

**(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG**

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. Juni 2003 (26.06.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/051337 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷:

A61K 9/16

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP02/14104

(22) Internationales Anmeldedatum:

12. Dezember 2002 (12.12.2002)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

01129840.3 14. Dezember 2001 (14.12.2001) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH** [DE/DE]; Hans-Böckler-Allee 20, 30173 Hannover (DE).



(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **THUMBECK, Bernd** [DE/DE]; Töpferweg 1c, 31171 Nordstemmen (DE). **BONNACKER, Ingo** [DE/DE]; Bartelscher Weg 8, 31171 Nordstemmen (DE). **LERCH, Martina** [DE/DE]; Wohldamm 31, 30855 Langenhagen (DE).

(74) Anwalt: **GOSMANN, Martin**; Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hans-Böckler-Allee 20, 30173 Hannover (DE).



(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PRE-FORMULATION FOR THE TABLETTING OF NATURAL MIXTURES OF CONJUGATED ESTROGENS

(54) Bezeichnung: PRÄFORMULIERUNG FÜR DIE TABLETTIERUNG VON NATÜRLICHEN GEMISCHEN KONJUGIERTER OESTROGENE

WO 03/051337 A1

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical pre-formulation in the form of a solid, free-flowing dry extract of natural mixtures of conjugated equine estrogens. Suitable pre-formulations of said natural mixtures of conjugated equine estrogens are used for solid galenic forms e.g. tabletting. The conjugated estrogens are provided for further galenic processing in a form which ensures chemical stability of the hormones and which enables them to be processed advantageously into solid galenic forms, e.g. a tablet. The invention also relates to a method for the production of said pre-formulations in the form of a dry extract.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben wird eine pharmazeutische Präformulierung in Form eines festen, freifließenden Trockenextraktes von natürlichen Gemischen konjugierter equiner Oestrogene. Hierdurch werden insbesondere für feste galenische Forme, z.B. die Tablettierung, geeignete Präformulierungen von diesen natürlichen Gemischen konjugierter equiner Oestrogene bereitgestellt. Die konjugierten Oestrogene liegen für die weitere galenische Verarbeitung in einer Form vor, welche die chemische Stabilität der Hormone gewährleistet und eine vorteilhafte Verarbeitung zu festen galenischen Formen, beispielsweise zu einer Tablette, ermöglicht. Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zu Herstellung dieser Präformulierungen in Form eines Trockenextraktes.

Präformulierung für die Tablettierung von
natürlichen Gemischen konjugierter Oestrogene

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Präformulierungen in Form eines Trockenextraktes von natürlichen Gemischen konjugierter equiner Oestrogene, insbesondere von Gemischen aus dem Harn trächtiger Stuten gewonnener, konjugierter Oestrogene. Hierdurch werden Trockenextrakte als für die Herstellung von festen galenischen Formen, z.B. für die Tablettierung, geeignete Präformulierungen von diesen natürlichen Gemischen konjugierter Oestrogene bereitgestellt. Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung dieser Präformulierungen in Form eines Trockenextraktes.

Oestrogene werden in der Medizin zur Hormonsubstitutionstherapie eingesetzt. Insbesondere werden Oestrogen-Gemische zur Behandlung und Prophylaxe der bei Frauen auftretenden Beschwerden der Wechseljahre nach natürlicher oder artifizieller Menopause eingesetzt. Hierbei haben sich natürliche Gemische konjugierter equiner Oestrogene, wie sie im Harn trächtiger Stuten vorliegen, als besonders wirksam und gut verträglich erwiesen.

Der gelöste Feststoffgehalt im Harn trächtiger Stuten (= pregnant mares' urine, im folgenden abgekürzt als "PMU") kann natürlicherweise in weiten Bereichen schwanken und im allgemeinen in einem Bereich von 40 bis 90 g Trockensubstanz pro Liter liegen. Neben Harnstoff und sonstigen üblichen Harninhaltsstoffen sind im Feststoffgehalt des PMU phenolische Bestandteile, z.B. Kresole und das als HPMF bekannte Di-hydro-3,4-bis[(3-hydroxyphenyl)methyl]-2(3H)-furanon, ent-

halten. Das im PMU enthaltene natürliche Gemisch von Oestrogenen liegt weitgehend in konjugierter Form, z.B. als Schwefelsäurehalbester-Natriumsalz (im folgenden abgekürzt als "Sulfatsalz"), vor. Der Gehalt an konjugierten Oestrogenen (= conjugated estrogen, im folgenden abgekürzt als "CE") kann berechnet als Oestrogensulfatsalz und bezogen auf Trockensubstanz zwischen 0,3 und 1 Gew.-% betragen.

Durch Abtrennung der unerwünschten Begleitstoffe, wie Harnstoff und insbesondere Kresole und HPMF, werden aus dem PMU üblicherweise Extrakte gewonnen, welche die konjugierten Oestrogene aus dem Harn trächtiger Stuten (PMU) in gelöster Form enthalten (Lösungsextrakte). Neuere Methoden gewinnen hierbei natürliche Gemische dieser konjugierten Oestrogene (CE) durch Festphasenextraktion des Gemisches konjugierter Oestrogene aus dem Harn trächtiger Stuten z.B. an RP-Kieselgel (WO 98/08525) oder an semipolaren, insbesondere an nichtionischen semipolaren, polymeren Adsorberharzen (WO 98/08526). Mit diesen Methoden können die unerwünschten Begleitstoffe in effektiver und effizienter Weise aus dem PMU abgetrennt und wässrige Lösungsextrakte der CE von guter Qualität gewonnen werden. Die Konzentration der CE im Lösungsextrakt unterliegt jedoch gewissen, unvermeidlichen Schwankungen, da das für die Gewinnung der CE eingesetzte PMU als ein natürliches Ausgangsmaterial per se natürlichen Qualitäts-schwankungen aufgrund Herkunft, Lagerung, Transport und even-tueller Vorverarbeitung etc. unterliegt.

Bei der Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen von natürlichen Gemischen konjugierter equiner Oestrogene aus CE-enthaltenden Lösungsextrakten muss eine gleichbleibende Qualität und Dosierungsstärke der Zubereitung sichergestellt werden. Die in Abhängigkeit von Ausbeute und Qualität des Ausgangsmaterials auftretenden natürlichen Schwankungen des Gehaltes konjugierter equiner Oestrogene in den für die Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen verwendeten Lösungsextrakte müssen daher durch geeignete Maßnahmen ausgeglichen

werden, um für die weitere galenische Verarbeitung ein Material konstanter Qualität und definierter Spezifikation bereitzustellen.

Es besteht daher ein dringender Bedarf an geeigneten verbesserten Verfahren zur möglichst produkt schonenden Überführung der durch Aufarbeitung von PMU gewonnenen CE-enthaltenden wässrigen Lösungsextrakte in eine feste galenische Präformulierung, die das natürliche Gemisch konjugierter equiner Oestrogene als Wirkkomponente in definierter Form und Konzentration sowie in homogener Verteilung enthält und als Wirkstoff-haltiger fester pharmazeutischer Rohstoff ("Trockenextrakt") dann in einfacher Weise für die weitere galenischen Verarbeitung zu festen Formen, wie beispielsweise zur Tablettierung oder Direkttablettierung, eingesetzt werden kann. Das natürliche Gemisch konjugierter equiner Oestrogene muss somit in einer Form vorliegen, welche die chemische Stabilität der Hormone, d.h. der in den Gemischen enthaltenen konjugierten Oestrogene, gewährleistet und welche die Verarbeitung dieser Hormone in eine feste galenische Form, z.B. in eine Tablette, ermöglicht.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist somit die Bereitstellung eines festen, freifließenden pharmazeutischen Rohstoffes (Trockenextrakt) als Ausgangsmaterial für die galenische Zubereitung von CE-enthaltenden Pharmazeutika in fester Form, beispielsweise durch Tablettierung oder Direkttablettierung, wobei der als Ausgangsmaterial für die galenische Verarbeitung bereitgestellte Rohstoff das aus dem Harn trächtiger Stuten gewonnene natürliche Gemisch konjugierter equiner Oestrogene als Wirkkomponente in definierter Form, homogener Verteilung sowie einen definierten, standardisierten Wirkstoffgehalt auf einem pharmazeutischen Trägerstoff enthält.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass durch Aufarbeitung von PMU gewonnene wässrige Lösungsextrakte, die

ein Gemisch natürlicher konjugierter equiner Oestrogene (CE) enthalten, in einfacher Weise als Wirkstoffkomponente auf einen, in einer Wirbelschicht fluidisierten festen pharmazeutischen Trägerstoff in homogener Verteilung und mit definierter, standardisierter Konzentration aufgebracht werden können, wobei Wirkstoff-beschichtete Partikel definierter Form entstehen und der Wirkstoff, d.h. das natürliche Gemisch konjugierter equiner Oestrogene, sehr stabil in einer festen Form gebunden vorliegt. Diese pharmazeutische Präformulierung kann als festes, freifließendes Pulver und/oder granulatförmiges Trockenextrakt von hoher Qualität bequem galenisch, insbesondere durch Tablettierung oder Direkttablettierung, zu festen pharmazeutischen Zubereitungen weiterverarbeitet werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher eine pharmazeutische Präformulierung in Form eines festen, freifließenden Trockenextraktes für die Tablettierung, gekennzeichnet durch

- (a) einen pro Menge Trägermaterial definierten, (bezogen auf die Haupthormon-Komponenten) standardisierten Wirkstoffgehalt eines Gemisches natürlicher konjugierter equiner Oestrogene, wobei
- (b) der Wirkstoffgehalt durch Aufsprühen aus einer wässrigen Lösung auf einen pulver- und/oder granulatförmigen pharmazeutischen Trägerstoff aus der Gruppe mikrokristalliner Cellulosen oder einem Gemisch von mikrokristalliner Cellulose mit Lactose und Trocknung -aufgebracht ist.

