

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4285773号
(P4285773)

(45) 発行日 平成21年6月24日(2009.6.24)

(24) 登録日 平成21年4月3日(2009.4.3)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 31/565	(2006.01)	A 6 1 K 31/565
A 6 1 K 31/566	(2006.01)	A 6 1 K 31/566
A 6 1 K 35/22	(2006.01)	A 6 1 K 35/22
C 0 7 J 75/00	(2006.01)	C 0 7 J 75/00

請求項の数 9 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願平10-511195
(86) (22) 出願日	平成8年8月30日(1996.8.30)
(65) 公表番号	特表2000-516938 (P2000-516938A)
(43) 公表日	平成12年12月19日(2000.12.19)
(86) 国際出願番号	PCT/EP1996/003820
(87) 国際公開番号	W01998/008526
(87) 国際公開日	平成10年3月5日(1998.3.5)
審査請求日	平成15年6月20日(2003.6.20)

(73) 特許権者	391027619
	ゾルファイ ファーマスーティカルズ ゲ ゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング Solvay Pharmaceutic als GmbH ドイツ連邦共和国 ハノーヴァー ハンス -ベックラー-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	100094798 弁理士 山崎 利臣

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 牝馬の尿からエストロゲンを取得する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

妊娠した牝馬の尿から、フェノール性尿内容物の枯渇した、天然の共役エストロゲン混合物を取得する方法において、

a) 粘液状物および固形物を除去した尿、この尿の濃縮した濃縮物またはこの尿の膜濾過により得られた濃縮した尿保持物質である尿液を、尿液中に含有されている共役エストロゲン混合物の吸着のために十分な量の非イオン性半極性ポリマーの吸着剤樹脂と接触させ、共役エストロゲン混合物を負荷した非イオン性半極性ポリマーの吸着剤樹脂を残りの尿液から分離し、この場合この非イオン性半極性ポリマーの吸着剤樹脂としてマクロ網状構造を有する架橋ポリアクリルエステル樹脂を使用し、

b) 共役エストロゲン混合物を負荷した非イオン性半極性ポリマーの吸着剤樹脂を、少なくとも 12.0 の pH 範囲に調節した洗浄水で洗浄し、および

c) 洗浄した吸着剤樹脂を、それに吸着された共役エストロゲンの混合物の脱着のために十分な量の、水と混和可能なエーテル、C₁~C₄アルカノールおよび脂肪族 C₃~C₅ケトンの群からの水と混和可能な有機溶剤、または水と混和可能な有機溶剤および場合によりアルカリ性に調節した水からなる混合物である溶離液と接触させ、天然の共役エストロゲン混合物を含有する溶出液を吸着剤樹脂から分離し、場合により濃縮することを特徴とする牝馬の尿からエストロゲンを取得する方法。

【請求項 2】

工程 a) において、非イオン性半極性の吸着剤樹脂 1 容量部に、尿 20 ~ 80 容量部に相

当する量の尿液を負荷することを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

工程 a) において、非イオン性半極性の吸着剤樹脂 1 容量部に、尿 30 ~ 50 容量部に相当する量の尿液を負荷することを特徴とする請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】

工程 a) において、尿液を毎時吸着剤樹脂 1 容量部あたり尿 3 ~ 10 容量部の通過に相当する通過速度で、非イオン半極性ポリマーの吸着剤樹脂を含有する反応器に通すことを特徴とする請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 5】

工程 a) において、尿液を毎時吸着剤樹脂 1 容量部あたり尿 5 ~ 7 容量部の通過に相当する通過速度で、非イオン半極性ポリマーの吸着剤樹脂を含有する反応器に通すことを特徴とする請求項 4 記載の方法。

10

【請求項 6】

工程 b) において使用される洗浄水は、pH 12.5 ~ 13.5 に調節した水酸化ナトリウム水溶液であることを特徴とする請求項 1 から 5 までのいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 7】

工程 c) において、溶離液として水および水と混和可能な有機溶剤からなる、20 : 80 ~ 40 : 60 の範囲内の有機溶剤対水の容量比を有する混合物を使用することを特徴とする請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 8】

