

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4695837号
(P4695837)

(45) 発行日 平成23年6月8日(2011.6.8)

(24) 登録日 平成23年3月4日(2011.3.4)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 31/565	(2006.01)	A 61 K 31/565
A 61 K 9/36	(2006.01)	A 61 K 9/36
A 61 K 47/04	(2006.01)	A 61 K 47/04
A 61 K 47/12	(2006.01)	A 61 K 47/12
A 61 K 47/14	(2006.01)	A 61 K 47/14

請求項の数 23 (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-552269 (P2003-552269)
(86) (22) 出願日	平成14年12月12日 (2002.12.12)
(65) 公表番号	特表2005-513059 (P2005-513059A)
(43) 公表日	平成17年5月12日 (2005.5.12)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2002/014103
(87) 國際公開番号	W02003/051336
(87) 國際公開日	平成15年6月26日 (2003.6.26)
審査請求日	平成17年11月21日 (2005.11.21)
(31) 優先権主張番号	01129830.4
(32) 優先日	平成13年12月14日 (2001.12.14)
(33) 優先権主張国	歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	391027619 ゾルファイ ファーマスティカルズ ゲ ゼルシャフト ミット ペシュレンクテル ハツnung Solvay Pharmaceutic als GmbH ドイツ連邦共和国 ハノーヴァー ハンス -ペックラー-アレー 20 Hans-Boeckler-Allee 20, D-30173 Hannov er, Germany
(74) 代理人	100061815 弁理士 矢野 敏雄
(74) 代理人	100099483 弁理士 久野 琢也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】複合エストロゲン天然混合物を調節して放出するマトリックス-被膜錠剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

作用物質を調節して放出する製薬学的マトリックス-被膜錠剤において、錠剤は、

(a) 水膨潤性マトリックス核を有し、

(i) このマトリックス核は、作用物質として、妊娠した雌馬の尿からの複合馬エストロゲン天然混合物を製薬学的に予備成形された均一の乾燥抽出物の形で埋め込まれて含有し、この際、

乾燥抽出物は、複合馬エストロゲン天然混合物の作用物質含量を含有し、

この作用物質含量は、製薬学的担体物質の質量に対する質量として定義されており、それぞれ遊離型および複合型における、エストロン、エクイイン、17- -ジヒドロエクイイン、及び場合により17- -エストラジオール及び17- -ジヒドロエクイインから成るパーセント記載の主ホルモン-成分に対して標準化されており、

かつ前記作用物質含量に基づく作用物質は、微晶質セルロース群又は微晶質セルロースと乳糖との混合物から成る粉末-及び/又は顆粒状の製薬学的担体物質上に、複合馬エストロゲン天然混合物を含有する水溶液から噴霧させかつ乾燥させることによって施されている；

(ii) その水膨潤性マトリックスは、ゲル化性製薬学的ポリマー担体物質群から成る少なくとも1種の骨格形成剤(マトリックス形成剤)及び場合により、他の骨格形成剤の群、充填剤、結合剤、水溶性浸透剤及び滑剤からの1種以上の他の製薬学的錠剤化助剤を包含する錠剤化可能な組成物から生成され、この際、マトリックス核は、骨格形成剤(マト

10

20

リックス形成剤)としての少なくとも1種のゲル化性製薬学的ポリマー担体物質及び場合により、1種以上の他の製薬学的錠剤化助剤を有する製薬学的に予備成形された均一の乾燥抽出物の錠剤化混合物であり、

かつこの錠剤は、

(b) マトリックス核を取り巻く被膜形成被覆を備えていて、その組成は、

(i) 少なくとも1種の疎水性製薬学的被膜形成剤及び更に、

(ii) 場合により製薬学的軟化剤及び/又は多孔形成剤及び/又は1種の親水性ポリマーを含有することを特徴とする、作用物質を調節して放出するマトリックス-被膜錠剤。

【請求項2】

ゲル化性製薬学的ポリマー担体物質は、セルロース誘導体の群及び/又は澱粉誘導体の群から選択されている、請求項1に記載のマトリックス-被膜錠剤。 10

【請求項3】

ゲル化性製薬学的ポリマー担体物質は、セルロース誘導体の群から選択されている、請求項2に記載のマトリックス-被膜錠剤。

【請求項4】

ゲル化性製薬学的ポリマー担体物質は、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)及びカルボキシメチルセルロース(CMC)の群から選択されている、請求項1に記載のマトリックス-被膜錠剤。

【請求項5】

マトリックス核は、セルロース誘導体の群からの少なくとも1種のゲル化性製薬学的ポリマー担体物質、及び他の製薬学的錠剤化助剤として、付加的な担体物質として少なくとも1種の微晶質セルロースを包含する、請求項1から4までのいずれか1項に記載のマトリックス-被膜錠剤。 20

【請求項6】

マトリックス核は、他の製薬学的錠剤化助剤として、乳糖を水溶性剤として包含する、請求項5に記載のマトリックス-被膜錠剤。

【請求項7】

マトリックス核は、他の製薬学的錠剤化助剤として、塩化ナトリウムを浸透剤として包含する、請求項5に記載のマトリックス-被膜錠剤。

【請求項8】

水膨潤性マトリックスは、セルロース誘導体の群からのゲル化性製薬学的ポリマー担体物質20~50質量部及び他の製薬学的錠剤化助剤として、微晶質セルロース10~30質量部及び水溶性剤40~70質量部及び場合により浸透剤0.1~3質量部を含有する、請求項1から7までのいずれか1項に記載のマトリックス-被膜錠剤。 30

【請求項9】

水膨潤性マトリックスは、ゲル化性製薬学的ポリマー担体物質としてヒドロキシプロピルセルロース(HPC)20~50質量部、及び他の製薬学的助剤として微晶質セルロース10~30質量部及び水溶性剤として乳糖40~70質量部及び浸透剤として塩化ナトリウム0.1~3質量部を含有する、請求項8に記載のマトリックス-被膜錠剤。

【請求項10】

マトリックス核は、他の錠剤化助剤として、減摩剤を含有する、請求項1から9までのいずれか1項に記載のマトリックス-被膜錠剤。

【請求項11】

マトリックス核は、他の錠剤化助剤として、ステアリン酸マグネシウムを減摩剤として含有する、請求項1から10までのいずれか1項に記載のマトリックス-被膜錠剤。

【請求項12】

マトリックス核中に作用物質として含有される均一の"乾燥抽出物"は、製薬学的担体物質上に均一分配で予備成形された複合エストロゲン天然混合物である、請求項1に記載のマトリックス-被膜錠剤。

【請求項13】

50

20

30

40

50

被覆は、疎水性製薬学的被膜形成剤としてポリメタクリレート、軟化剤としてトリエチルシトトレート及びポリエチレンギリコール6000(PEG 6000)及び/又はヒドロキシプロピルメチルセルロースの群から選ばれる多孔形成剤を含有する、請求項1に記載のマトリックス-被膜錠剤。

【請求項14】

被覆は、更にタルクを含有する、請求項13に記載のマトリックス-被膜錠剤。

【請求項15】

被覆は、100質量%としてのマトリックス核に対して、ポリメタクリレートを0.1~1質量%の量で、トリエチルシトトレートを0.05~0.5質量%の量で、かつポリエチレンギリコール6000を0.01~0.5質量%の量で及び/又はヒドロキシプロピルメチルセルロースを0.01~0.5質量%の量で含有する、請求項13に記載のマトリックス-被膜錠剤。10

【請求項16】

マトリックス-被膜錠剤は、被覆を含めて、錠剤当たり複合馬エストロゲン天然混合物0.3mg、0.625mg、0.9mg、1.25mg又は2.5mgの作用物質含量の総質量の錠剤濃度で存在する、請求項1に記載のマトリックス-被膜錠剤。

【請求項17】

作用物質含量0.3mg及び0.625mgの錠剤濃度のマトリックス-被膜錠剤は、エストロン及びエクイリンの合計として測定された作用物質放出の2時間で19~49%、5時間で66~96%及び8時間後に>80%の放出プロフィールを有する、請求項1又は16に記載のマトリックス-被膜錠剤。20

【請求項18】

作用物質含量0.9mg及び0.625mgの錠剤濃度のマトリックス-被膜錠剤は、エストロン及びエクイリンの合計として測定された作用物質放出の2時間で12~37%、5時間で57~85%及び8時間後に>80%の放出プロフィールを有する、請求項1又は16に記載のマトリックス-被膜錠剤。

【請求項19】

作用物質含量1.25mg及び2.5mgの錠剤濃度のマトリックス-被膜錠剤は、エストロン及びエクイリンの合計として測定された作用物質放出の2時間で3~22%、5時間で37~67%、8時間で6~96%及び12時間後に>80%の放出プロフィールを有する、請求項1又は16に記載のマトリックス-被膜錠剤。30

【請求項20】

マトリックス-被膜錠剤は付加的に糖衣を有する、請求項1から19までのいずれか1項に記載のマトリックス-被膜錠剤。

【請求項21】

請求項1から20までのいずれか1項に記載のマトリックス-被膜錠剤を製造するために、

(a) 作用物質として、製薬学的に予備成形された均一の乾燥抽出物の形で存在する、妊娠した雌馬の尿からの複合馬エストロゲン天然混合物、この際、乾燥抽出物は、複合馬エストロゲン天然混合物の作用物質含量を含有し、

該作用物質は、製薬学的担体物質の質量に対する質量として定義されており、それぞれ遊離型及び複合型における、エストロン、エクイリン、17-ジヒドロエクイリン、及び場合により17-エストラジオール及び17-ジヒドロエクイリンから成るパーセント記載の主ホルモン-成分に対して標準化されており、40

かつ前記作用物質含量に基づく作用物質は、微晶質セルロース群又は微晶質セルロースと乳糖との混合物から成る粉末-及び/又は顆粒状の製薬学的担体物質上に、複合馬エストロゲン天然混合物を含有する水溶液からの噴霧及び乾燥によって施されている、

及び骨格形成剤(マトリックス形成剤)としてセルロース誘導体及び/又は澱粉誘導体の群から成る少なくとも1種のゲル化性製薬学的ポリマー担体物質、及び場合により、微晶質セルロースの形の付加的な担体物質群、水溶性浸透剤及び場合により結合剤及び/又は50

減摩剤から成る 1 種以上の他の製薬学的錠剤化助剤を、所望の場合には、ポリマー溶液の添加下に、同時に又は任意の順序で相互に混合させ、

(b) (a) で得られ、場合により既に顆粒化された混合物を、次いで、錠剤機中で打錠してマトリックス核にし、かつ

(c) (b) で得られたマトリックス核を、少なくとも 1 種の疎水性製薬学的被膜形成剤及び更に場合により製薬学的軟化剤及び / 又は多孔形成剤を包含する被膜組成から成る被膜で被覆することを特徴とする、マトリックス - 被膜錠剤の製法。

【請求項 2 2】

ポリマー溶液は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース - 溶液又はヒドロキシプロピルメチルセルロースゾルの群から選択することを特徴とする、請求項 2 1 に記載の方法。 10

【請求項 2 3】

請求項 2 1 により製造したマトリックス - 被膜錠剤に付加的に糖衣を施す、請求項 2 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、妊娠した雌馬の尿から採取された複合エストロゲン天然混合物を調節して放出する製薬学的マトリックス - 被膜錠剤に関する。