Konjugierte equine Oestrogene sind ein Gemisch verschiedener konjugierter Formen von Oestrogenen, die aus dem Harn trächtiger Stuten erhalten werden. Die zwei prinzipiellen Hauptkomponenten sind Natriumestroneinsulfat und Natriumequileninsulfat. Eine dritte wesentliche Komponente ist das 17- α -Dihydroequileninsulfat. Daneben sind auch noch Natrium-17- α -Estradiolsulfat und Natrium-17- β -Dihydroequileninsulfat von Bedeutung. Konjugierte Oestrogene (CE) enthalten üblicherweise

52,5 bis 61,5 Gew.-% Natriumestroneulfat, 22,5 bis 30,5 Gew.-% Natriumequilinsulfat, 13,5 bis 19,5 Gew.-% Natrium-17- α -Dihydroequilinsulfat, 2,5 bis 9,5 Gew.-% Natrium-17- α -Estradiolsulfat und 0,5 bis 4 Gew.-% Natrium-17- β -Dihydroequilinsulfat. Der Gesamtanteil an Natriumestroneulfat und Natriumequilinsulfat liegt üblicherweise im Bereich von 79,5 bis 88 Gew.-%. Der Gesamtgehalt an freien Oestrogenen wie Estron, Equilin und 17- α -Dihydroequilin beträgt üblicherweise nicht mehr als 1,3 Gew.-%. Die vorstehenden Prozent-Angaben beziehen sich auf den sogenannten "Labeled Content", wie dieser gemäß European Pharmacopoeia 2001 oder analog der USP (United States Pharmacopoeia) über gaschromatographische Profile, im Vergleich zu Referenzlösungen üblicherweise ermittelt und berechnet werden kann.

Der Wirkstoffgehalt der im Gemisch natürlicher konjugierter equiner Oestrogene enthaltenen Hormone wird üblicherweise auf die Haupthormon-Komponenten standardisiert, wobei in der Regel auf die Summe der drei Hauptkomponenten Estron, Equilin und 17- α -Dihydroequilin und gelegentlich aber auch auf die Summe aus diesen drei Hauptkomponenten und zusätzlich 17- α -Estradiol und 17- β -Dihydroequilin abgestellt wird (jeweils konjugierte und freie Hormone).

In zweckmäßigen Ausgestaltungen der vorliegenden Erfindung zeichnet sich die pharmazeutische Präformulierung dadurch aus, dass der Wirkstoffgehalt berechnet als Trockensubstanz (TS) eines das Gemisch natürlicher konjugierter equiner Oestrogene enthaltenden Extraktes aus dem Harn trächtiger Stuten (Gesamthormongehalt einschließlich der freien Oestrogene und sonstiger Feststoffe) bezogen auf die Menge des pharmazeutischen Trägerstoffes in der Präformulierung im Bereich von 0,25 bis 0,70 g TS/g Trägerstoff, vorzugsweise im Bereich von 0,28 bis 0,64 g TS/g Trägerstoff, liegt.

Wird der Wirkstoffgehalt (Gesamthormongehalt einschließlich der freien Oestrogene) der pharmazeutischen Präformulierung als Gemisch natürlicher equiner konjugierter Oestrogene (CE) bezogen auf die Menge des pharmazeutischen Trägerstoffes in der Präformulierung Oestrogene berechnet, so liegt der Wirkstoffgehalt im Bereich von 35 bis 100 mg CE/g Trägerstoff, vorzugsweise im Bereich von 43 bis 90 mg CE/g Trägerstoff.

Nach Trocknung der durch Aufsprühen des CE-Wirkstoffgehaltes aus einer wässrigen Lösung auf den pulver- und/oder granulatförmigen pharmazeutischen Trägerstoff aus der Gruppe mikrokristalliner Cellulosen oder auf ein Gemisch von wenigstens einer dieser mikrokristallinen Cellulosen mit Lactose kann die erhaltene pharmazeutische Präformulierung herstellungsbedingt noch einen geringen Anteil an Restfeuchte aufweisen. Üblicherweise liegt der Restfeuchteanteil hierbei im Rahmen der bei den angewendeten Trocknungsverfahren üblichen Maximalwerte. So beträgt die Restfeuchte in der pharmazeutischen Präformulierung insbesondere maximal etwa 3,0 Gew.-%, vorzugsweise maximal etwa 1,0 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Präformulierung als 100 Gew.-% (Summe aus dem als Trockensubstanz berechneten Wirkstoffgehalt, dem pharmazeutischen Trägerstoff und Berücksichtigung des Anteils an Restfeuchte).

Wird der Wirkstoffgehalt der erfindungsgemäßem pharmazeutischen Präformulierung als Gesamthormongehalt (Summe aller konjugierten und freien Hormone) berechnet, so liegt der Wirkstoffgehalt im Bereich von etwa 35 bis 100 mg pro 1 g des pharmazeutischen Trägerstoffes, vorzugsweise im Bereich von etwa 43 bis 90 mg pro 1 g des pharmazeutischen Trägerstoffes.

Zweckmäßige Ausführungsformen der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präformulierung, zeichnen sich dadurch aus, im Wirkstoffgehalt die konjugierten Hormone(jeweils als Natriumsalz des Sulfatesters), insbesondere die konjugierten Haupthormone, in folgenden Anteilen enthalten sind: 52,5 bis 61,5 % Estron, 22,5 bis 30,5 % Equilin, 13,5 bis 19,5 % 17- α -Dihydroequilin, 2,5 bis 9,5 % Estradiol, 0,5 bis 4,0 % 17- β -Dihydroequilin.

Weiterhin liegt in vorteilhaften Varianten der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präformulierung der Summenanteil an freien Hormonen in der Präformulierung im Bereich von maximal etwa 2 bis 3 mg pro 1 g des pharmazeutischen Trägerstoffes. Vorzugsweise liegt der Anteil an freien Hormonen im Wirkstoffgehalt der Präformulierung bezogen auf den Gesamtgehalt an Hormonen (Summe aller konjugierten und freien Hormone) unter 5 Gew.-%. Je nach Aufarbeitung des zur Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präformulierung eingesetzten hormonhaltigen wässrigen Lösungsextraktes kann der auf den Gesamthormongehalt bezogene Anteil an freien Hormonen auch deutlich darunter liegen, z.B. unter 2 Gew.-%.

Es zeigte sich überraschenderweise, dass durch Aufsprühen eines aus PMU gewonnenen CE-Lösungsextraktes durch die Wirbelschichttechnik auf bestimmte pharmazeutische Tägerstoffe, wie mikrokristalline Cellulosen oder Gemische dieser mikrokristallinen Cellulosen mit Lactose, die konjugierten Hormone auf diese Tägerstoffe homogen aufgetragen werden können und dass sich das hierdurch erhältene feste, freifließende Trockenextrakt vorteilhaft eignet, um feste galenische Formen, wie z.B. Tabletten, herzustellen. Insbesondere können die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präformulierungen in Form des Trockenextraktes homogen in eine Tablette, vorzugsweise in eine Matrix-Tablette, verteilt und verpresst werden, wobei erwünschte Freisetzungprofile erzielt werden können. Überraschenderweise zeigte sich hierbei auch, dass durch die

Wahl des pharmazeutischen Trägerstoffes in Abhängigkeit der Wasserlöslichkeit des Trägerstoffes oder Trägerstoff-Gemisches die Freisetzungsgeschwindigkeit von, in einer Matrix-Tablette verpresst vorliegenden konjugierten Hormonen vorteilhaft beeinflusst werden kann. Hierbei beeinflussen insbesondere die Art und Zusammensetzung des pharmazeutischen Trägerstoffes bzw. Trägerstoffgemisches, z.B. die Art und die Eigenschaften mikrokristalliner Zellulose und Lactose, die Partikelgrösse und die Porosität des Wirkstoffgranulates und die Partikelgrößenverteilung vorteilhaft die Qualität der Verpressbarkeit der erfindungsgemäß erhaltenen pharmazeutischen Präformulierung und in der Folge das Freisetzungsprofil der konjugierten Hormone aus einer mittels dieser pharmazeutischen Präformulierung hergestellten Matrix-Tablette. Weiterhin können neben den vorstehend genannten erfindungsgemäß ausgewählten pharmazeutischen Trägerstoffen oder Trägerstoff-Gemischen geringe Mengen weiterer üblicher Tablettier-Hilfstoffe bzw. Stabilisatoren in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präformulierung in geringer Menge vorliegen, wodurch eine weitere Beeinflussung des Freisetzungsprofils der Hormone sowie deren Stabilität in der pharmazeutischen Präformulierung oder daraus hergestellten festen pharmazeutischen Zubereitungen wie Tabletten, insbesondere Matrix-Tabletten, ermöglicht wird. Solche Tablettier-Hilfstoffe sind z.B. Füllstoffe, Sprengmittel, Zerfallsförderer- oder -beschleuniger, Trockenbindemittel, Trockenmittel oder Adsorptionsmittel, Gleitmittel (z.B. Fließregulierungs-, Schmier- oder Formtrennmittel). Diese beispielhaft genannten Tablettier-Hilfsstoffe, oder auch weitere dem Fachmann geläufige und üblicherweise in der Tablettenherstellung verwendete Hilfsstoffe, können zu den erfindungsgemäßen Präformulierungen maximal in solchen Mengen zugemischt werden, in denen sie auch in der fertigen Matrixtablette vorliegen sollen.

Die erfolgreiche Verwendbarkeit der erfindungsgemäßen Präformulierung zur Herstellung von festen galenischen Formen

natürlicher Gemische konjugierter equiner Oestrogen, insbesondere z.B. von Tabletten oder vorzugsweise Matrix-Tabletten, stellt einen wesentlichen Teilschritt bei der Herstellung der eigentlichen festen galenischen Form für die therapeutische bzw. prophylaktische Verabreichung an Patienten dar und beruht neben anderen Faktoren auch auf der Art der erfundungsgemäß ausgewählten pulver- und/oder granulatförmigen pharmazeutischen Trägerstoffe, nämlich insbesondere pharmazeutische Trägerstoffe aus der Gruppe mikrokristalliner Cellulosen und die fakultativ im Gemisch mit mikrokristalliner Cellulose eingesetzte Lactose. Ist der pharmazeutische Trägerstoff in der erfundungsgemäßen Pharmazeutischen Präformulierung eine mikrokristalline Cellulose, so kann diese eine einzelne Type mikrokristalliner Cellulose sein oder auch ein Gemisch verschiedener Typen mikrokristalliner Cellulosen. Eine andere Variante der Erfahrung enthält Gemische von mikrokristalliner Cellulose mit Lactose, die jeweils in pulver- und/oder granulatförmiger Form vorliegen. In der Variante der erfundungsgemäßen Präformulierungen, in der Gemische aus einer mikrokristallinen Cellulose mit Lactose als Trägerstoff vorliegen, kann deren Mischungsverhältnis in weiten Bereichen variiert werden, wobei jedoch zweckmäßigerweise darauf zu achten ist, dass die Menge der mikrokristalliner Cellulose nicht unter 60 Gew.-%, vorzugsweise nicht unter 80 Gew.-%, und die Menge der Lactose nicht über 40 Gew.-%, vorzugsweise nicht über 20 Gew.-%, liegen sollte. Zweckmäßige Mischungsverhältnisse von mikrokristalliner Cellulose zu Lactose sind gegeben, sofern das Gewichtsverhältnis von mikrokristalliner Cellulose zu Lactose im Bereich von 8:2 bis 6:4 liegt, vorzugsweise im Bereich von 7,5:2,5 bis 6,5:3,5. In einer beispielhaften Ausgestaltung der erfundungsgemäßen Präformulierung beträgt das Mischungsverhältnis von mikrokristalliner Cellulose zu Lactose etwa 7:3 als Gewichtsverhältnis.