工程 c) において、溶離液として水および水と混和可能な有機溶剤からなる、30 : 70 の範囲内の有機溶剤対水の容量比を有する混合物を使用することを特徴とする請求項 7 記載の方法。

20

【請求項 9】

工程 c) において、エタノール含有溶離液を使用することを特徴とする請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

本発明は、妊娠した牝馬の尿からの天然の共役エストロゲン混合物の取得に関する。

エストロゲンは、ホルモン代理療法 (Hormone substitution therapy) のための医薬において使用される。殊に、エストロゲン混合物は女性において起きる自然または人為的の月経閉止による更年期障害の治療および予防のために使用される。その際、妊娠した牝馬の尿中に存在するような天然の共役エストロゲン混合物がとくに有効で良適合性であることが判明した。

30

妊娠した牝馬の尿 (= pregnant mares urine、下記に“PMU”と略記) 中の溶存固体含量は、当然広い範囲内で変動し、一般に 1 リットルあたり乾燥分 40 ~ 90 g の範囲内にある。PMU の固体含量中に、尿素およびその他の通常の尿内容物のほかに、フェノール性成分が、乾燥分に対して約 2 ~ 5 重量% の量で含有されている。これらのフェノール性成分の間には、クレゾールおよび HPMF として公知のジヒドロ - 3, 4 - ビス [(3 - ヒドロキシフェニル) メチル] - 2 (3 H) - フラノンが存在する。これらは、遊離形または共役形で存在しうる。PMU 中には、たとえば硫酸半エステルのナトリウム塩 (下記に“スルフェート塩”と略記) として十分に共役形で存在する天然のエストロゲン混合物が含有されている。共役エストロゲンの含量 (エストロゲンスルフェート塩として計算) は、乾燥分に対して 0.3 重量% と 1 重量% の間である。

40

通常、PMU からの共役エストロゲン含有抽出物は、水と全くまたは僅かしか混和しない極性有機溶剤、たとえば酢酸エチルエステル、n - ブタノールまたはシクロヘキサノールでの抽出により得られる。しかし、このような液 - 液抽出においては強い起泡、沈降物生成、エマルジョン生成および不良な相分離のような多数の問題が起きる。一般に幾つかの抽出工程が必要とされ、これはエストロゲン含量の損失および単に部分的な取得を生じるにすぎない。

ブレードロウ (H. L. Bradlow) (Steroids 11 巻 (1968 年)、

50

265～272ページ参照)により、尿から共役エストロゲンの抽出のためにアンバーライト(Amberlite XAD-2^(R)(Rohm und Haas社の非極性疎水性の中性ポリスチロール樹脂)を使用することが提案された。記載された吸着能力はわずかである。ブレードロウによれば、場合により希釈された尿は低い通過速度で樹脂を含有するカラムに通す。エストロゲンはメタノールまたはエタノールで溶離する。しかし、エストロゲン含有溶出液中に含有されている残余の物質に関する何の記載もなされていない。

本発明の課題は、PMUから、従来通常の液-液抽出から公知の欠点を避けて天然の共役エストロゲン混合物を取得する、フェノール性尿内容物の枯渇した十分にクレゾールおよびHPMF不含の生成物を生じる工業的方法を開発することである。

ところで、非イオン半極性ポリマーの吸着剤樹脂を用いる固相抽出で、フェノール性尿内容物の枯渇した十分にクレゾールおよびHPMF不含であるが、PMUの天然のエストロゲン含量を実際完全に含有する、有効成分としてPMUからの天然の共役エストロゲン混合物を含有する医薬を製造するための出発原料として使用することのできる混合物を取得することのできる方法を見出した。