【0 0 0 2】

エストロゲンは、医学において、ホルモン代用療法に使用される。殊に、女性に現れる自然的又は人工的な閉経後の更年期障害の治療及び予防にエストロゲン混合物が使用される。この場合には、例えば、妊娠した雌馬の尿に存在する複合エストロゲン天然混合物が、特に有効で良好に親和的であると実証されている。 20

【0 0 0 3】

妊娠した雌馬の尿 (= 妊馬尿 (pregnant mares' urine) 、次から " PMU " と略記) 中の溶解固体含量は、当然、広い範囲で変動し、一般に、1 リットル当たり、乾燥物質 4.0 ~ 9.0 g の範囲である。PMU の固体含量中には、尿素及び他の通常の尿内容物以外に、フェノール系成分、例えば、クレゾール及び HPMF として周知のジヒドロ - 3 , 4 - ビス [(3 - ヒドロキシフェニル) メチル] - 2 (3 H) - フラノンが含まれている。PMU 中に含まれるエストロゲン天然混合物は、広汎に、複合形で、例えば、硫酸半エステル - ナトリウム塩 (次から " スルフェート塩 " と略記) として存在する。複合エストロゲン (= 複合エストロゲン (conjugated estrogen) 、次から " CE " と略記) の含量は、エストロゲンスルフェート塩として計算され、乾燥物質に対して、0.3 ~ 1 質量 % である。 30

【0 0 0 4】

不所望な随伴物質、例えば、尿素及び殊に、クレゾール及び HPMF を分離する場合には、妊馬尿 (PMU) からの複合エストロゲンを溶解形で含有する抽出物を PMU から得る。この際、より新しい方法は、この複合エストロゲン (CE) の天然混合物を、例えば、RP - 硅酸ゲル (WO 98 / 08525) 又は非イオン半極性ポリマー吸着樹脂 (WO 98 / 08526) での、妊馬尿からの複合エストロゲン混合物の固層抽出によって得る。確かに、有効で効率的なやり方のこれらの方法で不所望の随伴物質は PMU から分離され、良好な品質の CE の水性抽出物が得られるかもしれないが、PMU は、CE の取得のための天然の出発物質として、由来、貯蔵、輸送及び場合により予備処理に基づき、それ自体、自然の品質変動を受けるので、抽出物中の CE の濃度は一定の不可避的な変動を受ける。 40

【0 0 0 5】

このようにして得られる複合エストロゲン天然混合物の抽出物の特性に基づき、及び殊に、通例、処理後もその中になお残留する随伴物質にもに基づき、この抽出物を信頼できる品質の固形の製薬学的調製物にガレーヌ学的に変えることは簡単ではない。しかし、CE - 含有の抽出物から、複合エストロゲン天然混合物の固形の製薬学的調製物を製造する場合には、調製物の不变の品質及び投与濃度並びに前以て与えられる放出プロフィールを確実にすべきである。従って、PMU - 出発物質の収率及び品質に依存して現れる、製薬学的 50

調製物の製造のために使用される抽出物中の複合エストロゲン含量の自然変動を、好適なガレーヌ学的処理によって均等にすべきであり、それによって、一定の品質、投与濃度並びに前以て与えられる放出プロフィールを有する複合エストロゲン天然混合物の固形の製薬学的調製物を調製することができる。

【0006】

従って、本発明の課題は、設定された製薬学的要求を満たし、簡単な方法で、一定の品質、投与濃度並びに前以て与えられた放出プロフィールを伴って製造され得る複合エストロゲン天然混合物の改善された固形の製薬学的調製物の製造である。殊に、複合エストロゲン天然混合物を有効成分として定義された形及び濃度並びに均一の分配で、作用物質 - 含有の粉末 - 又は粒子状原料の錠剤化、例えば、直接錠剤化によって製造されるマトリックス - 被膜錠剤中に含有し、かつ前以て与えられた放出プロフィールを有する、妊馬尿から採取された複合エストロゲン天然混合物の固形の製薬学的調製物を製造することができる。

【0007】

ところで、意外にも、CE - 含有の抽出物水溶液を、渦動層で流動化される個形の製薬学的担体物質上に噴霧させることによって、均一の分配及び定義された濃度で製造された、PMUから得られる複合エストロゲン（CE）天然混合物の粉末 - 又は顆粒状乾燥抽出物又は予備成形物は、所望の場合には、先行の顆粒化の後に、更に、錠剤化、例えば、直接錠剤化によってガレーヌ学的に有利に、定義されかつ均一の作用物質分配のマトリックス錠剤に処理され得る高品質の乾燥抽出物又は予備成形物であることが判明した。

【0008】

従って、本発明は、作用物質を調節して放出する製薬学的マトリックス - 被膜錠剤に関し、この際、この錠剤は次の特徴を示す：

(a) 水膨潤性マトリックス核を有し、

(i) このマトリックス核は、作用物質として、複合馬エストロゲン天然混合物を製薬学的に予備成形された均一の乾燥抽出物の形で埋め込まれて含有し、この際、乾燥抽出物は、担体原料の量につき定義された（主ホルモン - 成分に対して）標準化された複合馬エストロゲン天然混合物の作用物質含量を含有し、かつこの作用物質含量は、微晶質セルロース群又は微晶質セルロースと乳糖との混合物から成る粉末 - 及び / 又は顆粒状の製薬学的担体物質上に、水溶液から噴霧させかつ乾燥させることによって施されている；

(ii) その水膨潤性マトリックスは、ゲル化性製薬学的ポリマー群、殊にセルロース - 及び / 又は澱粉誘導体群から成るゲル化性製薬学的ポリマーから成る少なくとも 1 種の骨格形成剤（マトリックス形成剤）及び場合により、他の骨格形成剤の群、例えば、殊に微晶質セルロース、充填剤、結合剤、水溶性浸透剤及び滑剤、例えば、殊に流動調整剤、減摩剤、及び / 又は離型剤からの 1 種以上の他の製薬学的錠剤化助剤を包含する錠剤化可能な組成物から生成され、

かつこの錠剤は、

(b) マトリックス核を取り巻く被膜形成被覆を備えていて、その組成は、

(i) 少なくとも 1 種の疎水性製薬学的被膜形成剤及び更に、

(ii) 場合により製薬学的軟化剤及び / 又は多孔形成剤及び / 又は 1 種の親水性ポリマーを含有する。

【0009】

本発明によるマトリックス - 被膜錠剤から、作用物質、例えば、エストロン - スルフェート及び / 又は同様に他のホルモン成分を、最初の 2 時間は強力に遅延させて、8 ~ 12 時間にわたり調節して放出することができ、この際、放出速度を、場合により、マトリックス中に含有される浸透剤によって更に調節することができる。

【0010】

本発明の範囲におけるマトリックス - 被膜錠剤として、被膜被覆で包被されたマトリックス核を有するマトリックス錠剤が解される。マトリックス錠剤は、作用物質をポリマー

10

20

30

40

50

- 又は蝶骨格又は - マトリックス中に埋め込まれて含有する、いわゆる骨格錠剤である。マトリックス錠剤中に使用される助剤、例えば、ポリマーは水性媒体中で直ぐには溶解せず、又は直ぐには侵食せず、従って、マトリックス中に包まれている作用物質は直ぐには放出されずに、マトリックス形成ポリマー助剤の遅延侵食又は緩慢な溶解の経過中に放出される。錠剤及びマトリックス錠剤並びにその製造は、ガレーヌ学的当業者に周知である（例えば、K.H.Bauer et al., Pharmazeutische Technologie, 1986 Thieme-Verlag, S. 374-390 参照）。マトリックス錠剤又はマトリックス核は、通例、例えば、錠剤は一般に錠剤機で打錠される。マトリックス錠剤又はマトリックス核は、遅延放出に対応するマトリックス形成剤のほかに、通例、他の常用の製薬学的錠剤化助剤を含有する。錠剤化に常用される助剤は、例えば、充填剤、結合剤又は、例えば、先行される湿潤顆粒化での粘着剤、先行される乾燥顆粒化及び直接錠剤化での乾燥結合剤、場合により保湿剤、乾燥 - 又は吸着剤、滑剤、例えば、流動調整剤、減摩剤又は離型剤、及び場合により、他の又は付加的な機能を有する他の助剤を包含する。作用物質の遅延放出を可能にするポリマーは、乾燥結合剤としても使用可能である。製薬学的技術においては、例えば、先行される顆粒化のために結合剤が通例使用される標準的な錠剤化のほかに、例えば、自体結合性の担体物質が使用される場合に、直接錠剤化も慣用である。直接錠剤化の場合には、顆粒化段階を放棄して、個々の担体物質及び助剤を作用物質と共に直接打錠する。

【0011】

従って、本発明の範囲で好適な担体物質は、若干の基礎前提を満たすべきであり、例えば、担体物質は作用物質を埋め込むためのマトリックスを形成し、かつ錠剤化、場合により直接錠剤化に好適であるべきである。

【0012】

本発明の範囲では、錠剤化、例えば、直接錠剤化に好適である多様なゲル化性製薬学的ポリマー担体物質が考慮される。本発明の範囲で、錠剤核に使用される担体物質及び助剤は、例えば、微晶質セルロース、乳糖、塩化ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、場合により、三磷酸カルシウム、ポリマー、例えば、ヒドロプロピルアルロース、及び顆粒化段階が中継される場合には、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。本発明の有利な実施態様では、マトリックス - 被膜錠剤は、セルロース誘導体の群、有利にヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) 及び / 又はカルボキシメチルセルロース (CMC) 群からのゲル化性製薬学的ポリマー担体物質の選択を特徴とする。

【0013】

更に、本発明の範囲では、ゲル化性製薬学的ポリマー担体物質に付加的に、錠剤製造のための多様な他の慣用のガレーヌ学的助剤、殊に、錠剤化、例えば、直接錠剤化のための他の助剤が考慮される。そのような助剤は、例えば、目的とされる錠剤特性の変化（例えば、打錠すべき混合物の作用物質 - 放出特性付け、錠剤強度又は処理可能性の変更）のために、マトリックス錠剤中に含有され得る。従って、付加的な助剤は、例えば、他の担体物質、同様に非 - マトリックス - 形成担体物質も、水溶性浸透剤又は減摩剤であってよい。

【0014】

本発明によるマトリックス - 被膜錠剤の有利な 1 実施態様では、マトリックス核は、セルロース誘導体の群から成る少なくとも 1 種のゲル化性製薬学的ポリマー担体物質及び他の助剤として、付加的な担体物質としての少なくとも 1 種の微晶質セルロース及び水溶性試剤としての乳糖及び浸透剤としての塩化ナトリウムを有する。この本発明変体の有利なマトリックス核の量的組成は、水膨潤性マトリックスが、セルロース誘導体の群から成るゲル化性製薬学的ポリマー担体物質 20 ~ 50 質量部、及び他の製薬学的助剤として、微晶質セルロース 10 ~ 30 質量部及び水溶性浸透剤 40 ~ 70 質量部を含有することを特徴とする。この際、水膨潤性マトリックスがゲル化性製薬学的ポリマー担体物質として、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) 20 ~ 50 質量部、及び他の製薬学的助剤として、微晶質セルロース 10 ~ 30 質量部、及び水溶性試剤として乳糖 40 ~ 70 質量部及び