Mikrokristalline Cellulosen sind als pharmazeutischer Grundstoff in verschiedenen Ausführungen im Handel erhältlich, z.B. als Avicel® (z.B. der Firma Lehmann & Voss & Co.,

Hamburg, Deutschland), insbesondere als Avicel[®]-Typen PH 101, PH 102, PH 102 SCG oder PH 103. Die als Avicel[®] im Handel erhältlichen mikrokristallinen Cellulosen für pharmazeutische Zwecke weisen üblicherweise z.B. folgende allgemeine Spezifikation auf: Wassergehalt unter 5 Gew.-% (Type PH 103: unter 3 Gew.-%); Asche unter 10; Brechungsindex 1,55; pH (Dispersion) 5,5 bis 7,0; mittlere Korngrößen für

Type	PH 101	PH 102	PH 102 SCG	PH 103
	50 µm	100 µm	130 µm	50 µm;

und ein Teilchengrößenverteilung von:

Type	PH 101	PH 102	PH 102 SCG	PH 103
250 µm	< 1 %	< 8 %	< 8 %	< 1 %
150 µm			> 23 %	
75 µm	< 30 %	> 45 %	> 63 %	< 30 %

Eine weitere, erfindungsgemäß verwendbare, im Handel erhältliche mikrokristalline Cellulose für pharmazeutische Zwecke wird unter dem Handelsnamen Vivapur[®], z.B. als Type Vivapur[®] 101 oder Vivapur[®] 12, vertrieben (z.B. von der Firma J. Rettenmaier & Söhne GmbH + Co, Rosenberg, Deutschland). Vivapur[®] 101 weist üblicherweise z.B. folgende allgemeine Spezifikation auf: Trocknungsverlust maximal 6 Gew.-%; Polymerisationsgrad (Identität) < 350; Schüttdichte 0,26 bis 0,32 g/ml; Korngrößenverteilung: d₁₀: < 30 µm, d₅₀: 40 bis 70 µm, d₉₀: > 80 µm; Siebanalyse (Rückstand auf dem Luftstrahlsieb): > 250 µm maximal 1 Gew.-%, > 75 µm maximal 30 Gew.-%, > 32 µm mindestens 50 Gew.-%. pH 5,0 bis 7,0; Sulfatasche maximal 0,05 Gew.%. Vivapur[®] 12 weist üblicherweise z.B. folgende allgemeine Spezifikation auf: Trocknungsverlust maximal 6 Gew.-%; Schüttdichte etwa 0,35 g/ml; Stampfvolumen etwa 1,9 ml/g; mittlere Korngröße 160 µm; Korngrößenverteilung: d₁₀: < 30 µm, d₅₀: 40 bis 70 µm, d₉₀: > 80 µm; Siebanalyse (Rückstand auf dem Luftstrahlsieb): 400 µm maximal 1 Gew.-%, 160 µm maximal 50 Gew.-%, 50 µm mindestens 70 Gew.-%.

Lactose ist ebenfalls als pharmazeutischer Grundstoff im Handel als ein weißes, gesiebtes, kristallines, geruchloses,

in Wasser leicht und in Ethanol praktisch unlösliches Pulver erhältlich, z.B. als Capsulac® (der Firma Meggle), insbesondere als Capsulac® 60 oder Capsulac® 200. Die im Handel als Capsulac® 60 erhältliche Lactose für pharmazeutische Zwecke weist üblicherweise folgende Spezifikation auf: sauer oder alkalisch reagierende Substanzen maximal 0,4 ml 0,1 n Natronlauge; spezifische Drehung 54,4° bis 55,9°; Wasser (DAB) 4,5 bis 5,5 Gew.-%; Trocknungsverlust maximal 0,5 Gew.-%; Sulfatasche maximal 0,1 Gew.-%; Glührückstand maximal 0,1 Gew.-%; Korngrößenverteilung (Rüttelsiebung, 25 g, 10 Minuten)): < 100 µm maximal 10 Gew.-%, < 630 µm mindestens 97 Gew.-%. Die im Handel als Capsulac® 200 (Type EP D 80) erhältliche Lactose für pharmazeutische Zwecke weist üblicherweise folgende Spezifikation auf: sauer oder alkalisch reagierende Substanzen maximal 0,19 ml 0,1 n Natronlauge; spezifische Drehung 55,4°; Gesamtwasser 5,39 Gew.-%; Trocknungsverlust 0,17 Gew.-%; Sulfatasche 0,04 Gew.-%; Glührückstand 0,04 Gew.-%; Korngrößenverteilung (Luftstrahlsiebung, 10 g, 2 Minuten)): < 32 µm 45 bis 75 Gew.-%, < 100 µm mindestens 90 Gew.-%.

In zweckmäßigen Ausgestaltungen können die erfindungsgemäßen Präformulierungen durch weitere Parameter charakterisiert werden, wie z.B. die Partikelgrößenverteilung, die mittlere bzw. durchschnittliche Partikelgröße, die Porosität der Partikel, das mittlere Schüttgewicht (Schüttdichte) und/oder mittlere Schüttvolumen.

Zweckmäßige erfindungsgemäße pharmazeutische Präformulierungen weisen z.B. ein mittleres Schüttvolumen im Bereich von 1,8 bis 3,0 ml/g auf. Das mittlere Schüttgewicht (Schüttdichte) der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präformulierung liegt z.B. im Bereich von 0,3 bis 0,6 g/ml. In einer Alternative zeichnet sich die erfindungsgemäße pharmazeutische Präformulierung dadurch aus, dass die Präformulierung eine durch Siebanalyse als prozentuale Durchgangssumme in Abhängigkeit von der Siebmaschenweite charakterisierte Partikel-

größenverteilung von 100 Gew.-% der Partikel bei einer Maschenweite von 500 µm, von wenigstens 98 Gew.-% der Partikel bei einer Maschenweite von 250 µm, von etwa 65 bis 99,5 Gew.-% der Partikel bei einer Maschenweite von 160 µm, von etwa 35 bis 87 Gew.-% der Partikel bei einer Maschenweite von 125 µm, und einem Feinanteil von unter 23 Gew.-% bei einer Maschenweite von 63 µm, jeweils bezogen auf die Gesamtsumme der Siebfraktionen als 100 Gew.-%, aufweist. Alternativ zeichnet sich die erfindungsgemäße pharmazeutische Präformulierung dadurch aus, dass die Präformulierung eine durch Siebanalyse in Abhängigkeit von der Siebmaschenweite charakterisierte Partikelgrößenverteilung von etwa 0,15 bis maximal 2 Gew.-% der Partikel größer als eine Maschenweite von 250 µm, von etwa 3 bis 31 Gew.-% der Partikel größer als eine Maschenweite von 160 µm, von etwa 8 bis 36 Gew.-% der Partikel größer als eine Maschenweite von 125 µm, und einem Feinanteil der Partikel von etwa 3 bis maximal 23 Gew.-% bei einer Maschenweite von 63 µm, jeweils bezogen auf die Gesamtsumme der Siebfraktionen als 100 Gew.-%, aufweist. Die mittlere (durchschnittliche) Partikelgröße der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präformulierung liegt zweckmäßigerweise im Bereich von 50 bis 250 µm, vorzugsweise im Bereich von 75 bis 150 µm.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin auch ein Verfahren zur Herstellung der vorstehend beschriebenen erfindungsgemäßen Trockenextrakte von natürlichen Gemischen konjugierter equiner Oestrogene, insbesondere von Gemischen aus dem Harn trächtiger Stuten gewonnener, konjugierter Oestrogene, wobei durch diese Trockenextrakte pharmazeutische Präformulierungen von natürlicher Gemischen, konjugierter Oestrogene bereitgestellt werden, die sich für die Herstellung von festen galenischen Formen, z.B. zur Herstellung von Tabletten und insbesondere auch gewünschtenfalls auch für Direkttabletierung, eignen. Das Verfahren der Erfindung zur Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präformulierung in Form eines festen, freifließenden Trockenextraktes der oben definierten Art für die Tablettierung zeichnet sich dadurch

aus, dass man auf einen, in einem Wirbelschichtgerät fluidisierten pulver- und/oder granulatförmigen pharmazeutischen Trägerstoff, der aus der Gruppe mikrokristalliner Cellulosen oder einem Gemisch von mikrokristalliner Cellulose mit Lactose ausgewählt ist, eine wässrige Lösung, die ein Gemisch natürlicher konjugierter equiner Oestrogene als Wirkstoff enthält, in einer Menge aufsprüht, die dem in der pharmazeutischen Präformulierung erwünschten definierten, (bezogen auf die Haupthormon-Komponenten) standardisierten Wirkstoffgehalt entspricht, und man die erhaltenen wirkstoffhaltigen Partikel trocknet.

Die im Verfahren einsetzbaren mikrokristallinen Cellulose-Typen und Lactose-Typen sind weiter oben bereits im Zusammenhang mit den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präformulierungen beschrieben.

Für das erfindungsgemäße Verfahren kann als CE-enthaltendes aus PMU beliebiger Herkunft gewonnenes wässriges Lösungsextrakt in einem weiten Bereich varierender CE-Konzentration eingesetzt werden, die durch die weiter oben zum Stand der Technik für das PMU beschriebenen Aufarbeitungsverfahren erhalten werden können, insbesondere durch das in der WO 98/08526 beschriebene oder ähnliche Verfahren unter Verwendung semipolarer, vorzugsweise nicht-ionischer semipolarer Adsorberharze. Je nach Konzentration der CE und der ggf. in diesen Extrakten verbliebenen Begleitstoffe können diese wässrigen Extrakte durch weiteres Entfernen von Lösungsmittel aufkonzentriert oder durch Zugabe von weiterem Wasser bzw. von mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmitteln wie z.B. niederen aliphatischen Alkoholen auf gewünschte Wirkstoffgehalte für den Einsatz im Verfahren der vorliegenden Erfindung eingestellt werden.