PMUからフェノール性尿内容物の枯渇した、天然の共役エストロゲン混合物を取得する本発明による方法は、

a) 粘液状物および固形物を除去した尿、この尿の濃縮された濃縮物またはこの尿の膜濾過により得られる濃縮された尿保持物質(Harnretentat)である尿液を、尿液中に含有されている共役エストロゲン混合物の吸着のために十分な量の半極性ポリマーの吸着剤樹脂と接触させ、共役エストロゲン混合物を負荷した半極性ポリマーの吸着剤樹脂を残りの尿液から分離し、この場合この非イオン性半極性ポリマーの吸着剤樹脂としてマクロ網状構造を有する架橋ポリアクリルエステル樹脂を使用し、

b) 共役エストロゲン混合物を負荷した半極性ポリマーの吸着剤樹脂を少なくとも12.0、殊に12.5～14のpH範囲に調節した洗浄水で洗浄し、

c) 洗浄した吸着剤樹脂を、それに吸着された共役エストロゲン混合物の脱着のために十分な量の、水と混和可能のエーテル、低級アルカノールおよび低級脂肪族ケトンの群からの水と混和可能な有機溶剤、または水と混和可能な有機溶剤および場合によりアルカリ性に調節した水からなる混合物である溶離液と接触させ、天然の共役エストロゲン混合物を含有する溶出液を吸着剤樹脂から分離し、場合により濃縮することを特徴とする。

本発明による方法に対し、PMUはそのものとして、それから濃縮によって得られる濃縮物またはそれから膜濾過によって得られる保持物質を使用することができる。全尿から、まず自体公知の方法で粘液状物および固形物を除去する。有利に、粘液状物および固形物を沈降させ、次いでこれらを自体公知の分離法、たとえばデカンテーション、分離および/または濾過により分離する。それで、PMUをたとえば自体公知の分離装置、たとえば分離器、濾過装置または沈降器に通すことができる。分離装置としては、たとえば砂層が使用できるかまたは市販の分離器、たとえばノズル分離器またはトレー分離器を使用することができる。所望の場合、精密濾過装置または限外濾過装置を使用することもでき、それを使用する場合には同時に濾過したPMUの十分な細菌およびウイルス不含性を達成することができる。

所望の場合、尿に防腐剤、殺微生物剤、殺菌剤、および/または駆虫剤を添加することができる。

PMUの代わりに濃縮したPMU保持物質を使用する限り、これはPMUから自体公知の膜濾過により得ることができる。保持物質の固形物含量およびその組成は、使用したPMUおよび膜濾過のために使用した膜、たとえばその孔径、ならびに濾過の条件次第で変化しうる。たとえば、ナノ濾過膜を使用する場合、PMU保持物質中のエストロゲン含量の殆どロスのない濃縮が、同時に低分子量PMU内容物を50重量%まで除去して達成することができる。本発明による方法には、約1:10の割合にまで、たとえば約1:7の割合にまで濃縮され、それと共にその体積がもとのPMU体積の約1/10、たとえば約1/7にまで濃縮されていてもよいPMU保持物質を使用することができる。

10

20

30

40

50

工程 a) において使用できる半極性ポリマーの吸着剤樹脂は、非極性疎水性ポリマーの吸着剤樹脂とは異なり、中間の孔径 (= たとえば 1 . 0 ~ 3 . 0 デバイ、殊に 1 . 5 ~ 2 . 0 デバイの範囲内の樹脂活性表面の双極子モーメントを有する) および若干親水性の構造を有する多孔性の有機非イオンポリマー、たとえばポリカルボン酸エステル樹脂である。有利に、とくにマクロ網状構造および 5 0 ~ 1 5 0 、とくに 7 0 ~ 1 0 0 の範囲内の平均孔径および 3 0 0 ~ 9 0 0 m² / g、とくに 4 0 0 ~ 5 0 0 m² / g の範囲内の比表面積を有するマクロ多孔性の半極性樹脂が使用される。マクロ多孔性の架橋脂肪族ポリカルボン酸エステル樹脂、殊にたとえば Rohm und Haas 社のアンバーライト (Amberlite XAD - 7^(R)) のような架橋ポリアクリルエステル樹脂が特に適当であることが判明した。