10

20

30

40

50

浸透剤として塩化ナトリウム 0.1 ~ 3 質量 % を含有する本発明によるマトリックス - 被膜錠剤が有利である。

【0015】

本発明の範囲では、一定の変体において、マトリックス - 被膜錠剤がマトリックス核中のマトリックス - 形成担体物質及び、場合により、その他の助剤に付加的に、他の助剤として、減摩剤を含有する場合が有利であり得る。錠剤製造に好適な減摩剤は、当業者に周知である。例として、ステアリン酸塩が挙げられる。本発明の範囲では、ステアリン酸マグネシウムが減摩剤として有利に使用される。本発明によるマトリックス - 被膜錠剤中で、減摩剤は、水膨潤性マトリックス 100 質量部に対して、0.1 ~ 5 質量部、有利に 2 ~ 5 質量部に相応するマトリックス核中の量で含有されることができる。

10

【0016】

本発明によるマトリックス - 被膜錠剤中に、作用物質成分として、妊馬尿から採取された複合エストロゲン天然混合物が含有されている。そのような複合エストロゲン天然混合物は、通例、様々な濃度で存在する多数のホルモンを含有する。この天然混合物中に、ホルモンとして、通例、17 - - エストラジオール、17 - - エストラジオール、17 - - DH - エクイリン、17 - - DH - エクイリン、17 - - DH - エクイレニン、17 - - DH - エクイレニン、エストロン、エクイリン、-8, 9 - デヒドロエストロン及びエクイレニンが含有されていてよい。この際、本質的なホルモン成分は、17 - - エストラジオール、17 - - DH - エクイリン、17 - - DH - エクイリン、エストロン及びエクイリンであり、この際、殊に、エストロン及びエクイリンが、量的に、複合エストロゲン天然混合物の 2 つの主要成分を成している。複合エストロゲンは、本発明によるマトリックス - 被膜錠剤中に、有利に、100 質量 % としての全てのマトリックス - 被膜錠剤（即ち、更に後記の被膜被覆を含む）に対応し、かつ複合エストロゲン天然混合物の乾燥物質として計算される、複合馬エストロゲンを有する製薬学的調製物中で通常の範囲である作用物質含量で存在する。本発明によるマトリックス - 被膜錠剤は、選択的に又は前記の乾燥物質含量に補足的に、その総ホルモン含量を特徴とすることもできる。

20

【0017】

本発明による有利な方法で、前記の複合エストロゲン天然混合物は、直接ではなく、例えば、CE - 含有溶液 - 抽出物から水膨潤性ポリマー・マトリックス形成担体物質へ直接には加入混合されず、予備成形された均一乾燥抽出物の形で製薬学的担体物質へ加入混合される。従って、複合エストロゲン天然混合物は、別々の担体物質上に乾燥抽出物又は個形の予備成形物として存在し、それを介して、即ち、間接的にマトリックス中に均一に埋め込まれる。従って、本発明によるマトリックス - 被膜錠剤の有利な実施態様は、マトリックス核に対するその作用物質 - 含有予備成形物の含量を特徴とし、この際、この含量は、殊に、予備成形物中の作用物質含量を考慮して、広い幅で変化し得る。この際、マトリックス核中に作用物質成分として含有される均一乾燥抽出物は、殊に、微晶質セルロース群又は微晶質セルロースと乳糖との混合物から成る本来粉末 - 又は顆粒状の製薬学的担体物質上への水溶液からの噴霧及び乾燥によって、製薬学的担体物質上に均一分配で予備成形された複合エストロゲン天然混合物である。作用物質 - 含有の予備成形物に関する詳細は、本発明によるマトリックス - 被膜錠剤の製法と関連して後記されている。

30

【0018】

本発明によるマトリックス - 被膜錠剤は、更に、それが被膜被覆を有する、要するに、マトリックス核を包囲する被覆を有することを特徴としている。本発明により、被覆は、不可避的に少なくとも 1 種の疎水性の製薬学的被膜形成剤及び任意に更に製薬学的軟化剤及び / 又は多孔形成剤を包含する被膜組成物から形成される。

40

【0019】

本発明の範囲の有利な疎水性製薬学的被膜形成剤は、殊に、水に難溶性であり、親水性添加物質又は多孔形成剤の添加によって被膜を溶解させるものである。そのような疎水性製薬学的被膜形成剤は、ポリメタクリレート又はポリメタクリレート - 誘導体である。本発明の範囲の有利な疎水性製薬学的被膜形成剤は、ポリメタクリレートである。

50

【0020】

本発明の範囲の有利な軟化剤は、殊に、被膜の可塑性を改善し、被膜の親水化を引き起こし、又は多孔形成剤としての作用を有するものである。

【0021】

本発明の範囲の有利な軟化剤の1例は、トリエチルシトレーントである。

【0022】

本発明の範囲の有利な多孔形成剤は、殊に、水又は水性媒体によって容易に溶けはじめ又は溶かされ、かつ被膜からのこの溶出によって多孔を生じさせるものである。そのような多孔形成剤の例は、6000型のポリエチレングリコール(PEG 6000)又はヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)型の多孔形成剤である。本発明の範囲では、これらの多孔形成剤が有利である。10

【0023】

本発明によるマトリックス・被膜錠剤の有利な1実施態様で、これは、被覆が、疎水性製薬学的被膜形成剤として、ポリメタクリレート、軟化剤として、例えば、トリエチルシトレーント及び多孔形成剤として、ポリエチレングリコール6000(PEG 6000)及び/又はHPMC、並びに場合によりタルクを包含することを特徴とする。この変体においては、被覆は、100質量%としてのマトリックス核に対して、例えば、0.1~1質量%の量のポリメタクリレート、0.05~0.5質量%の量のトリエチルアセテート及び0.01~0.5質量%の量のポリエチレングリコール6000及び/又は0.01~0.5質量%の量のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する。20

【0024】

本発明により、マトリックス・被膜錠剤は、様々な錠剤濃度(Tablettenstaerken)で存在してよい。殊に、被覆を含めて、総質量0.3mg、0.625mg、0.9mg、1.25mg又は2.5mgの錠剤濃度を有するマトリックス・被膜錠剤が有利である。この際、本発明によるマトリックス・被膜錠剤は、錠剤濃度に応じて、作用物質として含有される複合エストロゲン天然混合物についての様々な放出プロフィールを有することができる。本発明の1変体では、本発明によるマトリックス・被膜錠剤は、錠剤濃度0.3mg及び0.625mgについては、エストロン及びエクイリンの合計として測定される、2時間で19~49%、5時間で66~96%及び8時間後に>80%の作用物質放出の放出プロフィールを示す。本発明のもう1つの変体では、本発明によるマトリックス・被膜錠剤は、錠剤濃度0.9mg及び0.625mgについては、エストロン及びエクイリンの合計として測定される、2時間で12~37%、5時間で57~85%及び8時間後に>80%の作用物質放出の放出プロフィールを示す。本発明の他の1変体では、本発明によるマトリックス・被膜錠剤は、錠剤濃度1.25mg及び2.5mgについては、エストロン及びエクイリンの合計として測定される、2時間で3~22%、5時間で37~67%、8時間で6~96%及び12時間後に>80%の作用物質放出の放出プロフィールを示す。30

【0025】

更に、本発明によるマトリックス・被膜錠剤は、所望の場合には、付加的に、自体常用の糖衣を有することができる。糖衣は、空気及び湿度に対する錠剤の密閉の目的に用いられる。糖衣は自体常用の量で、即ち、前記の目的を満たすために十分である量で、マトリックス・被膜錠剤上に施され得る。40

【0026】

本発明は、前記の本発明によるマトリックス・被膜錠剤の製法にも関する。この前記の本発明によるマトリックス・被膜錠剤の製法は、

(a) 作用物質として、製薬学的に予備成形された均一の乾燥抽出物の形で存在する複合馬エストロゲン天然混合物(この際、乾燥抽出物は、担体物質の量につき定義された(主ホルモン-成分に対して)標準化された複合馬エストロゲン天然混合物の作用物質含量を含有し、かつこの作用物質含量は、微晶質セルロース群又は微晶質セルロースと乳糖との混合物から成る粉末-及び/又は顆粒状の製薬学的担体物質上に、水溶液からの噴霧及び50

乾燥によって施された)、

及びセルロース誘導体及び/又は澱粉誘導体の群から成る少なくとも1種のゲル化性製薬学的ポリマー担体物質、及び場合により、微晶質セルロースの形の付加的な担体物質群、水溶性浸透剤及び場合により結合剤及び/又は減摩剤から成る1種以上の他の製薬学的助剤を、所望の場合には、ポリマー溶液、有利にヒドロキシプロピルメチルセルロース-溶液又はヒドロキシプロピルメチルセルロースゾルの添加下に、同時に又は任意の順序で相互に混合させ、

(b) (a)で得られ、場合により既に顆粒化された混合物を、次いで、錠剤機中で打錠してマトリックス核にし、かつ

(c) (b)で得られたマトリックス核を、少なくとも1種の疎水性製薬学的被膜形成剤及び更に場合により製薬学的軟化剤及び/又は多孔形成剤を包含する被膜組成から成る被膜で被覆することを特徴とする。

【0027】

本発明によるマトリックス錠剤又はマトリックス錠剤核の製造は、担体物質及び助剤をホルモン含有の作用物質と一緒に好適な混合機中で混合させ、場合により、好適な装置中で、例えば、ポリマー、例えば、HPMC(例えば、1~5質量%の溶液又はゾルとして)の添加下に顆粒化させることによって行われる。顆粒を好適な量の減摩剤と好適な混合機中で混合させ、引き続き、好適な錠剤機上で打錠する。

【0028】

本発明によるマトリックス-被膜錠剤の本発明による製法の範囲で、有利な乾燥抽出物は、複合エストロゲン天然混合物を均一に分配された作用物質成分として固形担体物質上に含有し、次に更に詳説される予備成形物として使用される。

【0029】

本発明は、製薬学的予備成形物を、錠剤化のために固形の自由流動性乾燥抽出物の形で使用し、この予備成形物は、

(a) 担体物質の量につき定義された(主ホルモン-成分に対して)標準化された複合馬エストロゲン天然混合物の作用物質含量を特徴とし、この際、

(b) 作用物質含量は、微晶質セルロース群又は微晶質セルロースと乳糖との混合物から成る粉末-及び/又は顆粒状の製薬学的担体物質上に水溶液から噴霧し、乾燥させることによって施されている。

【0030】

複合馬エストロゲンは、妊馬尿から得られる様々なエストロゲンの複合型の混合物である。2種の基本的な主要成分はナトリウムエストロンスルフェート及びナトリウムエクイリンスルフェートである。3番目の実質的な成分は、17-ジヒドロエクイリンスルフェートである。その他に、更に、ナトリウム-17-エストラジオールスルフェート及びナトリウム-17-ジヒドロエクイリンスルフェートも重要である。複合エストロゲン(CE)は、通例、ナトリウムエストロンスルフェート52.5~61.5質量%、ナトリウムエクイリンスルフェート22.5~30.5質量%、ナトリウム-17-ジヒドロエクイリンスルフェート13.5~19.5質量%、ナトリウム-17-エストラジオールスルフェート2.5~9.5質量%及びナトリウム-17-ジヒドロエクイリンスルフェート0.5~4質量%を含有する。ナトリウムエストロンスルフェート及びナトリウムエクイリンスルフェートの総成分は、通例、79.5~88質量%の範囲にある。遊離エストロゲン、例えば、エストロン、エクイリン及び17-ジヒドロエクイリンの総含量は、通例、1.3質量%よりも多くない。前記の% - 表示は、いわゆる”標識成分(Labeled Content)”に関係し、例えば、これを、European Pharmacopoeia 2001により又はUSP(United States Pharmacopoeia)によって、ガスクロマトグラフィーのプロフィールを介して、対照溶液に比較して常法で調べ、計算することができる。