In einer Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens kann die eingesetzte Wirkstoff enthaltende wässrige Lösung somit neben dem Wasser noch andere, mit Wasser mischbare organische

Lösungsmittel, insbesondere noch einen oder mehrere niedere aliphatische Alkohole, als zusätzliches Lösungsmittel enthalten. Geeignete niedere aliphatische Alkohole sind insbesondere solche mit ein bis vier Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methanol, Ethanol, Isopropanol oder n-Butanol. Bevorzugt sind Methanol, Ethanol oder Isopropanol. Die organischen Lösungsmittel, insbesondere die Alkohole, können auch im Gemisch miteinander als zusätzliches Lösungsmittel der wässrigen Lösung zugesetzt sein. Die Menge des mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittelanteils, insbesondere des Alkoholanteils, kann in der wässrigen Lösung in den Bereichen liegen, wie diese in der WO 98/08526 als geeignet beschrieben sind. Andere ggf. geeignete mit Wasser mischbare Lösungsmittel wie Ketone oder wasserlösliche Ether sind ebenfalls in der WO 98/08526 beschrieben.

Bevorzugt werden im erfindungsgemäßen Verfahren allerdings Wirkstoff enthaltende wässrige Lösungen, d.h. CE-Extraktlösungen oder -konzentrate, eingesetzt, die eine weitgehend von organischem Lösemittel befreite, zur galenischen Weiterverarbeitung geeignete wässrige Lösung, d.h. ein weitgehend rein wässrige Lösung, der CE oder ein weitgehend von organischem Lösemittel befreites Konzentrat der CE sind. Sehr bevorzugt sind hierbei rein wässrige Lösungen oder Konzentrate des natürlichen Gemisches konjugierter Oestrogene.

Zweckmäßige Ausführungsvarianten des vorliegenden erfindungsgemäßen Verfahrens zeichnen sich dadurch aus, dass die eingesetzte wässrige Lösung einen Wirkstoffgehalt berechnet als Trockensubstanz des Gemisches natürlicher equiner konjugierter Oestrogene (Gesamthormongehalt einschließlich der freien Oestrogene und sonstiger Feststoffe) im Bereich von etwa 3,5 bis 20 Gew.-% bezogen auf die wässrige Lösung als 100_Gew.-% aufweist. Bevorzugt liegt der als Trockensubstanz des natürlichen Gemisches konjugierter equiner Oestrogene berechnete Wirkstoffgehalt in der wässrigen Lösung im Bereich von etwa 3,5 bis 14,5 Gew.-% bezogen auf die wässrige Lösung

als 100 Gew.-%. Wird der Wirkstoffgehalt der erfindungsgemäß im Verfahren eingesetzten wässrigen Lösung als Gesamthormongehalt (einschließlich der freien Oestrogene) berechnet, so weist die eingesetzte wässrige Lösung einen Wirkstoffgehalt im Bereich von 10 bis 100 mg pro 1 g der wässrigen Lösung, vorzugsweise im Bereich von 10 bis 40 mg pro 1 g der wässrigen Lösung, auf.

Wird im erfindungsgemäßen Verfahren als wässrige Lösung ein Konzentrat eingesetzt, so weist dieses zweckmäßigerweise einen Wirkstoffgehalt berechnet als Trockensubstanz des Gemisches natürlicher konjugierter equiner Oestrogene (Gesamthormongehalt einschließlich der freien Oestrogene und sonstiger Feststoffe) im Bereich von größer 20 Gew.-% bezogen auf das Konzentrat als 100 Gew.-% auf. Wird der Wirkstoffgehalt des erfindungsgemäß im Verfahren eingesetzten wässrigen Konzentrates als Gesamthormongehalt (einschließlich der freien Oestrogene) des Gemisches natürlicher equiner konjugierter Oestrogene (CE) berechnet, so weist das eingesetzte Konzentrat zweckmäßigerweise einen Wirkstoffgehalt von größer 40 mg pro 1 g des Konzentrates (100 Gew.-%) auf.

Zweckmäßigerweise werden im erfindungsgemäßen Verfahren wässrige Lösungen eingesetzt, in denen der Gesamthormongehalt (einschließlich der freien Oestrogene) bezogen auf die in der wässrigen Lösung enthaltene Trockensubstanz als 100 Gew.-% im Bereich von 18 bis 31 Gew.-% liegt.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Trockenextrakte bzw. Präformulierungen von natürlichen Gemischen konjugierter Oestrogene, insbesondere von Gemischen aus dem Harn trächtiger Stuten gewonnener, konjugierter Oestrogene kann in an sich beliebigen, üblichen Wirbelschichttrocknungsgeräten, insbesondere solchen für den Einsatz im pharmazeutischen Betrieb, durchgeführt werden. Geeignete Wirbelschichtgeräte sind z.B. das Wirbelschichtgerät „Strea I“. Im erfindungsgemäßen Verfahren wird der pulver-

oder granulatförmigen pharmazeutischen Trägerstoff, z.B. die mikrokristalline Cellulose oder einem Gemisch von mikrokristalliner Cellulose mit Lactose, im Wirbelschichtgerät in einer vorberechneten Produktionsmenge vorgelegt und mittels eines Luftstromes fluidisiert. Anschließend wird eine ein natürliches Gemisch konjugierter Oestrogene als Wirkstoff enthaltende wässrige Lösung in einer Menge, die dem in der Präformulierung erwünschten Wirkstoffgehalt entspricht, auf den Trägerstoff aufsprüht und die erhaltenen wirkstoffhaltigen Partikel trocknet.

Das Verfahren kann hierbei sowohl kontinuierlich als auch diskontinuierlich im Chargenbetrieb durchgeführt sowie neben der Art und Menge des eingesetzten Trägerstoffes bzw. neben der Art, der Menge und dem Wirkstoffgehalt der eingesetzten wässrigen Lösung, weiterhin über dem Fachmann in der Wirbelschichttechnik geläufige Verfahrensparameter wie z.B. Zu- und Ablufttemperatur, Menge des zu- und abgeföhrten Luftstromes, die Aufsprühgeschwindigkeit der wässrigen Lösung sowie bei kontinuierlicher Verfahrensweise auch durch die Geschwindigkeit des Feststoffeintrages und Produktaustrages bzw. der Verweildauer des Produktes im Wirbelschichtgerät gesteuert werden.

In einer zweckmäßigen Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt z.B. die anhand der Ablufttemperatur regulierte Temperatur des im Wirbelschichtgerät fluidisierten Präformulierungs-Produktes im Bereich von 25 bis 60 °C, vorzugsweise im Bereich von 45 bis 55 °C. In einem Ausführungsbeispiel des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt die anhand der Ablufttemperatur regulierte Temperatur des im Wirbelschichtgerät fluidisierten Präformulierungs-Produktes bei etwa 45 bis 55 °C.

In einer zweckmäßigen Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt z.B. die über die relative Abluftfeuchte regulierte Prozeßfeuchtigkeit im Wirbelschichtgerät im Bereich

von 50 bis 80 % r.h. (r.h. = relative humidity bzw. relative Feuchte).

In einer zweckmäßigen Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens wird z.B. die eingesetzte Wirkstoff enthaltende wässrige Lösung mit einer Sprühgeschwindigkeit von 20 bis 50 g/min, auf den im Wirbelschichtgerät fluidisierten pulver- und/oder granulatförmigen pharmazeutischen Trägerstoff aufgesprüht.

Im erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Trockenextrakte bzw. Präformulierungen von natürlichen Gemischen konjugierter Oestrogene, insbesondere von Gemischen aus dem Harn trächtiger Stuten gewonnener, konjugierter Oestrogene werden in zweckmäßigen Ausführungsvarianten pulver- und/oder granulatförmige Trägerstoffe eingesetzt, die durch bestimmte Partikeleigenschaften gekennzeichnet sind und somit zur gezielten Steuerung der Partikeleigenschaften des Trockenextrakt- bzw. Präformulierungsproduktes verwendet werden können. Als geeignete Parameter für die Partikeleigenschaften der eingesetzten pulver- bzw. granulatförmigen Trägerstoffe kommen ebenso wie für die Charakterisierung der auf dieser Basis hergestellten Trockenextrakt- bzw. Präformulierungsprodukte z.B. die Partikelgrößenverteilung, die mittlere bzw. durchschnittliche Partikelgröße, die Porosität der Partikel oder das mittlere Schüttgewicht sowie vom Fachmann im konkreten Fall als zweckmäßig erachtete weitere Parameter herangezogen werden. Nachfolgend werden zur Orientierung einige zweckmäßige Bereiche dieser Partikelparameter angegeben.

In einer vorteilhaften Variante des erfindungsgemäßen Verfahren wird ein pulver- und/oder granulatförmiger pharmazeutischer Trägerstoff, insbesondere eine mikrokristalline Cellulose, eingesetzt, der eine durch Siebanalyse als prozentuale Durchgangssumme in Abhängigkeit von der Siebmaschenweite charakterisierte Partikelgrößenverteilung von 100 Gew.-%

der Partikel bei einer Maschenweite von 500 µm, von wenigstens 99 Gew.-% der Partikel bei einer Maschenweite von 250 µm, von etwa 85 bis 95 Gew.-% der Partikel bei einer Maschenweite von 160 µm, von etwa 70 bis 80 Gew.-% der Partikel bei einer Maschenweite von 125 µm, und einem Feinanteil von bis zu etwa 50 Gew.-% bei einer Maschenweite von 63 µm, jeweils bezogen auf die Gesamtsumme der Siebfaktionen als 100 Gew.-%, aufweist. Besonders zweckmäßige im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzte pulver- und/oder granulatförmige pharmazeutische Trägerstoffe, insbesondere die mikrokristalline Cellulose, weisen hierbei eine mittlere (durchschnittliche) Partikelgröße im Bereich von 50 bis 130 µm auf. Der im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzte pulver- und/oder granulatförmige pharmazeutische Trägerstoff, insbesondere die mikrokristalline Cellulose, weist z.B. ein Schüttgewicht (Schütttdichte) im Bereich von etwa 25 bis 35 g/ml auf. Weiterhin sind die im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzten pulver- und/oder granulatförmigen pharmazeutischen Trägerstoffe, insbesondere die mikrokristalline Cellulose, durch gekennzeichnet, dass der Wassergehalt (Trocknungsverlust) maximal etwa 6 Gew.-% beträgt.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wird in vorteilhafter Weise ein für die Herstellung von Pharmazeutika, die das natürliche Gemisch konjugierter Oestrogene aus dem PMU als Wirkkomponente enthalten, dienendes Ausgangsmaterial bereitgestellt, das sich als Trockenextrakt bzw. Präformulierung von hervorragender Qualität vorteilhaft für die Weiterverarbeitung durch Direkttablettierung eignet.