10

本発明により、半極性吸着剤樹脂に対する共役エストロゲンの吸着は、尿液を吸着剤樹脂を含有する反応器に導入し、この中でエストロゲン含量の吸着のために十分な時間吸着剤樹脂と接触させることにより、PMU またはその保持物質を吸着剤樹脂と接触させることにより行なうことができる。半極性吸着剤樹脂に対する共役エストロゲンの吸着が行われた後、共役エストロゲン混合物を負荷した吸着剤樹脂は、残りの尿液から自体公知の方法で分離することができる。有利に、尿液を吸着剤樹脂を含有するカラムに、接触時間がエストロゲン含量の吸着のために十分であるような通過速度で通すことができる。たとえば、PMU 3 ~ 1 0 容量部、とくに 5 ~ 7 容量部 / 吸着剤樹脂 1 容量部 / 時間の通過量に相当する通過速度が適当である。吸着は、好ましくは室温で実施される。有利に、反応器を通る尿液の通過速度は僅かな過圧または減圧で作業することにより制御することができる。使用すべき半極性吸着剤樹脂の量は、使用する吸着剤樹脂の種類および尿液中の固形物含量次第で変えることができる。PMU を使用する場合、たとえば吸着剤樹脂、たとえば架橋脂肪族ポリカルボン酸エステル吸着剤樹脂 1 容量部は、前処理した PMU 8 0 容量部までを、流出する尿液中に著量のエストロゲンが検出しないことなしに、負荷することができる。PMU 濃縮物または PMU 保持物質を使用する場合、吸着剤樹脂の負荷能力は当然、それらが濃縮されている程度に応じて減少する。それで、たとえば架橋脂肪族ポリカルボン酸エステル吸着剤樹脂 1 容量部には、PMU 2 0 ~ 8 0 容量部、とくに 3 0 ~ 5 0 容量部に相当する尿流量を負荷することができる。

20

共役エストロゲン混合物を負荷した半極性吸着剤樹脂は、工程 b) において少なくとも 1 2 . 0、殊に 1 2 . 5 ~ 1 4、とくに 1 2 . 5 ~ 1 3 . 5 の pH 値に調節した洗浄水で洗浄する。洗浄水としては、少なくとも 1 2 . 5 の pH 値を達成するために完全に十分である、尿液に可溶な不活性塩基性物質の水溶液を使用することができる。半極性ポリマーの吸着剤樹脂に対して不活性の水溶性塩基性物質としては、とくにアルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物のような水溶性の無機塩基、殊に水酸化ナトリウムが適当である。有利に洗浄水は、所望の pH 値、とくに約 pH 1 3 を達成するために必要とされるような量の塩基性物質を含有するにすぎない。洗浄水の量は、フェノール性尿内容物を十分に除去するのに十分であるように選択され、その際著量の共役エストロゲンと一緒に洗浄除去されることはない。たとえば吸着剤樹脂 1 層体積 (Bed t t v o l u m e n) あたり洗浄液 2 ~ 1 0、殊に 4 ~ 6 層体積の使用が有利であることが判明した。その際洗浄水は有利に、吸着剤樹脂を含有する反応器を、洗浄水 3 ~ 1 0、とくに 5 ~ 7 容量部 / 吸着剤樹脂 1 容量部 / 時間の通過速度で通過する。

30

40

引き続き工程 c) において、共役エストロゲン混合物を負荷し、洗浄された吸着剤樹脂は、共役エストロゲン混合物の溶離のために十分な量の溶離液で処理され、PMU の天然の共役エストロゲン混合物を含有する溶出液が得られる。本発明により使用される溶離液は、水と混和可能のエーテル、低級アルコールおよび低級脂肪族ケトンの群からの水と混和可能の有機溶剤、または水と混和可能のかかる溶剤および場合によりアルカリ性に調節した水からなる混合物である。溶離液のエーテル成分としては、テトラヒドロフランまたはジオキサンのような水と混和可能の環状エーテルが適当であるが、たとえばエチレングリコールジメチルエーテル (= モノグリム、Mono glyme)、ジエチレングリコールジメチルエーテル (= ジグリム、Di glyme) またはエチルオキシエチルオキシエ