【0031】

複合馬エストロゲン天然混合物中に含有されるホルモンの作用物質含量は、通例、主ホルモン-成分に対して標準化され、この際、通例、3種の主要成分、エストロン、エクイ

10

20

30

40

50

リン及び $17\text{-}\alpha$ -ジヒドロエクイリンの合計に、しかし、場合により、これらの3種の主要成分及び付加的に $17\text{-}\beta$ -エストラジオール及び $17\text{-}\alpha$ -ジヒドロエクイリンからの合計に照準される（各々複合及び遊離ホルモン）。

【0032】

本発明の有利な実施態様で、製薬学的予備成形物は、複合馬エストロゲン天然混合物を含有する妊馬尿からの抽出物の乾燥物質（TS）として計算される作用物質含量（遊離エストロゲン及びその他の固体を含む総ホルモン含量）は、予備成形物中の製薬学的担体物質に対して、TS 0.25~0.70 g / 担体物質 g の範囲、有利にTS 0.28~0.64 g / 担体物質 g の範囲にあることを特徴とする。

【0033】

馬の複合エストロゲン天然混合物としての製薬学的予備成形物の作用物質含量（遊離エストロゲンを含む総ホルモン含量）が、予備成形物中の製薬学的担体物質の量に対して計算される場合には、作用物質含量はCE 35~100 mg / 担体物質 g の範囲、有利にCE 43~90 mg / 担体物質 g の範囲にある。

【0034】

微晶質セルロースの群から成る粉末-及び/又は顆粒状の製薬学的担体物質上に、又は少なくとも1種のこの微晶質セルロースと乳糖との混合物上に、水溶液からのCE-作用物質含量の噴霧によって得られる製薬学的予備成形物は、乾燥後に、製造条件によりなお残留水分を有し得る。この際、残留する水分量は、通例、適用される乾燥方法で通常の最高値の範囲にある。即ち、製薬学的予備成形物中の残留水分は、100質量%（乾燥物質として計算される作用物質含量、製薬学的担体物質及び考慮される残留水分量からの合計）としての総予備成形物に対して、殊に最高約3.0質量%、有利に最高約1.0質量%である。

【0035】

本発明により使用される製薬学的予備成形物の作用物質含量が、総ホルモン含量（全ての複合及び遊離ホルモンの合計）として計算される場合には、作用物質含量は、製薬学的担体物質1 g当たり、約35~100 mgの範囲、有利に、製薬学的担体物質1 g当たり、約43~90 mgの範囲にある。

【0036】

本発明により使用される製薬学的予備成形物の有利な実施態様は、作用物質含量中に、複合ホルモン（各々スルフェートエステルのナトリウム塩として）、殊に、複合主要ホルモンは、次の成分を含有していることを特徴とする：エストロン 52.5~61.5%，エクイリン 22.5~30.5%， $17\text{-}\alpha$ -ジヒドロエクイリン 13.5~19.5%，エストラジオール 2.5~9.5%， $17\text{-}\alpha$ -ジヒドロエクイリン 0.5~4.0%。

【0037】

更に、本発明により使用される製薬学的予備成形物の有利な変体で、予備成形物中の遊離ホルモンの総成分は、製薬学的担体物質1 g当たり、最高約2~3 mgの範囲である。予備成形物の作用物質含量中の遊離ホルモン成分は、ホルモンの総含量（全ての複合及び遊離ホルモンの合計）に対して、5質量%以下である。本発明により使用される製薬学的予備成形物の製造のために使用されるホルモン含有の抽出物水溶液の処理に応じて、総ホルモン含量に対する遊離ホルモン成分は、明らかにそれ以下、例えば、2質量%以下であつても良い。

【0038】

意外にも、PMUから得られたCE-溶液抽出物を、渦動層技術によって、一定の製薬学的担体物質、例えば、微晶質セルロース又はこの微晶質セルロースと乳糖との混合物上に噴霧することによって、複合ホルモンをこの担体物質上に施すことができ、それによって得られる固形の自由流動性の乾燥抽出物が、固形のガレーヌス学的成形体、例えば、錠剤を製造するために好適であることが判明した。殊に、本発明により使用される製薬学的予備成形物を、乾燥中抽出物の形で、均一に錠剤中に、有利にマトリックス-錠剤中に分配し

10

20

30

40

50

、打錠することができ、この際、所望の放出プロフィールを達成することができる。この際、意外にも、担体物質又は担体物質 - 混合物の水溶性に依存する製薬学的担体物質の選択によって、打錠されたマトリックス - 錠剤中に存在する複合ホルモンの放出速度が有利に影響され得ることも判明した。この際、殊に、製薬学的担体物質又は担体物質混合物の種類及び組成、例えば、微晶質セルロース及び乳糖の種類及び特性、作用物質顆粒の粒度及び多孔度及び粒度分布が、得られる製薬学的予備成形物の打錠可能性の質、及び続いて、この製薬学的予備成形物によって製造されたマトリックス - 錠剤からの複合ホルモンの放出プロフィールに影響する。更に、前記の選択された製薬学的担体物質又は担体物質 - 混合物のほかに、他の慣用の錠剤化 - 助剤又は安定剤が、本発明により使用される製薬学的予備成形物中に少量で存在することができ、それによって、ホルモンの放出プロフィール及び製薬学的予備成形物中のその安定性又はそれから製造される固形製薬学的調製物、例えば、錠剤、殊にマトリックス - 錠剤へのもう1つの影響が可能となる。そのような錠剤化 - 助剤は、例えば、充填剤、崩壊剤、分解助長剤又は分解促進剤、乾燥結合剤、乾燥剤又は吸着剤、滑剤（例えば、流動調整剤、減摩剤又は離型剤）である。これらの例に挙げた錠剤化 - 助剤又は当業者に慣用の、錠剤製造で常用の他の錠剤は、本発明により使用される予備成形物に、それが完成マトリックス錠剤中にも存在すべき量で混合され得る。

【0039】

複合馬エストロゲン天然混合物の固形のガレーヌ学的形、殊に、錠剤又は有利にマトリックス - 錠剤の製造のための本発明により使用される予備成形物の有効な使用可能性は、患者の治療的又は予防的投与のための、本来の固形のガレーヌ学的形を製造する際の実際的部分段階であり、他の要因の他に、選択された粉末 - 及び / 又は顆粒状の製薬学的担体物質、つまり、殊に、微晶質セルロースの群及び任意に微晶質セルロースと混合して使用される乳糖から成る製薬学的担体物質の種類にも起因する。本発明により使用される製薬学的予備成形物中の製薬学的担体物質が微晶質セルロースである場合には、これは微晶質セルロースの単一型であっても、微晶質セルロースの様々な型の混合物であってもよい。本発明の他の1変体は、各々粉末 - 及び / 又は顆粒状形で存在する微晶質セルロースと乳糖との混合物を包含する。担体物質として微晶質セルロース及び乳糖からなる混合物がその中に存在する、本発明により使用される予備成形物の変体において、これらの混合比率は広い範囲で変化され得るが、有利に、微晶質セルロースの量は60質量%以下であってはならず、有利に80質量%以下であってはならず、乳糖の量は40質量%以上であってはならず、有利に20質量%以上であってはならないことに注意すべきである。微晶質セルロース対乳糖の質量比率が8:2~6:4、有利に7.5:2.5~6.5:3.5の範囲にある場合に、微晶質セルロース対乳糖の有利な混合比率は得られる。本発明により使用される予備成形物の例としての実施態様では、微晶質セルロース対乳糖の混合比率は、質量比率として約7:3である。

【0040】

微晶質セルロースは、様々な実施での製薬学的基礎物質として、例えば、Avicel（登録商標）（例えば、Firma Lehmann & Voss & Co., Hamburg, Deutschland）として、殊に、Avicel（登録商標） - 型 PH 101、PH 102、PH 102 SCG又はPH 103として市販で得られる。製薬学的目的ためのAvicel（登録商標）として市販で得られる微晶質セルロースは、通常例、例えば、次の一般的規格を有する：水分含量5質量%以下（PH 103型：3質量%以下）；灰分1.0以下；屈折率1.55；pH（分散）5.5~7.0；平均粒度

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

及び粒度分布：

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

【0041】

10

20

30

40

50

もう1つの本発明により使用可能な市販で得られる製薬学的目的のための微晶質セルロースは、商品名Vivapur（登録商標）で、例えば、Vivapur（登録商標）101型又はVivapur（登録商標）12型として売られている（例えば、Firma J.Rettenmaier & Soehne GmbH + Co, Rosenberg, Deutschland製）。Vivapur（登録商標）101は、通例、例えば、次の一般的規格を有する：乾燥損失最高6質量%；重合度（同一性）<350；嵩密度0.26～0.32g/ml；粒度分布： d_{10} ：<30μm、 d_{50} ：40～70μm、 d_{90} ：>80μm；篩分析（エアージェットシーブ上の残渣）：>250μm最高1質量%、>75μm最高30質量%、>32μm少なくとも50質量%、pH5.0～7.0；スルフェート灰最高0.05質量%。Vivapur（登録商標）12は、通例、例えば、次の一般的規格を有する：乾燥損失最高6質量%、嵩密度約0.35g/ml；突き固め容量約1.9ml/g；平均粒度160μm；粒度分布： d_{10} ：<30μm、 d_{50} ：40～70μm、 d_{90} ：>80μm；篩分析（エアージェットシーブ上の残渣）：400μm最高1質量%、160μm最高50質量%、50μm少なくとも70質量%。

【0042】

乳糖は、同様に製薬学的基礎物質として、篩分され、結晶性で無臭の、水に易溶性で、エタノールに実際に不溶性の白色粉末として、例えば、Capsulac（登録商標）（Firma Meggie製）として、殊に、Capsulac（登録商標）60又はCapsulac（登録商標）200として市販で得られる。製薬学的目的のためのCapsulac（登録商標）60として市販で得られる乳糖は、通例、次の規格を有する：酸性又はアルカリ性反応物質最高0.4ml0.1n苛性ソーダ溶液；比旋光度54.4°～55.9°；水（DAB）4.5～5.5質量%；乾燥損失最高0.5質量%；スルフェート灰最高0.1質量%；灼熱残渣最高0.1質量%；粒度分布（振動篩分、25g、10分間）：<100μm最高10質量%、<630μm少なくとも97質量%。製薬学的目的のためのCapsulac（登録商標）200として市販で得られる乳糖は、通例、次の規格を有する：酸性又はアルカリ性反応物質最高0.19ml0.1n苛性ソーダ溶液；比旋光度55.4°；総水5.39質量%；乾燥損失0.17質量%；スルフェート灰0.04質量%；灼熱残渣最高0.04質量%；粒度分布（エアージェット篩分、10g、2分間）：<32μm45～75質量%、<100μm少なくとも90質量%。

【0043】

有利な実施態様において、本発明により使用される予備成形物は、他のパラメーターによって、例えば、粒度分布、中等又は平均粒度、粒子の多孔度、平均嵩質量（嵩密度）及び/又は平均嵩容量によって特徴付けられる。