Das erfindungsgemäße Verfahren und die erfindungsgemäße Präformulierung weisen eine Reihe von Vorteilen insbesondere auch gegenüber anderen Verfahrensweisen auf. Es können CE-enthaltende wässrige Extrakte mit geringer Hormonkonzentration verarbeitet werden. Im Gegensatz zu Beobachtungen bei konventioneller Sprühtr洛克ung solcher CE-enthaltender Extrakte werden beim erfindungsgemäßen Verfahren in der Wirbelschicht

unerwünschte Anhaftungen z.B. an den Düsen nicht beobachtet. Die thermische Belastung der wertvollen Hormonbestandteile der eingesetzten wässrigen Extrakte ist beim erfindungsgemäßem Verfahren in der Wirbelschicht sehr gering. Klebrige Eigenschaften, z.B. Verklumpung, des CE-enthaltenden wässrigen Extraktes kommen weniger zum Tragen als bei anderen Trocknungsverfahren wie z.B. bei Single-Pot Technologie. Gegenüber Arbeitsweisen in Vakuumtrocknern etc. ist das erfindungsgemäßem Verfahren ein kontinuierlich durchführbares Verfahren, dass zudem – sowohl bei kontinuierlicher als auch diskontinuierlicher Verfahrensweise – den Auftrag großer Flüssigkeitsmengen, auch ohne Überfeuchtung, erlaubt. Im erfindungsgemäßem Verfahren kann ein weites Spektrum an Extrakten sowohl hinsichtlich der Hormonkonzentration als auch der Konzentration an Begleitstoffen verarbeitet werden. Dadurch kann das Verfahren sehr gut die aufgrund der natürlichen Schwankungen des PMU-Ausgangsmaterials in der großtechnischen Praxis zu bewältigenden Probleme lösen. Es zeigte sich, dass durch Aufsprühen eines Hormonkonzentrates mit Hilfe der Wirbelschichttechnik auf erfindungsgemäß verwendete Trägerstoffe, wie mikrokristalline Cellulose oder ggf. Gemische von mikrokristalliner Cellulose mit Lactose, die konjugierten Hormone homogen auf die Trägerstoffe aufgetragen werden können. Die nach dem erfindungsgemäßem Verfahren hergestellten Präformulierungen in Form fester, freifließender Trockenextrakte sind sehr stabile pulver- bzw. partikelförmige hormonhaltige Produkte, die überraschend gut in Matrixtablettens homogen verteilt und verpreßt werden können. Somit sich lassen sich aus den erfindungsgemäßem pharmazeutischen Präformulierungen in einfacher Weise Matrixtablettens mit einem gewünschten Freisetzungprofil fertigen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne jedoch ihren Umfang zu beschränken.

Beispiele

Beispiel 1:

Trocknung bzw. Herstellung einer Präformulierung mit hormonhaltigem Wirkstoff in einem Wirbelschichtgerät, und Hormonbilanz

Es wurden eine Reihe von Versuchen mit dem Ziel der Entwicklung eines hormonhaltigen Wirkstoffs durch Trocknung der Hormone aus Urinkonzentrat von trächtigen Stuten durchgeführt. Die konjugierten Hormone mußten hierbei in eine Form gebracht werden, welche die chemische Stabilität der Hormone gewährleistet und die Verarbeitung der Hormone in einer Tablette ermöglicht. Es wurde ein Urinkonzentrat (konzentrierte wässrige Lösung von Urin trächtiger Stuten = PMU) aus einer Sammelkampagne in Asien eingesetzt, das durch seine Menge an Trockensubstanz und Hormonkonzentration charakterisiert war. Das Urinkonzentrat wurde vor der Verwendung gemäß dem Verfahren der WO 98/08526 aufgearbeitet, um unerwünschte Begleitstoffe wie Harnstoff, HPMF und Kresole abzutrennen.

In den Versuchen zeigte sich, dass durch Aufsprühen des Hormonkonzentrates durch die Wirbelschichttechnik auf Trägerstoffe wie mikrokristalline Cellulose oder Gemische aus mikrokristalliner Cellulose mit Lactose die konjugierten Hormone auf die Hilfsstoffe homogen aufgetragen werden konnten.

Ein aus einer Sammelkampagne bereitgestelltes Urinkonzentrat wurde auf mikrokristalline Cellulose oder auf ein Gemisch von mikrokristalliner Cellulose und Lactose aufgesprüht und dadurch die Hormone auf den Träger oder das Trägerstoffgemisch aufgetragen. Dieser Prozeß wurde in einem Wirbelschichtgranulator durchgeführt. Die Partikelgröße und Porosität des Wirkstoffgranulats wurde durch die Zuluft- und Ablufttemperatur und die Sprühgeschwindigkeit reguliert. Als Parameter für den Prozeß dienten die Produkttemperatur (reguliert an Hand der Ablufttemperatur), die im Bereich von 25 bis 55 °C einge-

stellte war, sowie die Prozeßfeuchtigkeit (reguliert über relative Abluftfeuchte), die im Bereich von 50 bis 80 % relative Luftfeuchte eingestellt war. Die Sprühgeschwindigkeit wurde entsprechend gewählt, um die vorgenannten Bereiche einzuhalten.

Zur Herstellung von Trockenextrakten von natürlichen Gemischen konjugierter Oestrogene wurde in diesen Versuchen ein Wirbelschichtgerät (Strea 1) eingesetzt, mit dem ca. 1 kg Trockenextrakt pro Ansatz hergestellt werden kann. Der wässrige, ein natürliches Gemisch konjugierter Oestrogene enthaltender Lösungsextrakt wurde nach dem Top-Spray-Verfahren in das Wirbelschichtgerät eingebracht. Die weitere technische Ausrüstung umfaßte:

- Sartorius Waage / 6,2 kg / Typ LC6200S-OD2,
- Schlauchpumpe Masterflex 07523-27 mit Pumpenkopf 7518-10,
- Feuchtemeßgerät vom Typ HR 73 von Mettler Toledo.

Die Versuche im Wirbelschichtgerät wurden mit wässrigen, ein natürliches Gemisch konjugierter Oestrogene enthaltenden Lösungsextrakten durchgeführt, die aus einer gemäß dem in der WO 98/08526 beschriebenen Verfahren aufgearbeiteten Sammellkampagne in Asien entstammten, wobei die hormonhaltigen wässrigen Extrakte die folgenden Hormongehalte aufwiesen:

Versuch 1: TS = 9,2 Gew.-%

Versuch 2: TS = 15,9 Gew.-%

Versuch 3: TS = 19,3 Gew.-%

Versuch 4: TS = 9,2 Gew.-%

In weiteren Versuchen wurden CE-enthaltende wässrige Lösungsextrakte mit TS = 11,8 Gew.-% (Versuch 5) bzw. TS = 9,9 Gew.-% (Versuch 6) eingesetzt. Die wässrigen Lösungsextrakte wiesen alle einen kristallinen oder ölichen Niederschlag auf, der eine homogene Verarbeitung aber nicht wesentlich beeinträchtigte. Die wässrigen Lösungsextrakte besaßen nur einen relativ niedrigen Hormongehalt, weshalb die Trocknungsextrakte auf einen theoretischen Soll-Gehalt von 45 mg konjugierte Oestrogene pro g Trocknungsextrakt eingestellt wurden.

Als Trägerstoffe für das natürliche Gemisch konjugierter Oestrogene wurden eingesetzt:

- Avicel PH 102,
- Capsulac 60.

VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

Herstellung eines Trockenextraktes mit einem Gehalt von 45 mg konjugierter Oestrogene pro g Trockenextrakt bei Vorlagen von 570 bis 680 g Vorlage des Trägerstoffes.

Versuch 1:

eingesetzter Extrakt: 4023,1 g; TS = 9,2 Gew.-%;
Dichte: 1,0365 g/l; CE = 12,14 g/l
Vorlage: 677,0 g Avicel PH 102
Sprührate: 40-50 g/min (ungefährer Mittelwert)
relative Abluftfeuchte: 70-80 %
Ablufttemperatur: 32-34 °C

Versuch 2:

eingesetzter Extrakt: 2400,0 g; TS = 15,9 Gew.-%;
Dichte: 1,0662 g/l; CE = 20,86 g/l
Vorlage: 661,9 g Avicel PH 102
Sprührate: 40-50 g/min (ungefährer Mittelwert)
relative Abluftfeuchte: 70-80 %
Ablufttemperatur: 32-34 °C

Versuch 3:

eingesetzter Extrakt: 1904,6 g; TS = 19,3 Gew.-%;
Dichte: 1,0662 g/l; CE = 20,86 g/l
Vorlage: 574,8 g Avicel PH 102
Sprührate: 40-50 g/min (ungefährer Mittelwert)
relative Abluftfeuchte: 70-80 %
Ablufttemperatur: 32-34 °C

Alle 3 Versuche verliefen unproblematisch. Die Sprühzeiten lagen bei Versuch 1 bei 83 Minuten, bei Versuch 2 bei 46 Minuten und bei Versuch 3 bei 35 Minuten.

Versuch 4:

eingesetzter Extrakt: 4023,1 g; TS = 9,2 Gew.-%;
Dichte: 1,0365 g/l; CE = 12,14 g/l
Vorlage: 677,0 g Avicel PH 102
Sprührate: 40-50 g/min (ungefährer Mittelwert)
relative Abluftfeuchte: 50-60 %
Ablufttemperatur: 35-40 °C

Dieser Versuch ist eine Wiederholung von Versuch 1, durch den Überprüft werden sollte, ob durch Verringerung der Sprührate ein feineres Trockenextrakt hergestellt werden kann. Der Trockenextrakt erwies sich in Siebanalysen gegenüber dem in Versuch 1 erhaltenen Trockenextrakt als feiner (siehe Zusammenfassung der Ergebnisse der Versuche).

Weitere Versuche wurden in analoger Verfahrensweise zu den Versuchen 1 bis 3 mit Avicel PH 102 (Versuch 5) oder mit Gemischen von Avicel PH 102 und Capsulac 60 (Gewichtsverhältnis 7:3; Versuch 6) durchgeführt.

VERSUCHSERGEBNISSE

Detailergebnisse zur Hormonbilanz in den Versuchen 1 bis 4 sind in den Tabellen I bis IV zusammengefaßt.

Prinzipiell wurde gefunden, dass bei einer Vorlage von 570 g bis 680 g Avicel PH 102 als Trägerstoff ein kontinuierlicher und schneller Auftrag des Extraktes möglich ist (Versuche 1 bis 3). Für die eingesetzten von 1900 bis 4023 g variierten Extraktmengen lagen die Sprühzeiten für diese Versuche zwischen 35 und 83 Minuten. Hieraus ergaben sich Auftragsmengen

von 0,55 g bis 0,64 g Feststoff aus dem Extrakt pro g Avicel (Mittelwert: 0,59 g).

