿度

C: 外観

D: 崩壊 (分)

E: オメプラゾール定量 (mg/gel)

オメプラゾールゼラチンカプセル剤、バッチ C 4 5 8 - 1 - 2

A	B	C	D	E	F			10	
					I %	I' %	その他 %		
0		a	6	20.3	<0.5	<0.5	<0.2		
6	25	60	a	5	20.6	<0.5	<0.5	<0.2	
	30	60	a	7	20.1	<0.5	<0.5	<0.2	
	50	80	c	7	19.4	<0.5	<0.5	<0.3	
12	25	60	a	5	20.5	<0.5	<0.5	<0.2	
	30	60	b	6	20.5	<0.5	<0.5	<0.2	20
18	25	60	a	6	19.8	<0.5	<0.5	<0.2	
	30	60	b	6	20.1	<0.5	<0.5	<0.2	
24	25	60	a	6	20.7	<0.5	<0.5	<0.2	
	30	60	c	7	20.2	<0.5	<0.5	<0.3	
30	25	60	a	6	20.3	<0.5	<0.5	<0.3	
36	25	60	b	6	19.9	<0.5	<0.5	<0.3	30
	冷 蔵 庫		a	6	20.8	<0.5	<0.5	<0.2	

a = 白色、b = 着色、適合する、c = 着色、適合しない

オメプラゾールゼラチンカプセル剤、バッチC458-1-6

A	B	C	D	E	F			
					I %	I' %	その他 %	
0		a	5	19.4	<0.5	<0.5	<0.2	
6	25	60	a	5	19.6	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	a	6	19.5	<0.5	<0.5	<0.2
	50	80	c	7	18.7	<0.5	<0.5	<0.4
12	25	60	a	5	19.2	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	b	6	19.3	<0.5	<0.5	<0.2
18	25	60	a	5	19.7	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	b	5	19.1	<0.5	<0.5	<0.3
24	25	60	a	6	19.0	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	c	6	19.2	<0.5	<0.5	<0.3
30	冷蔵庫		a	6	19.8	<0.5	<0.5	<0.2
	25	60	a	5	19.3	<0.5	<0.5	<0.2
36	冷蔵庫		a	6	19.8	<0.5	<0.5	<0.2
	25	60	b	5	19.2	<0.5	<0.5	<0.2

a = 白色、b = 着色、適合する、c = 着色、適合しない

10

20

30

オメプラゾールゼラチンカプセル剤、バッチC458-2-3

A	B	C	D	E	F		
					I %	I' %	その他 %
0		a	< 5	21.2	<0.5	<0.5	<0.2
6	冷蔵庫	a	< 5	20.9	<0.5	<0.5	<0.2
	25 60	a	5	21.1	<0.5	<0.5	<0.2
12	冷蔵庫	a	5	20.8	<0.5	<0.5	<0.2
	25 60	a	< 5	20.7	<0.5	<0.5	<0.2
18	冷蔵庫	a	< 5	20.6	<0.5	<0.5	<0.2
	25 60	a	5	20.4	<0.5	<0.5	<0.2
24	25 60	a	6	20.7	<0.5	<0.5	<0.2

a = 白色、b = 着色、適合する、c = 着色、適合しない

オメプラゾールゼラチンカプセル剤、バッチC458-2-4

A	B	C	D	E	F		
					I %	I' %	その他 %
0		a	6	20.7	<0.5	<0.5	<0.2
6	25 60	a	< 5	20.8	<0.5	<0.5	<0.2
12	25 60	a	5	20.3	<0.5	<0.5	<0.2
18	25 60	a	6	20.5	<0.5	<0.5	<0.2
24	冷蔵庫	a	5	20.0	<0.5	<0.5	<0.2
	25 60	b	5	20.4	<0.5	<0.5	<0.5

a = 白色、b = 着色、適合する、c = 着色、適合しない

オメプラゾール微粒剤、UQM 001-3

A : 保存期間 (月)

B : 保存条件 - °C - 相対湿度

C : 外観

D : オメプラゾール定量 (mg/g)

E : 胃耐性試験

F : 溶出試験 - %

10

A	B	C	D	E	F	
0		a	78.0	95.9	95.0	
1	25	55-65	a	80.8	93.9	94.0
	30	30-40	a	81.2	94.4	95.0
	37	20-40	a	80.4	97.0	97.0
	37	90	a	77.6	97.5	100.0
3	25	56-65	a	81.4	91.6	92.0
	30	30-40	a	79.1	95.7	96.0
	37	20-40	a	80.2	92.0	93.0
	37	90	c	41.9	-	-

20

30

a = 白色、b = 着色、適合する、c = 着色、適合しない

ゼラチンカプセル剤は、冷蔵庫中および25 で、保存36ヶ月まで良好な安定性を有する。全ての不純物は、0.50%未満の濃度であった。

不純物含量は、温度および湿度と共に少し増加し、顆粒剤の着色をもたらすのに充分である。

バルクで保存した微粒剤は、室温および相対湿度55~65%、30 および相対湿度30~40%、および37 および相対湿度20~30%で3ヶ月間、また37 および相対湿度90%で1ヶ月間、良好な安定性を有する。

有効期間

得られた結果に鑑みて、この製品は期間中25 を越えなければ、36ヶ月間安定である。

40

規格

1. 外観 オフホワイト~いくぶん濃いベージュ色で異物粒子のない顆粒を含有する硬ゼラチンカプセル剤

2. 平均重量 約235mg ± 10%

3. オメプラゾール含量 18.0~22.0mg/ゼラチンカプセル剤 (90~110%)

4. 酸媒体中の耐性 85%

5. pH6.8での放出 75%

6. 分解生成物 全含量 2.0%

個々の含量 0.5%

勿論、当業者は、本発明による微粒剤の実施態様に、特に前記の平底タービンの代わりに

50

流動床のようなコーティング装置を用いることによって、または胃保護材料としてメタクリル系ポリマー（例えば、Rohm & Hass社のEudragit[®] L100 - 55またはL30D）または他の胃耐性ポリマーを用いることによって、本発明の記載および範囲から逸脱することなく、変形を加えることができる。

一方、本発明は、先行技術においてすでに記載された従来押出し技術によって微粒剤を製造することを意図するものでない。これらの技術は溶媒および水を含む多量の溶液中でのオメガラゾールの使用を必要とするものであり、それらの先行技術は、そのような条件下でのオメガラゾールの不安定性が生む結果を克服するために、前述の製造方法の実施態様に基づいて避けられるものである。

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I
A 6 1 K 47/36	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/38	A 6 1 K 47/38

審査官 守安 智

(56) 参考文献 特開昭 6 2 - 2 5 8 3 2 0 (J P , A)
特開昭 5 3 - 1 3 3 6 2 5 (J P , A)
日本薬学会訳編「医薬品添加物ハンドブック」, (丸善株式会社) 1 9 8 9 年, 第365-369頁、
第249-261頁、第230-23頁

(58) 調査した分野(Int.Cl.⁷, D B 名)

A61K 31/44
A61K 9/50
A61K 47/02
A61K 47/20
A61K 47/26
A61K 47/36
A61K 47/38