【0044】

本発明により使用可能な有利な製薬学的予備成形物は、例えば、1.8～3.0ml/gの範囲の平均嵩容量を有する。本発明により使用される製薬学的予備成形物の平均嵩質量（嵩密度）は、例えば、0.3～0.6g/mlの範囲にある。選択的に、本発明により使用される製薬学的予備成形物は、予備成形物が篩メッシュ幅に依存する通過合計%としての篩分析を特徴とする、各々100質量%としての篩画分の総計に対して、メッシュ幅500μmでの粒度の100質量%、メッシュ幅250μmでの粒子の少なくとも98質量%、メッシュ幅160μmでの粒子の約65～99.5質量%、メッシュ幅125μmでの粒子の約35～87質量%及びメッシュ幅63μmでの23質量%以下の微細成分の粒度分布を有することを特徴とする。選択的に、本発明により使用される製薬学的予備成形物は、予備成形物が篩メッシュ幅に依存する通過合計%としての篩分析を特徴とする、各々100質量%としての篩画分の総計に対して、メッシュ幅250μmよりも大きい粒子の約0.15～最高2質量%、メッシュ幅160μmよりも大きい粒子の約3～31質量%、メッシュ幅125μmよりも大きい粒子の約8～36質量%及びメッシュ幅63μmでの約3～最高23質量%の粒子の微細成分の粒度分布を有することを特徴とする。本発明により使用される製薬学的予備成形物の平均粒度は、有利に50～250μmの範囲、有利に75～150μmの範囲にある。

【0045】

10

20

30

40

50

更に、本発明は、複合馬エストロゲン天然混合物、殊に妊馬尿から採取した複合エストロゲンの混合物の、前記の本発明により使用される乾燥抽出物の製法も記載し、この際、この乾燥抽出物によって、複合エストロゲン天然混合物の製薬学的予備成形物が製造され、これは、固形のガレーヌス学的成形体の製造に、例えば、錠剤の製造に、及び殊に所望の場合には直接錠剤化にも好適である。錠剤化のための前記で定義された種類の、固形自由流動性乾燥抽出物の本発明により使用される製薬学的予備成形物の製法は、微晶質セルロース群又は微晶質セルロースと乳糖との混合物から選択されている、渦動層中で流動化される粉末 - 及び / 又は顆粒状の製薬学的担体物質上に、作用物質として複合馬エストロゲン天然混合物を含有する水溶液を、製薬学的予備成形物で所望される定義された、（主ホルモン - 成分に対して）標準化された作用物質含量に相応する量で噴霧し、かつ得られる作用物質含有の粒子を乾燥させることを特徴とする。

【0046】

本方法で使用可能な微晶質セルロース - 型及び乳糖 - 型は、本発明により使用される製薬学的予備成形物と関連して既に前記に詳説してある。

【0047】

乾燥抽出物の取得法のために、CE - 含有物として、任意の起源のPMUから得られる様々なCE - 濃度の広い範囲の抽出物水溶液を使用することができ、これはPMUの公知技術水準について前記で詳説された処理法によって、殊にWO 98 / 08526に記載された又は類似の方法によって、半極性、有利に非 - イオン性の半極性吸着剤樹脂の使用下に得られ得る。CE及び場合によりこの抽出物中に残留する随伴物質の濃度に応じて、この水性抽出物は、溶剤を更に除去することによって濃縮される又は更に水又は水と混合可能な有機溶剤、例えば低級脂肪族アルコールの添加によって、本製法で使用するための使用される乾燥抽出物の所望の作用物質含量に調整され得る。

【0048】

従って、乾燥抽出物の取得法の1変法において、使用される作用物質を含有する水溶液は、水のほかに、更に他の、水と混合可能な有機溶剤、殊に更に1種以上の低級脂肪族アルコールを付加的な溶剤として含有することができる。好適な低級脂肪族アルコールは、殊に1~4個の炭素原子を有するもの、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール又はn - ブタノールである。メタノール、エタノール又はイソプロパノールが有利である。有機溶剤、殊にアルコールを相互に混合して、水溶液の付加的な溶剤として使用することもできる。水と混合可能な有機溶剤成分、殊にアルコール成分の量は、例えば、WO 98 / 08526で好適であると記載されている範囲で水溶液中に存在し得る。他の、場合により水と混合可能な好適な溶剤、例えば、ケトン又は水溶性エーテルは、同様に、WO 98 / 08526に記載されている。

【0049】

使用される乾燥抽出物の製法において、当然、作用物質を含有する水溶液、即ち、有機溶剤が十分に除去され、ガレーヌス学的継続処理に好適な水溶液、即ち、CE又は十分に有機溶剤が除去されたCEの濃縮物の十分に純粋な水溶液であるCE - 抽出物溶液又は - 濃縮物が使用される。この際、複合エストロゲン天然混合物の純粋な水溶液又は濃縮物が極めて有利である。

【0050】

使用される乾燥抽出物の本製法の有利な実施変法は、使用される水溶液が、複合馬エストロゲン天然混合物の乾燥物質として計算される作用物質含量（遊離エストロゲン及びその他の固体を含む総ホルモン含量）を、100質量%としての水溶液に対して、約3.5~20質量%の範囲で有することを特徴とする。複合馬エストロゲン天然混合物の乾燥物質として計算される作用物質含量は、水溶液中で、100質量%としての水溶液に対して、有利に、約3.5~14.5質量%の範囲である。乾燥抽出物の製法で使用される水溶液の作用物質含量が、総ホルモン含量（遊離エストロゲンを含む）として計算される場合には、使用される水溶液は、作用物質含量を、水溶液1g当たり、10~100mgの範囲で、有利に水溶液1g当たり、10~40mgの範囲で有する。

10

20

30

40

50

【0051】

乾燥抽出物の製法で水溶液として濃縮物を使用する場合には、これは、複合馬エストロゲン天然混合物の乾燥物質として計算される作用物質含量（遊離エストロゲン及びその他の固体を含む総ホルモン含量）を、100質量%としての濃縮物に対して、有利に20質量%以上の範囲で有する。乾燥抽出物の製法で使用される水性濃縮物の作用物質含量が、複合馬エストロゲン天然混合物（CE）の総ホルモン含量（遊離エストロゲンを含む）として計算される場合には、使用される濃縮物は、有利に濃縮物（100質量%）1g当たり、作用物質含量40mg以上を有する。

【0052】

乾燥抽出物の製法で有利に水溶液を使用する場合には、その中の総ホルモン含量（遊離エストロゲンを含む）は、水溶液中に含有される100質量%としての乾燥物質に対して、18~31質量%の範囲である。

【0053】

複合エストロゲン天然混合物、殊に、妊馬尿から採取される複合エストロゲンの混合物の本発明により使用される乾燥抽出物又は予備成形物の製法は、自体任意の通常の渦動層乾燥装置、殊に製薬学的操作での使用のための装置中で実施され得る。好適な渦動層装置は、例えば、渦動層装置 "Strea I" である。乾燥抽出物の製法で、粉末 - 又は顆粒状の製薬学的担体物質、例えば、微晶質セルロース又は微晶質セルロースと乳糖との混合物を先に計算した製造量で、渦動層装置中に前与し、空気流によって流動化させる。引き続き、複合エストロゲン天然混合物を作用物質として含有する水溶液を、予備成形物中で所望される作用物質含量に相応する量で、担体物質上に噴霧し、得られる作用物質含有粒子を乾燥させる。

【0054】

この際、この方法を、連続的にも不連続的にも回分法で実施することができ、かつ使用される担体物質の種類及び量のほかに、又は使用される水溶液の種類、量及び作用物質含量のほかに、更に、渦動層技術で当業者に周知の方法パラメーター、例えば、吸気 - 及び排気温度、供給 - 及び排出空気流の量、水溶液の噴霧速度、及び連続的方法で、固体装入及び生成物排出速度又は渦動層装置中の生成物の滞留時間によって調整することができる。

【0055】

乾燥抽出物の製法の有利な1変法で、例えば、排気温度によって調節される渦動層装置中で流動化される予備成形物 - 生成物の温度は、25~60 の範囲、有利に45~55 の範囲にある。乾燥抽出物の製法の1実施例で、排気温度によって調節される渦動層装置中で流動化される予備成形物 - 生成物の温度は、約45~55 である。

【0056】

乾燥抽出物の製法の有利な1変法で、例えば、渦動層装置中の相対排気湿度を介して調節される工程湿度は、50~80% r.h. である（r.h. = 相対湿度）。

【0057】

乾燥抽出物の製法の有利な1変法で、例えば、使用される作用物質含有水溶液は、噴霧速度20~50g / 分で、渦動層装置中で流動化された粉末 - 及び / 又は顆粒状製薬学的担体物質上に噴霧される。

【0058】

複合エストロゲン天然混合物、殊に、妊馬尿から得られる複合エストロゲン混合物の本発明により使用される乾燥抽出物又は予備成形物の製法において、有利な実施変法では、一定の粒子特性を特徴とし、従って、乾燥抽出物 - 又は予備成形物生成物の粒子特性の意図する調整のために使用され得る粉末 - 及び / 又は顆粒状の担体物質を使用する。使用される粉末 - 又は顆粒状担体物質の粒子特性の好適なパラメーターとして、これをベースに製造される乾燥抽出物 - 又は予備成形物生成物の特性付けと同様に、例えば、粒度分布、平均粒度、粒子の多孔度又は平均嵩質量が該当し、かつ当業者によって具体的に有利であると見なされる他のパラメーターが引用される。次に、これらの粒子パラメーターの有利

10

20

30

40

50

な若干の範囲を方向付けのために挙げる。

【0059】

乾燥抽出物の製法の有利な1変法で、篩メッシュ幅に依存する通過合計%としての篩分析によって特徴付けられる、各々100質量%としての篩画分の総計に対して、メッシュ幅500μmでの粒度の100質量%、メッシュ幅250μmでの粒子の少なくとも99質量%、メッシュ幅160μmでの粒子の約85~95質量%、メッシュ幅125μmでの粒子の約70~80質量%及びメッシュ幅63μmでの約50質量%までの微細成分の粒度分布を有する粉末-及び/又は顆粒状製薬学的担体物質、殊に微晶質セルロースが使用される。この際、乾燥抽出物の製法で特に有利に使用される粉末-及び/又は顆粒状製薬学的担体物質、殊に微晶質セルロースは、50~130μmの範囲の平均粒度を有する。本方法で使用される粉末-及び/又は顆粒状製薬学的担体物質、殊に微晶質セルロースは、例えば、約25~35g/m²の範囲の嵩質量(嵩密度)を有する。更に、本方法で使用される粉末-及び/又は顆粒状製薬学的担体物質、殊に微晶質セルロースは、その水分含量(乾燥損失)が最高約6質量%であることを特徴とする。
10

【0060】

乾燥抽出物の製法によって、有利な方法で、PMUからの複合エストロゲン天然混合物を作用成分として含有する医薬の製造のために用いられる出発物質が製造され、これは卓越した品質の乾燥抽出物又は予備成形物として、更に直接錠剤化による処理に好適である。