Um in einem weiteren Versuch (Versuch 5) den vorgegebenen Soll-Gehalt von 45 mg konjugierte Oestrogene pro g Trockenextrakt einzuhalten bzw. Grenzen für maximal auftragbare Wirkstoffmengen zu ermitteln, wurde in diesem Versuch die Vorlage an Avicel PH 102 auf 342,5 g reduziert - gegenüber den vorherigen Versuchen 1 bis 4 also eine Reduzierung um fast 50%. Aufgetragen werden sollte 4640 g Extrakt. Hierbei traten bis ca. 1600 g aufgesprühtem Extrakt keine Probleme auf, da bis zu dieser Menge wie in den vorangegangenen Versuchen 1 bis 4 wieder eine Auftragsmenge von 0,56 g Feststoff aus dem Extrakt pro g Avicel vorlag. Bei ca. 2000 g aufgesprühtem Extrakt ergab sich eine Auftragsmenge von 0,68 g und bei ca. 2500 g von 0,86 g Feststoff aus dem Extrakt pro g Avicel. Bis zu dieser Auftragsmenge ließ sich der Extrakt weitgehend unproblematisch aufsprühen. Danach wurde die Sprührate stark reduziert, da ab dieser Menge der Feststoff aus dem Extrakt die Menge des Trägerstoffes übersteigt und das Produkt ab diesem Punkt Klebeneigung zeigte. Der Prozeß wurde dann nur noch bei einer relativen Feuchte von < 25 % gefahren, da sich die Abluftfilter zusetzten; die Luftmenge war nicht mehr ausreichend um das Wirbelbett aufrecht zu erhalten. Die reine Sprühzeit betrug mehr als 5 Stunden.

Zusammenfassend kann daher gesagt werden, dass bis zu einem Auftrag von 0,6 g Feststoff aus dem Extrakt pro g Avicel der gesamte Extrakt verarbeitet sein sollte. Bei etwa 0,86 g Auftrag an Feststoff aus dem Extrakt liegt die Mengen-Obergrenze, die Avicel PH 102 an Extrakt ohne Beeinträchtigung aufnehmen kann. Danach ist eine Reduktion der Sprühauftakes und eine entsprechende Anpassung der restlichen Parameter erforderlich.

Versuch Versuch 4 stellt eine Wiederholung von Versuch dar. Hier wurde durch Veränderung der Parameter (niedrigere Sprüh-

rate und dadurch höhere Ablufftemperatur und eine geringere Abluftfeuchte) eine feinere Verreibung hergestellt.

Beim zusätzlichen Versuch 6 erfolgte wie in Versuch 4 eine Reduktion der Vorlage, um auf 45 mg konjugierte Estrogene pro g Verreibung einstellen zu können (Reduktion > 60% gegenüber Versuch 1 und Versuch 2). Zusätzlich wurde hier Lactose eingesetzt (Verhältnis Avicel zu Lactose = 7 zu 3). In diesem Versuch war ab einer Auftragsmenge von 0,6 g Feststoff aus dem Extrakt pro g Gemisch Avicel/Lactose eine Absenkung der Sprührate von 20 g/min auf < 9 g/min erforderlich (bei V-140 lag die Grenze bei 0,86 g Feststoff). Die aufgesprühte Extraktmenge betrug zu diesem Zeitpunkt ca. 40 Gew.-% (< 1600 g). Ab ca. 1800 g trat auch hier, wie bereits in Versuch 4 beobachtet, Klebeneigung auf. Der Versuch wurde nach Auftrag von 70 % Extraktmenge abgebrochen, da eine weitere Absenkung der Sprührate (< 9 g/min) auf Grund der Geräte nicht möglich war.

Tabelle I

Hormonbilanz für den Versuch 1

Oestrogene	Gesamttestostogene				Freie Estrogene			
	Lösungsextrakt		Trockenextrakt		Lösungsextrakt		Trockenextrakt	
	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ²⁾	[mg/g]	[%] ²⁾
17- α -Estradiol	0,455	4,34	1,856	4,31	0,047		0,196	
17- β -Estradiol	0,646	6,17	2,631	6,12	0,082		0,344	
17- α -DH-Equilin	1,270	12,12	5,160	11,99	0,098	0,94	0,405	0,94
17- β -DH-Equilin	0,322	3,07	1,323	3,08	0,019		0,077	
17- α -DH-Equilenin	0,057	0,54	0,229	0,53	0,007		0,021	
17- β -DH-Equilenin	0,031	0,30	0,215	0,50	0,000		0,000	
Estron	6,193	59,12	25,371	58,97	0,247	2,36	1,015	2,36
Equilin	2,236	21,34	9,312	21,64	0,057	0,54	0,229	0,53
δ -8,9-Dehydroeston	0,293	2,80	1,223	2,84	0,022		0,076	
Equilenin	0,124	1,18	0,515	1,20	0,000		0,000	
Gesamthormongehalt	11,627		47,835		0,579		2,363	
Summe Haupthormone ³⁾	10,476		43,022		0,468		1,922	

1) bezogen auf 17- α -Estradiol, 17- α -DH-Equilin, 17- β -DH-Equilin, Estron und Equilin2) bezogen auf Summe 17- α -Estradiol, 17- α -DH-Equilin, 17- β -DH-Equilin, Estron und Equilin aus Gesamttestostogenen3) Summe der Hormone 17- α -Estradiol, 17- α -DH-Equilin, 17- β -DH-Equilin, Estron, Equilin**Tabelle II**

Hormonbilanz für den Versuch 2

Oestrogene	Gesamttestostogene				Freie Estrogene			
	Lösungsextrakt		Trockenextrakt		Lösungsextrakt		Trockenextrakt	
	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ²⁾	[mg/g]	[%] ²⁾
17- α -Estradiol	0,826	4,46	2,085	4,49	0,087		0,223	
17- β -Estradiol	1,220	6,58	3,074	6,62	0,163		0,417	
17- α -DH-Equilin	2,302	12,42	5,824	12,54	0,177	0,96	0,437	0,94
17- β -DH-Equilin	0,634	3,42	1,506	3,24	0,036		0,087	
17- α -DH-Equilenin	0,124	0,57	0,298	0,64	0,012		0,030	
17- β -DH-Equilenin	0,103	0,56	0,242	0,52	0,000		0,000	
Estron	10,835	58,47	27,056	58,28	0,423	2,28	1,056	2,27
Equilin	3,934	21,23	9,957	21,45	0,092	0,50	0,223	0,50
δ -8,9-Dehydroeston	0,529	2,85	1,348	2,90	0,016		0,079	
Equilenin	0,220	1,19	0,543	1,17	0,000		0,000	
Gesamthormongehalt	20,727		51,933		1,006		2,562	
Summe Haupthormone ³⁾	18,531		46,428		0,815		2,036	

1) bezogen auf 17- α -Estradiol, 17- α -DH-Equilin, 17- β -DH-Equilin, Estron und Equilin2) bezogen auf Summe 17- α -Estradiol, 17- α -DH-Equilin, 17- β -DH-Equilin, Estron und Equilin aus Gesamttestostogenen3) Summe der Hormone 17- α -Estradiol, 17- α -DH-Equilin, 17- β -DH-Equilin, Estron, Equilin

Tabelle III

Hormonbilanz für den Versuch 3

Oestrogene	Gesamttestostogene				Freie Estrogene			
	Lösungsextrakt		Trockenextrakt		Lösungsextrakt		Trockenextrakt	
	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ²⁾	[mg/g]	[%] ²⁾
17- α -Estradiol	1,003	4,64	2,208	4,57	0,102		0,227	
17- β -Estradiol	1,402	6,49	3,072	6,36	0,166		0,365	
17- α -DH-Equilin	2,678	12,40	5,984	12,39	0,207	0,96	0,463	0,96
17- β -DH-Equilin	0,633	2,93	1,432	2,96	0,038		0,091	
17- α -DH-Equilenin	0,118	0,55	0,232	0,48	0,021		0,031	
17- β -DH-Equilenin	0,045	0,21	0,057	0,12	0,000		0,000	
Estron	12,713	58,87	28,105	58,18	0,492	2,28	1,083	2,24
Equilin	4,569	21,16	10,582	21,90	0,107	0,50	0,241	0,50
δ -8,9-Dehydroeston	0,539	2,50	1,265	2,62	0,021		0,113	
Equilenin	0,222	1,03	0,492	1,02	0,000		0,000	
Gesamthormongehalt	23,922		53,429		1,154		2,614	
Summe Haupthormone ³⁾	21,596		48,311		0,946		2,105	

1) bezogen auf 17- α -Estradiol, 17- α -DH-Equilin, 17- β -DH-Equilin, Estron und Equilin2) bezogen auf Summe 17- α -Estradiol, 17- α -DH-Equilin, 17- β -DH-Equilin, Estron und Equilin aus Gesamttestostogenen3) Summe der Hormone 17- α -Estradiol, 17- α -DH-Equilin, 17- β -DH-Equilin, Estron, EquilinTabelle IV

Hormonbilanz für den Versuch 4

Oestrogene	Gesamttestostogene				Freie Estrogene			
	Lösungsextrakt		Trockenextrakt		Lösungsextrakt		Trockenextrakt	
	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g] ¹⁾	[%]	[mg/g]	[%] ²⁾	[mg/g]	[%] ²⁾
17- α -Estradiol	0,646	4,56	2,284	4,56	0,057		0,201	
17- β -Estradiol	1,093	7,71	3,798	7,58	0,151		0,531	
17- α -DH-Equilin	1,876	13,23	6,367	12,71	0,134	0,94	0,484	0,97
17- β -DH-Equilin	0,523	3,69	1,768	3,53	0,018		0,109	
17- α -DH-Equilenin	0,070	0,49	0,274	0,55	0,008		0,030	
17- β -DH-Equilenin	0,000	0,00	0,103	0,21	0,000		0,000	
Estron	8,022	56,57	28,947	57,77	0,282	1,99	1,038	2,07
Equilin	3,114	21,96	10,743	21,44	0,068	0,50	0,229	0,46
δ -8,9-Dehydroeston	0,381	2,69	1,339	2,67	0,022		0,083	
Equilenin	0,119	0,84	0,543	1,08	0,000		0,000	
Gesamthormongehalt	15,844		56,166		0,740		2,705	
Summe Haupthormone ³⁾	14,181		50,109				2,057	

1) bezogen auf 17- α -Estradiol, 17- α -DH-Equilin, 17- β -DH-Equilin, Estron und Equilin2) bezogen auf Summe 17- α -Estradiol, 17- α -DH-Equilin, 17- β -DH-Equilin, Estron und Equilin aus Gesamttestostogenen3) Summe der Hormone 17- α -Estradiol, 17- α -DH-Equilin, 17- β -DH-Equilin, Estron, Equilin

BEWERTUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE

Die Herstellung eines Trockenextraktes im Wirbelschichtgerät, auch mit Trägerstoffen unterschiedlicher Korngrößenverteilung, ist unproblematisch. Die Ausbeutebestimmung lag bei allen Versuchen zwischen 90 und 95%. Die Hormonverteilung, bezogen auf 17- α -DH-Equulin, Estron und Equulin, ist im Extrakt und in der Verreibung gleichbleibend. Der Trocknungsprozeß hat also keinen Einfluß auf die Stabilität der Hormone. Der Restfeuchtegehalt lag zwischen 3 und 6 % r.h..

Wie die Versuche zeigen, ist es möglich große Hormon-haltige Extraktmengen von 2 bis 4 kg innerhalb kurzer Zeit zu verarbeiten, d.h. auf Trägerstoffe aufzutragen und entsprechend zu trocknen. Als besonders wichtig hervorzuheben sind die ermittelten Auftragsmengen (g Feststoff aus dem Extrakt pro g Trägerstoff, z.B. Avicel), die maximal ohne Verfahrensprobleme auf den gewählten Trägerstoff aufgebracht werden können. Hier wurde festgestellt, dass bei Vorlage von z.B. Avicel als Trägerstoff ein Auftrag bis etwa 0,6 g Wirkstoff-Trockensubstanz aus dem hormon-haltigen wässrigen Lösungsextrakt pro g Avicel völlig problemlos ist (Versuche 1, 2 und 3 des Beispiels 1).

Beispiel 2:**Herstellung von Trockenextrakten unter Verwendung von
wässrigen Hormonextraktlösungen mit variierendem Hormongehalt**

Es wurden weitere Sprühversuche durchgeführt, um ein wässriges Lösungsextrakt, enthaltend natürliche Gemische equiner konjugierter Oestrogene in verschiedenen Konzentrationen, auf einen aus der Gruppe mikrokristalliner Cellulosen ausgewählten pharmazeutischen Trägerstoff aufzutragen. Die Sprühversuche wurden analog zum Beispiel 1 in einem Wirbelschichtsprühgerät mit 6 verschiedenen wässrigen Lösungsextrakten A bis F durchgeführt. Die Eigenschaften der eingesetzten wässrigen Lösungsextrakte A bis F (Wirkstoff-Lösungen) sowie die je-

weils verwendeten Verfahrensparameter sind aus Tabelle V ersichtlich. Weitere Eigenschaften der in Form eines festen, freifließenden Trockenextraktes erhaltenen pharmazeutischen Präformulierungen sind in Tabelle VI angegeben.

Die in Form eines festen, freifließenden Trockenextraktes erhaltenen pharmazeutischen Präformulierungen wurden noch einer Siebanalyse unterzogen. Die Siebanalyse wurde mit einer Retsch-Siebmaschine unter folgenden Bedingungen durchgeführt: 5 min. Siebzeit, Impulszeit 3 s, Schwingungshöhe 1,50 mm, Probenmenge jeweils ca. 20 g. Es wurden Siebe mit einer Maschenweite ab 1000 µm eingesetzt. Die Ergebnisse der Siebanalysen sind in der Tabelle VII wiedergegeben.

Tabelle V

Herstellung von Trockenextraktfraktionen, enthaltend natürliche Gemische equiner konjugierter Oestrogene, Versuche im Wirbelsprührohr

Tabelle VI

Eigenschaften gemäß Beispiel 2 erhalten pharmazeutischer Präformulierungen, die ein natürliches Gemisch konjugierter equiner Oestrogene als feste, freifließende Trockenextraktfraktion enthalten.

Versuch Nr.	TS [%] CE [mg/g] CE/TS [%]	g Trocken- substanz / 1 g Trägerstoff (Vivapur 101)	mg CE- Gehalt pro g Trägerstoff	Schütt- volumen [ml/g]	Schütt- dichte [g/ml]
V-A-1	3,5 10,726 30,65	277,3 293,6	85 90	2,36	0,42
V-A-2				2,12	0,47
V-A-3				2,16	0,46
V-B-1	7,4 17,655 23,9	355,6	85	2,48	0,4
V-B-2				2,5	0,4
V-B-3				2,68	0,37
V-C-1	12,7 33,451	322,8	85	2,84	0,35
V-C-2		322,7		2,44	0,41
V-D-1	14,5 26,274 18,12	496,7	90	2,28	0,44
V-D-2				2,12	0,47
V-E	6,6 16,229 24,59	347,5	90	2,28	0,44
V-F	13,6 38,224 28,11	320,2	90	2,4	0,42

Tabelle VII
Siebanalysen gemäß Beispiel 2 erhalten pharmazeutischer Präformulierungen in Form fester, freifließender Trockenextrakte.

Maschenweite (µm)	V-A-1 V-A-2 V-A-3			V-B-1 V-B-2 V-B-3			V-C-1 V-C-2			V-E			V-F			Avicel PH 102			Vivapur 101		
	DG (%)	SR (%)	DG (%)	SR (%)	DG (%)	SR (%)	DG (%)	SR (%)	DG (%)	SR (%)	DG (%)	SR (%)	DG (%)	SR (%)	DG (%)	SR (%)	DG (%)	SR (%)	DG (%)	SR (%)	
1000	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	
	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	
500	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	
	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	
250	99,59	0,41	99,17	0,83	99,20	0,80	99,39	0,61	98,33	1,67	99,48	0,52									
	99,75	0,25	99,17	0,83	99,81	0,19															
160	99,85	0,15	98,33	1,67																	
	92,88	6,71	88,88	10,28	81,55	17,66	83,09	16,30	86,30	12,02	88,70	10,78									
125	96,44	3,31	81,00	18,17	95,66	4,15															
	95,54	4,32	67,32	31,01																	
63	71,77	21,11	66,31	22,58	57,14	24,40	47,53	35,56	70,83	15,47	76,84	11,87									
	86,71	9,73	54,26	26,74	86,78	8,88															
	78,70	16,84	37,94	29,98																	
Feinanteil	9,82	61,95	12,68	53,62	8,85	48,29	6,72	40,80	15,37	55,45	43,73	33,11	59,96								
	21,06	65,65	6,57	47,69	22,53	64,25															
	13,97	64,73	3,93	33,42																	
					12,68																
					6,57																
					3,93																
					13,97																

1) DG = Durchgangssumme /

2) SR = Siebrückstand

Beispiel 3:**Orientierende Versuche zur Tablettierung**

Um die galenische Weiterverarbeitbarkeit der im Beispiel 1 durch Wirbelschichttechnologie hergestellten Trockenextrakte bzw. Präformulierungen zu testen, wurden die Trockenextrakte bzw. Präformulierungen mit weiteren Tablettierungshilfsstoffen vermischt und zu Matrixtabletten verpreßt. Es zeigte sich, dass die Mischungen in eine Matrixtablette homogen verteilt und verpreßt werden konnten. Überraschenderweise zeigte sich hierbei, dass durch die Wahl des Trägerstoffes und der weiteren Tablettierungshilfsstoffe in Abhängigkeit der Wasserlöslichkeit des Träger- und Tablettierungshilfsstoff-Gemisches die Freisetzungsgeschwindigkeit der in den Matrixtabletten verpreßten konjugierten Hormone entscheidend beeinflußt werden kann, und dass so erwünschte, vorgegebene Freisetzungsprofile eingestellt werden können. Auch die Zusammensetzung des für die konjugierten Oestrogene als Träger verwendeten Trägerstoffes, z.B. des Gemisches von mikrokristalliner Cellulose mit Lactose, die Partikelgröße und die Porosität des Wirkstoffgranulates, als auch die Partikelgrößenverteilung beeinflussen hierbei die Qualität der Verpreßbarkeit und das Freisetzungsprofil der Hormone, die aus der Matrix freigesetzt werden.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Präformulierung in Form eines festen, freifließenden Trockenextraktes für die Tablettierung, gekennzeichnet durch

- (c) einen pro Menge Trägermaterial definierten, (bezogen auf die Haupthormon-Komponenten) standardisierten Wirkstoffgehalt eines Gemisches natürlicher konjugierter equiner Oestrogene, wobei
- (d) der Wirkstoffgehalt durch Aufsprühen aus einer wässrigen Lösung auf einen pulver- und/oder granulatförmigen pharmazeutischen Trägerstoff aus der Gruppe mikrokristalliner Cellulosen oder einem Gemisch von mikrokristalliner Cellulose mit Lactose und Trocknung aufgebracht ist.

2. Präformulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoffgehalt berechnet als Trockensubstanz (TS) eines das Gemisch natürlicher konjugierter equiner Oestrogene enthaltenden Extraktes aus dem Harn trächtiger Stuten (Gesamthormongehalt einschließlich der freien Oestrogene und sonstiger Feststoffe) bezogen auf die Menge des pharmazeutischen Trägerstoffes in der Präformulierung im Bereich von 0,25 bis 0,70 g TS/g Trägerstoff, vorzugsweise im Bereich von 0,28 bis 0,64 g TS/g Trägerstoff, liegt.

3. Präformulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoffgehalt berechnet als Gemisch natürlicher equiner konjugierter Oestrogene (CE) bezogen auf die Menge des pharmazeutischen Trägerstoffes in der Präformulierung im Bereich von 35 bis 100 mg CE/g Trägerstoff, vorzugsweise im Bereich von 43 bis 90 mg CE/g Trägerstoff, liegt.

4. Pharmazeutische Präformulierung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Präformulierung eine Restfeuchte von maximal 3,0 Gew.-%, vorzugsweise von maximal 1,0

Gew.-%, bezogen auf die gesamte Präformulierung als 100 Gew.-%, beträgt.

5. Pharmazeutische Präformulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoffgehalt berechnet als Gesamthormongehalt (Summe aller konjugierten und freien Hormone) im Bereich von etwa 35 bis 100 mg pro 1 g des pharmazeutischen Trägerstoffes, vorzugsweise im Bereich von etwa 43 bis 90 mg pro 1 g des pharmazeutischen Trägerstoffes, liegt.

6. Pharmazeutische Präformulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass im Wirkstoffgehalt die konjugierten Hormone(jeweils als Natriumsalz des Sulfatesters), insbesondere die konjugierten Haupthormone, in folgenden Anteilen enthalten sind: 52,5 bis 61,5 % Estron, 22,5 bis 30,5 % Equilin, 13,5 bis 19,5 % 17- α -Dihydroequilin, 2,5 bis 9,5 % Estradiol, 0,5 bis 4,0 % 17- β -Dihydroequilin.