【0061】

乾燥抽出物の製法及び本発明により使用される予備成形物は、殊に他の方法に比較しても一連の利点を有する。僅少なホルモン濃度を有するCE-含有水性抽出物を処理することができる。そのようなCE-含有抽出物の慣用の噴霧乾燥での観察に比べて、渦動層中の乾燥抽出物の製法では、例えば、ノズルでの不所望な付着物が認められない。使用される水性抽出物の重要なホルモン成分の熱的負荷は、渦動層中の乾燥抽出物の製法では極めて少ない。CE-含有水性抽出物の接着特性、例えば、集塊化は、他の乾燥法、例えば、1容器法(Single-Pot Technologie)の場合よりも起きにくい。真空乾燥機等での作業法に比べて、乾燥抽出物の製法は、連続的に実施可能な方法であり、更に(連続的方法でも不連続的方法でも)、過湿潤化することもなく、多量の液体の装入が可能である。乾燥抽出物の製法で、抽出物の広いスペクトルが、ホルモン濃度に関しても随伴物質の濃度に関しても処理され得る。それによって、本方法は、大工業的実施におけるPMU-出発物質の自然変動に基づく克服すべき問題を極めて良好に解決することができる。本発明により使用される担体物質、例えば、微晶質セルロース又は場合により微晶質セルロースと乳糖との混合物上への渦動層技術によるホルモン濃縮物の噴霧によって、複合ホルモンを均一に担体物質上に被覆させることができることが判明した。本方法によって製造された固形の流動性乾燥抽出物の形の予備成形物は、極めて安定した粉末-又は粒子状のホルモン含有生成物であり、これは驚異的にも良好にマトリックス錠剤に均一に分配され、打錠され得る。従って、本発明により使用される製薬学的予備成形物から簡単な方法で、所望の放出プロフィールを有するマトリックス錠剤を製造することができる。
20
30

【0062】

錠剤化、例えば、場合により先行する顆粒化下での(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース-溶液又は-ゾルを用いる)直接錠剤化における有効な本発明による予備成形物の使用は、患者の治療的又は予防的投与に好適な固形のガレーヌ学的形態の製造に実質的に寄与する。この際、予備成形物の製造のために選択される、複合エストロゲンのための粉末-又は顆粒状の製薬学的担体物質、つまり、殊に微晶質セルロース群及び任意に微晶質セルロースと混合して使用される乳糖から成る製薬学的担体物質の種類は、本発明によるマトリックス-被膜錠剤の品質に重要である。予備成形物中の複合エストロゲンのための担体物質として、殊に、各々粉末-又は顆粒状の形で存在する微晶質セルロースと乳糖との混合物が有利である。担体物質として微晶質セルロースと乳糖から成る有利な混合物では、その混合比率は広い範囲で変動することができる。微晶質セルロース対乳糖の有利な混合比率は前記されている。マトリックス-被膜錠剤の製造のために本発明によ
40
50

り使用される予備成形物の有利な実施態様では、微晶質セルロース対乳糖の混合比率は、質量比率として、約7:3である。

【0063】

微晶質セルロースは、様々な実施における基本物質として、例えば、Avicel（登録商標）又はAvicel（登録商標）PH 102として市販で得られ、前記されている。乳糖は、同様に製薬学的基本物質として、例えば、Capsulac（登録商標）として、殊に、Capsulac（登録商標）60として市販で得られ、同様に既に前記されている。

【0064】

本発明によるマトリックス・被膜錠剤は、前記のデータの考慮下に、例えば、錠剤化、例えば、直接錠剤化によって、マトリックス・錠剤核を製造し、次に被膜被覆でマトリックス・錠剤核を被覆し、最後に場合により糖衣を施すための自体常用のガレーヌ学的方法を使用して製造され得る。マトリックス・錠剤核は、好適な装置中で、例えばポリメタクリレート及び／又はポリメタクリレート・誘導体（例えば、Eudrojet, RL 30D）、例えば、PEG 6000、例えば、トリエチルシトарат、タルク及び場合によりヒドロキシプロピルメチルセルロースから成る懸濁液をマトリックス核上に施すことによって被膜被覆を施され得る。最後に、被膜被覆を備えたマトリックス・被膜錠剤上に、更に付加的に糖衣を通常のガレーヌ学的方法で施すことができる。10

【0065】

本発明を次の実施例につき詳説するが、これに限定されるものではない。

【0066】

例

例1：

渦動層装置中のホルモン含有作用物質を有する予備成形物の乾燥又は製造、及びホルモン平衡

妊馬の尿濃縮物からのホルモンの乾燥によるホルモン含有作用物質の開発の目的で一連の試験を実施した。この際、複合ホルモンを、ホルモンの化学的安定性を保証し、ホルモンの錠剤への加入混合を可能にする形にすべきであった。その乾燥物質量及びホルモン濃度を特徴とするアジアでの収集活動（Sammelkampane）からの尿濃縮物（妊馬の尿濃縮水溶液=PMU）を使用した。この尿濃縮物を、その使用前に、不所望の随伴物質、例えば、尿素、HPMF及びクレゾールを分離するために、WO 98 / 08526 の方法により処理した。20
。

【0067】

試験では、担体物質、例えば、微晶質セルロース又は微晶質セルロース及び乳糖から成る混合物上への渦動層技術によるホルモン濃縮物の噴霧によって、複合ホルモンを助剤上に均一に被覆することができることが判明した。

【0068】

収集活動から準備された尿濃縮物を微晶質セルロース又は微晶質セルロース及び乳糖から成る混合物上に噴霧し、それによってホルモンを担体又は担体物質混合物上に被覆させた。この工程を渦動層造粒機中で実施した。作用物質顆粒の粒度及び多孔度を吸気-及び排気温度及び噴霧速度によって調整した。工程パラメーターとして、25~55 の範囲で調整されている生成物温度（排気温度により調整）、及び50~80 %相対空気湿度の範囲で調整されている工程湿度（相対排気湿度を介して調整）を用いた。噴霧速度は前記の範囲を保持するために相応に選択された。40

【0069】

複合エストロゲン天然混合物の乾燥抽出物を製造するために、この試験では、装填1回当たり乾燥抽出物約1kgを製造することができる渦動層装置（Strea 1）を使用した。複合エストロゲン天然混合物を含有する抽出物水溶液を、塔頂-噴霧（Top-Spray）-法により渦動層中に装入させた。他の技術的装備は次のものを包含した：

- 縫工筋型秤（Sartorius Waage）/ 6.2kg / Typ LC6200S-OD2、

- ポンプヘッド（Pumpenkopf）7518-10を有する管状ポンプMasterflex 07523-27、

50

- Mettler ToledoのTyp HR 73 の湿度計。

【0070】

渦動層装置中の試験は、WO 9 8 / 0 8 5 2 6 に記載された方法により処理されたアジアでの収集活動から由来する複合エストロゲン天然混合物を含有する抽出物水溶液を用いて実施し、この際、ホルモン含有水性抽出物は次のホルモン含量を有した：

試験 1 : TS = 9 . 2 質量 %

試験 2 : TS = 1 5 . 9 質量 %

試験 3 : TS = 1 9 . 3 質量 %

試験 4 : TS = 9 . 2 質量 %。

【0071】

他の試験で、TS = 1 1 . 8 質量 % (試験 5) 又は TS = 9 . 9 質量 % (試験 6) を有する CE - 含有の抽出物水溶液を使用した。抽出物水溶液は全て、結晶性又は油性沈殿を有したが、この沈殿は均一の混合加入には実際には影響しなかった。抽出物水溶液は比較的低いホルモン含量しか有しないので、乾燥抽出物を、乾燥抽出物 1 g 当たり、複合エストロゲン 4 5 m g の理論 - 含量に調整した。

【0072】

複合エストロゲン天然混合物のための担体物質として、次のものを使用した：

- Avicel PH 102

- Capsulac 60。

【0073】

試験実施

担体物質 5 7 0 ~ 6 8 0 g を前与する、乾燥抽出物 1 g 当たり複合エストロゲン 4 5 m g を含有する乾燥抽出物の製造

試験 1 :

使用抽出物 :

4 0 2 3 . 1 g ; TS = 9 . 2 質量 % ;

密度 : 1 . 0 3 6 5 g / 1 ; CE = 1 2 . 1 4 g / 1

前与 :

Avicel PH 102 6 7 7 . 0 g

噴霧率 :

4 0 ~ 5 0 g / 分 (約平均値)

相対排気湿度 :

7 0 ~ 8 0 %

排気温度 :

3 2 ~ 3 4

試験 2 :

使用抽出物 :

2 4 0 0 . 0 g ; TS = 1 5 . 9 質量 % ;

密度 : 1 . 0 6 6 2 g / 1 ; CE = 2 0 . 8 6 g / 1

前与 :

Avicel PH 102 6 6 1 . 9 g

噴霧率 :

4 0 ~ 5 0 g / 分 (約平均値)

相対排気湿度 :

7 0 ~ 8 0 %

排気温度 :

3 2 ~ 3 4

試験 3 :

使用抽出物 :

1 9 0 4 . 6 g ; TS = 1 9 . 3 質量 % ;

密度 : 1 . 0 6 6 2 g / 1 ; CE = 2 0 . 8 6 g / 1

前与 :

Avicel PH 102 5 7 4 . 8 g

噴霧率 :

4 0 ~ 5 0 g / 分 (約平均値)

相対排気湿度 :

7 0 ~ 8 0 %

排気温度 :

3 2 ~ 3 4

全 3 種の試験は問題なく経過した。噴霧時間は、試験 1 で 8 3 分間、試験 2 で 4 6 分間、試験 3 で 3 5 分間であった。

【0074】

試験 4 :

使用抽出物 :

4 0 2 3 . 1 g ; TS = 9 . 2 質量 % ;

密度 : 1 . 0 3 6 5 g / 1 ; CE = 1 2 . 1 4 g / 1

10

20

30

40

50

前与 : Avicel PH 102 677.0 g
 噴霧率 : 40 ~ 50 g / 分 (約平均値)
 相対排気湿度 : 50 ~ 60 %
 排気温度 : 35 ~ 40 °C

【 0 0 7 5 】

この試験は、噴霧率の低下によってより微細な乾燥抽出物が製造され得るかどうかの精査による試験 1 の繰り返しである。乾燥抽出物は、篩分析で、試験 1 で得られた乾燥抽出物に比べて、より微細であると判った（試験結果の総括を参照）。

【 0 0 7 6 】

他の試験は、試験 1 ~ 3 と同様の方法で、Avicel PH 102 (試験 5) を用いて、又は Avicel PH 102 及び Capsulac 60 の混合物 (質量比 7 : 3 ; 試験 6) を用いて実施した。 10

【 0 0 7 7 】**試験結果**

試験 1 ~ 4 でのホルモン平衡についての詳細な結果は、表 I ~ IV に総括されている。

【 0 0 7 8 】

原則的に、担体物質として Avicel PH 102 570 g ~ 680 g の前与で、抽出物の連続的かつ急速な装入が可能であることが判明した（試験 1 ~ 3 ）。1900 g から 4023 g まで変動する抽出物使用量について、これらの試験の噴霧時間は 35 ~ 83 分間であった。これから、Acicel 1 g 当たり、抽出物からの固体 0.55 g ~ 0.64 g の装入量が判明した（平均値：0.59 g）。 20

【 0 0 7 9 】

もう 1 回の試験（試験 5 ）で、乾燥抽出物 1 g 当たり、前以て与えられた複合エストロゲン 45 mg の理論 - 含量を順守するために、又は最高に装入可能な作用物質量の限度を調べるために、この試験では、Avicel PH 102 の前与量を 342.5 g に減少させた（要するに、先の試験 1 ~ 4 に比べて、約 50 % ほど減少）。装入量は、抽出物 4640 g となる。この際、噴霧抽出物約 1600 g までは問題は生じないが、それというのも、この量までは、例えば、先の試験 1 ~ 4 では、Avicel 1 g 当たり、抽出物からの固体 0.56 g の装入量が再び存在するからである。噴霧抽出物約 2000 g では、Avicel 1 g 当たり、抽出物からの固体 0.68 g の装入量、及び約 2500 g では固体 0.86 g の装入量が判明した。この装入量までは、抽出物は、広汎に問題なく噴霧することができた。その後は、この量以上では、抽出物からの固体が担体物質の量を超えて、生成物はこの時点以上で粘着傾向を示したので、噴霧率は強く減少された。その後に、排気フィルターが詰まったので、工程を僅かに相対湿度 < 25 % で経過させた；空気量はもはや渦動床を保持するには十分ではなかった。正味の噴霧時間は 5 分間以上であった。 30

【 0 0 8 0 】

従って、総括的に Avicel 1 g 当たり抽出物からの固体 0.6 g の装入まで、全抽出物は処理されると言え得る。抽出物からの固体の装入量約 0.86 g では、抽出物への Avicel PH 102 を損なうことなく取り込め得る上限量である。その後は、噴霧装填の減少及び残余パラメーターを相応に適合させることが必要である。

【 0 0 8 1 】

試験 4 は試験の繰り返しである。この際、パラメーターの変化（より低い噴霧率及びそれによってより高い排気温度及びより少ない排気湿度）によってより微細な粉末が製造された。

【 0 0 8 2 】

付加的な試験 6 では、試験 4 と同様に、粉末 1 g 当たり、複合エストロゲン 45 mg に調整可能にするために、前与の減少を行った（試験 1 及び試験 2 に比べて、減少 > 60 %）。この際、付加的に、乳糖を使用した（比例 Avicel 対 乳糖 = 7 対 3）。この試験では、Avicel / 乳糖の混合物 1 g 当たり、抽出物からの固体 0.6 g の装入量から、噴霧率 20 g / 分から < 9 g / 分への減少が必要であった（V - 140 では、固体 0.86 g が限度であった）。噴霧された抽出物量は、この時点で、約 40 質量 % (< 1600 g) であつ 50

た。この際、既に試験4で認められたように、約1800gから粘着傾向が起きた。試験は、抽出物量70%の装入後に、装置に基づき噴霧率のそれ以上の減少(<9g/分)が不可能であったので中止された。

【0083】

【表1】

表 I

試験1のホルモン平衡

エストロゲン	総エストロゲン				遊離エストロゲン			
	溶液抽出物		乾燥抽出物		溶液抽出物		乾燥抽出物	
	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ²⁾	[mg/g]	[%] ²⁾
17- α -エストラジオール	0.455	4.34	1.856	4.31	0.047		0.196	
17- β -エストラジオール	0.646	6.17	2.631	6.12	0.082		0.344	
17- α -DH-エクイリン	1.270	12.12	5.160	11.99	0.098	0.94	0.405	0.94
17- β -DH-エクイリン	0.322	3.07	1.323	3.08	0.019		0.077	
17- α -DH-エクイレニン	0.057	0.54	0.229	0.53	0.007		0.021	
17- β -DH-エクイレニン	0.031	0.30	0.215	0.50	0.000		0.000	
エストロン	6.193	59.12	25.371	58.97	0.247	2.36	1.015	2.36
エクイリン	2.236	21.34	9.312	21.64	0.057	0.54	0.229	0.53
8-8,9-デヒドロエストロン	0.293	2.80	1.223	2.84	0.022		0.076	
エクイレニン	0.124	1.18	0.515	1.20	0.000		0.000	
総ホルモン含量	11.627		47.835		0.579		2.363	
主ホルモン合計 ³⁾	10.476		43.022		0.468		1.922	

1) 17-エストラジオール、17- α -DH-エクイリン、17- β -DH-エクイリン、エストロン及びエクイリンに対して

2) 総エストロゲンからの17-エストラジオール、17- α -DH-エクイリン、17- β -DH-エクイリン、エストロン及びエクイリンの合計に対して

3) ホルモン17-エストラジオール、17- α -DH-エクイリン、17- β -DH-エクイリン、エストロン、エクイリンの合計

【0084】

10

20

30

【表2】

表 II

試験2のホルモン平衡

エストロゲン	総エストロゲン				遊離エストロゲン			
	溶液抽出物		乾燥抽出物		溶液抽出物		乾燥抽出物	
	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ²⁾	[mg/g]	[%] ²⁾
17- α -エストラジオール	0.826	4.46	2.085	4.49	0.087		0.223	
17- β -エストラジオール	1.220	6.58	3.074	6.62	0.163		0.417	
17- α -DH-エクイリン	2.302	12.42	5.824	12.54	0.177	0.96	0.437	0.94
17- β -DH-エクイリン	0.634	3.42	1.506	3.24	0.036		0.087	
17- α -DH-エクイレニン	0.124	0.57	0.298	0.64	0.012		0.030	
17- β -DH-エクイレニン	0.103	0.56	0.242	0.52	0.000		0.000	
エストロン	10.835	58.47	27.056	58.28	0.423	2.28	1.056	2.27
エクイリン	3.934	21.23	9.957	21.45	0.092	0.50	0.223	0.50
5-8,9-デヒドロエストロン	0.529	2.85	1.348	2.90	0.016		0.079	
エクイレニン	0.220	1.19	0.543	1.17	0.000		0.000	
総ホルモン含量	20.727		51.933		1.006		2.562	
主ホルモン合計 ³⁾	18.531		46.428		0.815		2.036	

1) 17- - - エストラジオール、17- - - DH-エクイリン、17- - - DH-エクイリン、エストロン及びエクイリンに対して

2) 総エストロゲンからの17- - - エストラジオール、17- - - DH-エクイリン、17- - - DH-エクイリン、エストロン及びエクイリンの合計に対して

3) ホルモン17- - - エストラジオール、17- - - DH-エクイリン、17- - - DH-エクイリン、エストロン、エクイリンの合計

【0085】

【表3】

表 III

試験3のホルモン平衡

エストロゲン	総エストロゲン				遊離エストロゲン			
	溶液抽出物		乾燥抽出物		溶液抽出物		乾燥抽出物	
	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ²⁾	[mg/g]	[%] ²⁾
17- α -エストラジオール	1.003	4.64	2.208	4.57	0.102		0.227	
17- β -エストラジオール	1.402	6.49	3.072	6.36	0.166		0.365	
17- α -DH-エクイリン	2.678	12.40	5.984	12.39	0.207	0.96	0.463	0.96
17- β -DH-エクイリン	0.633	2.93	1.432	2.96	0.038		0.091	
17- α -DH-エクイレニン	0.118	0.55	0.232	0.48	0.021		0.031	
17- β -DH-エクイレニン	0.045	0.21	0.057	0.12	0.000		0.000	
エストロン	12.713	58.87	28.105	58.18	0.492	2.28	1.083	2.24
エクイリン	4.569	21.16	10.582	21.90	0.107	0.50	0.241	0.50
5-8,9-デヒドロエストロン	0.539	2.50	1.265	2.62	0.021		0.113	
エクイレニン	0.222	1.03	0.492	1.02	0.000		0.000	
総ホルモン含量	23.922		53.429		1.154		2.614	
主ホルモン合計 ³⁾	21.596		48.311		0.946		2.105	

1) 17- - - エストラジオール、17- - - DH-エクイリン、17- - - DH-エクイリン、エストロン及びエクイリンに対して

2) 総エストロゲンからの17- - - エストラジオール、17- - - DH-エクイリン、17- - - DH-エクイリン、エストロン及びエクイリンの合計に対して

3) ホルモン17- - - エストラジオール、17- - - DH-エクイリン、17- - - DH-エクイリン、エストロン、エクイリンの合計

【0086】

【表4】

表 IV

試験4のホルモン平衡

エストロゲン	総エストロゲン				遊離エストロゲン			
	溶液抽出物		乾燥抽出物		溶液抽出物		乾燥抽出物	
	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ²⁾	[mg/g]	[%] ²⁾
17- α -エストラジオール	0.646	4.56	2,284	4.56	0.057		0.201	
17- β -エストラジオール	1.093	7.71	3,798	7.58	0.151		0.531	
17- α -DH-エクイリン	1.876	13.23	6,367	12.71	0.134	0.94	0.484	0.97
17- β -DH-エクイリン	0.523	3.69	1,768	3.53	0.018		0.109	
17- α -DH-エクイレニン	0.070	0.49	0,274	0.55	0.008		0.030	
17- β -DH-エクイレニン	0.000	0.00	0.103	0.21	0.000		0.000	
エストロン	8.022	56.57	28,947	57.77	0.282	1.99	1.038	2.07
エクイリン	3.114	21.96	10,743	21.44	0.068	0.50	0.229	0.46
5-8,9-デヒドロエストロン	0.381	2.69	1,339	2.67	0.022		0.083	
エクイレニン	0.119	0.84	0,543	1.08	0.000		0.000	
総ホルモン含量	15,844		56,166		0.740		2,705	
主ホルモン合計 ³⁾	14,181		50,109				2,057	

1) 17- - - エストラジオール、17- - - DH-エクイリン、17- - - DH-エクイリン、エストロン及びエクイリンに対して

2) 総エストロゲンからの17- - - エストラジオール、17- - - DH-エクイリン、17- - - DH-エクイリン、エストロン及びエクイリンの合計に対して

3) ホルモン17- - - エストラジオール、17- - - DH-エクイリン、17- - - DH-エクイリン、エストロン、エクイリンの合計

試験結果の評価

様々な粒度分布を有する担体物質を用いる渦動層装置中での乾燥抽出物の製造は同様に問題ない。収率測定は、全試験で、90~95%であった。ホルモン分布は、17- - - DH-エクイリン、エストロゲン及びエクイリンに対して、抽出物中及び粉末中で一定であった。要するに、乾燥工程はホルモンの安定性に影響しない。残留水分含量は3~6% r. h. であった。

【0087】

試験が示すように、2~4 kgの大量のホルモン含有抽出物を短時間で処理すること、即ち、担体物質上に施し、相応に乾燥させることが可能である。選択された担体物質上に方法的に問題なく最高に施され得る調査された装入量（担体物質、例えば、Avicel 1 g当たりの抽出物からの固体g）は、特に重要であると強調することができる。この際、担体物質として、例えば、Avicelの前与で、Avicel 1 g当たり、ホルモン含有抽出物水溶液からの作用物質・乾燥物質約0.6 gまでの装入は、完全に問題ないことが確認された（例1の試験1、2及び3）。

【0088】

例2：

錠剤化についての試験

例1で渦動層技術によって製造した乾燥抽出物又は予備成形物をガレーヌ学的に更に処理する可能性を試験するために、乾燥抽出物又は予備成形物を他の錠剤化助剤と混合させ、打錠して、マトリックス錠剤にした。混合物はマトリックス錠剤中に均一に分配され、打錠され得ることが判明した。この際、意外にも、担体物質及び他の錠剤化助剤の選択によって、担体物質・及び錠剤化助剤・混合物の水溶性に依存してマトリックス錠剤中に