7. Pharmazeutische Präformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an freien Hormonen bezogen auf den Gesamtgehalt an Hormonen (Summe aller konjugierten und freien Hormone) im Wirkstoff der Präformulierung unter 5 Gew.-%, vorzugsweise unter 2 Gew.-%, liegt.

8. Pharmazeutische Präformulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutische Trägerstoff mikrokristalline Cellulose oder ein Gemisch von mikrokristallinen Cellulosen ist.

9. Pharmazeutische Präformulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutische Trägerstoff ein Gemisch von mikrokristalliner Cellulose mit Lactose ist.

10. Pharmazeutische Präformulierung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis von mik-

rokristalliner Cellulose zu Lactose im Bereich von 8:2 bis 6:4, vorzugsweise im Bereich von etwa 7,5:2,5 bis 6,5:3,5, liegt und insbesondere etwa 7:3 beträgt.

11. Pharmazeutische Präformulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das mittlere Schüttvolumen der Präformulierung im Bereich von 1,8 bis 3,0 ml/g liegt.

12. Präformulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das mittlere Schüttgewicht (Schütttdichte) der Präformulierung im Bereich von 0,3 bis 0,6 g/ml liegt.

13. Pharmazeutische Präformulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Präformulierung eine durch Siebanalyse als prozentuale Durchgangssumme in Abhängigkeit von der Siebmaschenweite charakterisierte Partikelgrößenverteilung von 100 Gew.-% der Partikel bei einer Maschenweite von 500 µm, von wenigstens 98 Gew.-% der Partikel bei einer Maschenweite von 250 µm, von etwa 65 bis 99,5 Gew.-% der Partikel bei einer Maschenweite von 160 µm, von etwa 35 bis 87 Gew.-% der Partikel bei einer Maschenweite von 125 µm, und einem Feinanteil von unter 23 Gew.-% bei einer Maschenweite von 63 µm, jeweils bezogen auf die Gesamtsumme der Siebfraktionen als 100 Gew.-%, aufweist.

14. Pharmazeutische Präformulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Präformulierung eine durch Siebanalyse in Abhängigkeit von der Siebmaschenweite charakterisierte Partikelgrößenverteilung von etwa 0,15 bis maximal 2 Gew.-% der Partikel größer als eine Maschenweite von 250 µm, von etwa 3 bis 31 Gew.-% der Partikel größer als eine Maschenweite von 160 µm, von etwa 8 bis 36 Gew.-% der Partikel größer als eine Maschenweite von 125 µm, und einem Feinanteil der Partikel von etwa 3 bis maximal 23 Gew.-% bei einer Maschenweite von 63 µm, jeweils be-

zogen auf die Gesamtsumme der Siebfaktionen als 100 Gew.-%, aufweist.

15. Präformulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die mittlere (durchschnittliche) Partikelgröße der Präformulierung im Bereich von 50 bis 250 µm, vorzugsweise im Bereich von 75 bis 150 µm, liegt.

16. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Präformulierung in Form eines festen, freifließenden Trockenextraktes für die Tablettierung der in einem der Ansprüche 1 bis 15 definierten Art, dadurch gekennzeichnet, dass man auf einen, in einem Wirbelschichtgerät fluidisierten pulver- und/oder granulatförmigen pharmazeutischen Trägerstoff, der aus der Gruppe mikrokristalliner Cellulosen oder einem Gemisch von mikrokristalliner Cellulose mit Lactose ausgewählt ist, eine wässrige Lösung, die ein Gemisch natürlicher konjugierter equiner Oestrogene als Wirkstoff enthält, in einer Menge aufgesprührt, die dem in der pharmazeutischen Präformulierung erwünschten definierten, (bezogen auf die Haupthormon-Komponenten) standardisierten Wirkstoffgehalt entspricht und, man die erhaltenen wirkstoffhaltigen Partikel trocknet.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die eingesetzte Wirkstoff enthaltende wässrige Lösung neben Wasser als zusätzliches Lösungsmittel noch ein oder mehrere mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel, vorzugsweise niedere Alkohole, enthält.

18. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die eingesetzte Wirkstoff enthaltende wässrige Lösung eine weitgehend rein wässrige Lösung des Gemisches natürlicher konjugierter equiner Oestrogene ist.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die eingesetzte wässrige Lösung

einen Wirkstoffgehalt berechnet als Trockensubstanz des Gemisches natürlicher equiner konjugierter Oestrogene (Gesamthormongehalt einschließlich der freien Oestrogene und sonstiger Feststoffe) im Bereich von etwa 3,5 bis 20 Gew.-% bezogen auf die wässrige Lösung als 100 Gew.-% aufweist.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die eingesetzte wässrige Lösung einen Wirkstoffgehalt berechnet als Gesamthormongehalt (einschließlich der freien Oestrogene) im Bereich von 10 bis 40 mg pro 1 g der wässrigen Lösung, aufweist.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die eingesetzte wässrige Lösung ein Konzentrat einen Wirkstoffgehalt berechnet als Trockensubstanz des Gemisches natürlicher konjugierter equiner Oestrogene (Gesamthormongehalt einschließlich der freien Oestrogene und sonstiger Feststoffe) von größer 20 Gew.-% bezogen auf das Konzentrat als 100 Gew.-% aufweist.

22. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die eingesetzte wässrige Lösung ein Konzentrat mit einem Wirkstoffgehalt berechnet als Gemisch natürlicher equiner konjugierter Oestrogene (CE) bezogen auf die Menge des Konzentrates von größer 40 mg pro 1 g ist.

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass der Gesamthormongehalt (einschließlich der freien Oestrogene) in der eingesetzten wässrigen Lösung bezogen auf die darin enthaltene Trockensubstanz als 100 Gew.-% im Bereich von 18 bis 31 Gew.-%, liegt.

24. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass die anhand der Ablufttemperatur regulierte Temperatur des im Wirbelschichtgerät fluidisierten

Präformulierungs-Produktes, im Bereich von 25 bis 60 °C, vorzugsweise im Bereich von 45 bis 55 °C, liegt.

25. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass die über die relative Abluftfeuchte regulierte Prozeßfeuchtigkeit im Wirbelschichtgerät, im Bereich von 50 bis 80 % relativer Feuchte liegt.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass die eingesetzte Wirkstoff enthaltende wässrige Lösung mit einer Sprühgeschwindigkeit von 20 bis 50 g/min, auf den pharmazeutischen Trägerstoff aufgesprührt wird.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass der eingesetzte pulver- und/oder granulatförmige pharmazeutische Trägerstoff, insbesondere die mikrokristalline Cellulose, eine durch Siebanalyse als prozentuale Durchgangssumme in Abhängigkeit von der Siebmaschenweite charakterisierte Partikelgrößenverteilung von 100 Gew.-% der Partikel bei einer Maschenweite von 500 µm, von wenigstens 99 Gew.-% der Partikel bei einer Maschenweite von 250 µm, von etwa 85 bis 95 Gew.-% der Partikel bei einer Maschenweite von 160 µm, von etwa 70 bis 80 Gew.-% der Partikel bei einer Maschenweite von 125 µm, und einem Feinanteil von bis zu etwa 50 Gew.-% bei einer Maschenweite von 63 µm, jeweils bezogen auf die Gesamtsumme der Siebfaktionen als 100 Gew.-%, aufweist.

28. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass der eingesetzte pulver- und/oder granulatförmige pharmazeutische Trägerstoff, insbesondere die mikrokristalline Cellulose, eine mittlere (durchschnittliche) Partikelgröße im Bereich von 50 bis 130 µm aufweist.

29. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass der eingesetzte pulver- und/oder

granulatförmige pharmazeutische Trägerstoff, insbesondere die mikrokristalline Cellulose, ein Schüttgewicht (Schüttdichte) im Bereich von etwa 25 bis 35 g/ml aufweist.

30. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass der eingesetzte pulver- und/oder granulatförmige pharmazeutische Trägerstoff, insbesondere die mikrokristalline Cellulose, einen Wassergehalt (Trocknungsverlust) von maximal etwa 6 Gew.-% aufweist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 02/14104

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 04752 A (DURAMED PHARMACEUTICALS INC) 13 February 1997 (1997-02-13) page 6, line 5 - line 15 page 12, line 12 -page 14, line 8 page 15, line 29 -page 16, line 33 -----	1-30
X	EP 0 322 020 A (AKZO NV) 28 June 1989 (1989-06-28) page 3 -page 4; example 1 -----	1-30
A	US 3 487 152 A (CARSTENSEN JENS THUROE ET AL) 30 December 1969 (1969-12-30) the whole document -----	1-30



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the International search report
---	--

20 March 2003

01/04/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
-------------------------------------	--------------------

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/14104

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9704752	A	13-02-1997	CA CN EP JP WO WO US	2227887 A1 1197387 A 0840599 A1 2002504069 T 9704752 A1 9704753 A1 5908638 A		13-02-1997 28-10-1998 13-05-1998 05-02-2002 13-02-1997 13-02-1997 01-06-1999
EP 0322020	A	28-06-1989	AU CN DK EP JP ZA	2690888 A 1036328 A 700588 A 0322020 A1 1211527 A 8809357 A		22-06-1989 18-10-1989 23-06-1989 28-06-1989 24-08-1989 27-12-1989
US 3487152	A	30-12-1969	NONE			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/14104

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 04752 A (DURAMED PHARMACEUTICALS INC) 13. Februar 1997 (1997-02-13) Seite 6, Zeile 5 - Zeile 15 Seite 12, Zeile 12 -Seite 14, Zeile 8 Seite 15, Zeile 29 -Seite 16, Zeile 33 ----	1-30
X	EP 0 322 020 A (AKZO NV) 28. Juni 1989 (1989-06-28) Seite 3 -Seite 4; Beispiel 1 ----	1-30
A	US 3 487 152 A (CARSTENSEN JENS THUROE ET AL) 30. Dezember 1969 (1969-12-30) das ganze Dokument -----	1-30

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
20. März 2003	01/04/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Boulois, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/14104

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9704752	A 13-02-1997	CA 2227887 A1 CN 1197387 A EP 0840599 A1 JP 2002504069 T WO 9704752 A1 WO 9704753 A1 US 5908638 A	13-02-1997 28-10-1998 13-05-1998 05-02-2002 13-02-1997 13-02-1997 01-06-1999
EP 0322020	A 28-06-1989	AU 2690888 A CN 1036328 A DK 700588 A EP 0322020 A1 JP 1211527 A ZA 8809357 A	22-06-1989 18-10-1989 23-06-1989 28-06-1989 24-08-1989 27-12-1989
US 3487152	A 30-12-1969	KEINE	