10

20

30

40

50

打錠された複合ホルモンの放出速度が決定的に影響され、そうして所望の前以て与えられた放出プロフィールが調整され得ることが判明した。この際、複合エストロゲンの担体として使用される担体物質、例えば、微晶質セルロースと乳糖との混合物の組成、作用物質顆粒の粒度及び多孔度も、同様に粒度分布も、打錠特性及びマトリックスから放出されるホルモンの放出プロフィールに影響する。

【0089】

例3：

作用物質を調節して放出するマトリックス・錠剤

マトリックス・錠剤の製造のための有利な予備成形物は、作用物質として例1に記載された微晶質セルロースと混合された乾燥抽出物画分から成り、微晶質セルロース、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロースTyp Mの助剤を有する作用物質を、渦動層造粒機中でヒドロプロピルメチルセルロース・溶液と微細に顆粒化させる。製造した顆粒を、その後に、場合によりNaCl及びステアリン酸Mgと混合させ、引き続き錠剤化させる。引き続き、所望の場合には、好適なコーティング中で、HPMC(ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、ポリメタクリレート誘導体(例えば、Eudragit RL 30D)、ポリエチレングリコール、例えば、6000、トリチルシトレート及びタルクから成る被覆を錠剤に施す。

10

【0090】

マトリックス・錠剤の被膜化の意義は、所望の前以て与えられた遅滞・時間(lag-time)の形態で、放出経過の初期での放出の遅延達成(身体中の血中濃度の調整)である。被膜錠剤は、付加的に最後に、ホルモン・作用の十分な安定性を保証するために糖衣される。

20

【0091】

U.S.P.-法による試験管内放出検査を脱ミネラル水中で実施した。目的は、U.S.P.-要求を満足させ、前以て与えられた放出プロフィールを調整するための水中での放出速度の調整である。身体中には脱ミネラル水ではなく、浸透活性液及び胃腸の異なるpH-値も支配しているので、継続的放出を、浸透活性媒体中及び場合により緩衝液・媒体中でも実施した。

【0092】

NaCl-含有被膜錠剤では、脱ミネラル水中での放出対0.9% - NaCl - 溶液中の放出の差は比較的少ないことが示された。

30

【0093】

マトリックス・錠剤の外部範囲へのNaClの添加によって、要するに、製造された顆粒とステアリン酸Mgとの混合によって、被膜の浸透後に錠剤への水の浸入は高められる。これは特に浸透活性媒体で抵抗力を生じさせ、被膜上に再び圧力を生じさせ、高められた膨潤圧を生じさせる。従って、被膜は、所望の遅滞・時間の達成後に生じる圧力によってより急速に破裂し、そうして本来の錠剤によって条件付けられた放出プロフィールを可能にさせる。

【0094】

I. マトリックス・被膜錠剤

A. 被膜錠剤 0.625 mg (NaClあり)

40

マトリックス核	量mg / 単一用量
乾燥抽出物画分	7.1
Vivapur 101	7.5
Vivapur 101	16.1
Granulac 200	47.2
HPC - M、微細	31.2
Pharmacoat Typ 603	3.4
NaCl	7.0
ステアリン酸Mg	0.5
	120.0

50

被膜化	量 m g / 単一用量
PEG 6000	0 . 2 8
Methocel E5	0 . 9 4 8
トリエチルシトレーント	0 . 5 6
タルク、微細化	0 . 8 1 2
Eudragit RL 30D	0 . 9
水	<u>- -</u>
	1 2 3 . 5

B. 被膜錠剤 0 . 6 2 5 m g (NaCl なし)

マトリックス核	量 m g / 単一用量
乾燥抽出物画分	7 . 1
Vivapur 101	7 . 5
Vivapur 101	1 7 . 8
Granulac 200	5 2 . 3
HPC - M、微細	3 1 . 2
Pharmacoat Typ 603	3 . 6
ステアリン酸Mg	<u>0 . 5</u>
	1 2 0 . 0

被膜化	量 m g / 単一用量
PEG 6000	0 . 2 8
Methocel E5	0 . 9 4 8
トリエチルシトレーント	0 . 5 6
タルク、微細化	0 . 8 1 2
Eudragit RL 30D	0 . 9
水	<u>- -</u>
	1 2 3 . 5

C. 被膜錠剤 0 . 6 2 5 m g (NaCl あり、被膜化 1 . 5 m g / ED)

マトリックス核	量 m g / 単一用量
乾燥抽出物画分	7 . 1
Vivapur 101	7 . 5
Vivapur 101	1 6 . 1
Granulac 200	4 7 . 2
HPC - M、微細	3 1 . 2
Pharmacoat Typ 603	3 . 4
NaCl	7 . 0
ステアリン酸Mg	<u>0 . 5</u>
	1 2 0 . 0

被膜化	量 m g / 単一用量
Eudragit RL 30D	0 . 6 1 5
トリエチルシトレーント	0 . 3 0 0
PEG 6000	0 . 1 5 0
タルク、微細化	0 . 4 3 5
水	<u>- -</u>
	1 2 1 . 5

D. マトリックス錠剤 0 . 6 2 5 m g (NaCl なし)

マトリックス核	量 m g / 単一用量
乾燥抽出物画分	7 . 1
Vivapur 101	7 . 5
Vivapur 101	1 7 . 8
Granulac 200	5 2 . 3

10

20

30

40

50

HPC - M、微細	3 1 . 2
Pharmacoat Typ 603	3 . 6
ステアリン酸Mg	0 . 5
	1 2 0 . 0

被膜化 量 m g / 単一用量
なし

E. マトリックス錠剤 0 . 6 2 5 m g (NaClあり、被膜化なし)

マトリックス核	量 m g / 単一用量
乾燥抽出物画分	7 . 1
Vivapur 101	7 . 5
Vivapur 101	1 6 . 1
Granulac 200	4 7 . 2
HPC - M、微細	3 1 . 2
Pharmacoat Typ 603	3 . 4
NaCl	7 . 0
ステアリン酸Mg	0 . 5
	1 2 0 . 0

被膜化 量 m g / 単一用量
なし

F. マトリックス錠剤 0 . 6 2 5 m g (NaClあり、被膜化なし)

マトリックス核	量 m g / 単一用量
乾燥抽出物画分	7 . 1
Vivapur 101	7 . 5
Vivapur 101	1 6 . 1
Granulac 200	4 7 . 1
HPC - M、微細	3 1 . 2
Pharmacoat Typ 603	3 . 6
NaCl	7 . 0
ステアリン酸Mg	0 . 5
	1 2 0 . 0

被膜化 量 m g / 単一用量
なし

顆粒化の際に前与として直接混合物中に前以て与えたNaClと共に製造した錠剤。

【 0 0 9 5 】

II. 作用物質放出

0 . 9 % のNaCl溶液中の溶解 - 試験

試験法 : 羽根付攪拌器 回転速度 : 5 0 U / 分

試験媒体 : 0 . 9 % NaCl 試験容量 : 9 0 0 m l

試料容量 : 1 0 m l

テスター : Sotax AT 7 smart D 10

HPLC : HPLC - 装置 : H_LC_04

カラム型 : LUNA 3 μ m C 18 (2)

【 0 0 9 6 】

10

20

30

40

【表5】

エストロンの放出：マトリックス被膜錠剤A(NaClあり)

容器No.	1	2	3	4	5	6
質量[mg]	122.72	126.29	124.49	124.97	124.90	125.23
1	9.352	8.230	7.397	9.606	9.321	9.124
2	27.423	24.591	22.671	28.323	24.337	25.889
5	76.696	63.356	59.298	75.712	69.859	63.550
8	100.805	87.565	80.090	96.837	89.642	86.569

10

エストロンの放出：マトリックス被膜錠剤B(NaClなし)

容器No.	1	2	3	4	5	6
質量[mg]	125.14	124.03	126.15	124.83	126.95	127.34
1	7.957	8.391	7.602	7.197	9.997	7.883
2	21.605	23.843	20.862	20.437	20.2457	22.347
5	56.943	66.647	53.262	54.357	62.641	57.929
8	80.416	88.703	76.113	77.485	86.548	78.929

20

エストロンの放出：マトリックス被膜錠剤C(NaClあり、コーティングHPMOなし)

容器No.	1	2	3	4	5	6
質量[mg]	120.14	122.29	121.92	121.76	120.60	121.64
1	5.233	3.808	3.437	3.977	3.783	4.528
2	15.569	12.260	10.913	12.757	12.708	16.240
5	72.993	67.216	62.390	72.676	71.998	77.769
8	88.783	86.697	83.630	90.331	89.873	90.329

30

エストロンの放出：マトリックス被膜錠剤D(NaClなし、コーティングなし)

容器No.	1	2	3	4	5	6
質量[mg]	119.63	120.09	120.55	120.48	119.71	121.21
1	34.299	35.517	35.024	36.913	34.113	34.618
2	52.663	53.096	52.718	56.150	52.136	52.285
5	89.068	88.165	86.086	92.987	87.094	88.125
8	101.905	100.326	99.713	103.604	97.611	102.261

40

【0097】

【表6】

エストロンの放出：マトリックス被膜錠剤E(NaClあり、コーティングなし)

容器No.	1	2	3	4	5	6
質量[mg]	120.22	120.08	120.82	119.12	119.71	120.47
1	25.507	23.697	25.039	24.647	24.782	24.781
2	45.241	42.410	44.036	44.166	44.581	44.697
5	89.396	86.501	88.947	89.724	89.869	91.462
8	98.565	101.113	101.846	101.910	102.163	102.875

10

エストロンの放出：マトリックス被膜錠剤F(NaClあり、コーティングなし)

容器No.	1	2	3	4	5	6
質量[mg]	120.16	120.51	120.65	119.25	121.07	120.84
1	26.502	50.097	24.346	25.389	21.941	25.461
2	48.852	69.102	42.665	44.772	39.979	44.818
5	95.432	94.347	87.589	89.842	80.394	87.613
8	102.050	94.248	101.189	99.147	89.638	95.833

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 P 5/30 (2006.01)	A 6 1 P 5/30
A 6 1 P 15/12 (2006.01)	A 6 1 P 15/12

(74)代理人 100114890

弁理士 アインゼル・フェリックス=ラインハルト

(74)代理人 230100044

弁護士 ラインハルト・AINZEL

(72)発明者 ベルント トゥムベック

ドイツ連邦共和国 ノルトシュテメン テプファーヴェーク 1ツェー

(72)発明者 クラウス ブッデ

ドイツ連邦共和国 ノイシュタット フォア デア ヘーエ 1

(72)発明者 ゲルハルト クリストン

ドイツ連邦共和国 ブルクドルフ パルトルムヴェーク 4

(72)発明者 マルギット ヴィアルツ

ドイツ連邦共和国 バルジングハウゼン ツンゲンシュトラーセ 7

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 國際公開第00/076478 (WO, A1)

特表平11-508587 (JP, A)

特表2000-516938 (JP, A)

特開昭62-087518 (JP, A)

國際公開第97/004752 (WO, A1)

國際公開第97/004753 (WO, A1)

特開2000-229846 (JP, A)

國際公開第00/019984 (WO, A1)

NYQVIST,H. et al ,Studies on the physical properties of tablets and tablet excipients.

I. Adsorption of drugs to cellulose used in tablets. ,Acta Pharm Suec , 1987年 , Vo

l.15, No.2 , pp.150-159

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/33-33/44

A61P 1/00-43/00

A61K 9/00- 9/72

A61K 47/00-47/48

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)