50

タノール (=カルビトール、Carbitol)も適当である。低級アルカノールとしては、1~4個、とくに1~3個の炭素原子を有する、水と混和可能のアルキルアルコール、ことにエタノールまたはイソプロパノールが適当である。低級脂肪族ケトンとしては、3~5個の炭素原子を有する水と混和可能のケトン、殊にアセトンが適当である。有機溶剤がエタノールである溶離液がとくに有利であることが判明した。溶離液としては、上述した水と混和可能の有機溶剤および場合によりアルカリ性に調節した水からなる混合物が有利に使用される。このような含水溶離剤のpH値は、中性ないしpH13までのアルカリ性範囲内にあり、有利に約10~12であってもよい。含水溶離剤中の溶媒成分としては、使用されるpH範囲内で安定な溶剤が選択される。約10~12のpH値を有する含水アルカリ性溶離液中の溶剤成分としては低級アルカノール、とくにエタノールが適当である。含水溶離剤の所望のpH値は、相応する量の水溶性の不活性塩基性物質、とくに無機塩基、たとえばアルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物、殊に水酸化ナトリウムの添加により調節される。含水溶離液中の、水と混和可能の有機溶剤対水の量比は40:60~20:80、とくに約30:70の範囲内に存在しうる。溶離剤の使用量は、吸着剤樹脂1層体積あたり約3~10、殊に約4~6層体積であることができる。有利に、溶離液はエストロゲン混合物を負荷した吸着剤樹脂を含有する反応器に、接触時間が共役エストロゲン混合物の完全な溶離のために十分であるような通過速度で通す。エタノールと水との容量比30:70の混合物を使用する場合、たとえば毎時吸着剤樹脂1容量部あたり溶離液3~10容量部、とくに5~7容量部の通過速度が適当である。有利に、溶離は室温から約60度までの温度で、とくに約40~50度で実施される。所望の場合、通過速度は僅かに高めた圧力、たとえば0.2barまでの過圧で作業することにより制御し、溶出液は幾つかの画分に捕集する。個々の溶出液画分の共役エストロゲンおよびクレゾールおよびHPMFのようなフェノール性尿内容物の含量は、自体公知の方法で高速液体クロマトグラフィー(=high performance liquid chromatography、“HPLC”と略記)により測定することができる。溶離の場合、まず弱着色ないし無色の実際にエストロゲン不含の初留画分が得られ、その量は一般に約1層体積に相当する。たとえば出発PMU中に存在する共役エストロゲンの80%および99%の間の共役エストロゲンの主要量は、後続の暗黄褐色に着色した主溶出液画分中に存在し、その量は一般に2~4層体積を包含する。後続の後留画分中に、一般にほんの痕跡量の共役エストロゲンしか含有されていない。なお乾燥分に対して10重量%以上の共役エストロゲン含量および乾燥分に対して0.6重量%以下のクレゾールおよびHPMF含量を有する後続画分が得られる限り、これらをさらに処理するためエストロゲン富有主溶出液と合することができる。

上記に記載したようにして吸着剤樹脂から分離した主溶出液は、PMU中に最初に存在するフェノール性尿内容物含量の僅かな分量のほかに、PMU中に出現する天然の共役エストロゲン混合物を含有する。この溶出液は、天然の共役エストロゲン混合物を含有する医薬の製造のために使用することができる。所望の場合溶出液を、有機溶剤を十分に除去した、製剤処理に適当な濃縮物を得るために、自体公知の方法でさらに濃縮することができる。所望の場合、噴霧乾燥により溶離剤不含の固体混合物を製造することもできる。天然の共役エストロゲン混合物を固体医薬の製造のために使用する限り、共役エストロゲン含有溶出液に、既に濃縮または噴霧乾燥する前に固体の担体物質を混入するのが有利でありうる。エストロゲン混合物を含有する溶出液ならびにそれから製造した濃縮物または噴霧乾燥した固体生成物は、自体公知の方法で、たとえば錠剤、糖衣錠、カプセルまたは乳剤のような固体または液体の製剤調製物に加えることができる。これらの製剤調製物は、たとえばデンプン、セルロース、乳糖またはタルクまたは流動パラフィンのような通常の固体または液体の担体物質の使用下および/または通常の製薬補助剤、たとえば錠剤崩壊剤、溶解助剤または防腐剤の使用下に、自体公知の方法で製造することができる。それで、共役エストロゲン含有生成物は製薬担体および補助物質と自体公知の方法で混合し、混合物を適当な配量剤形に変えることができる。

次の例は本発明を詳説するが、その範囲を制限するものではない。

10

20

30

40

50

例 1 ~ 3

フェノール性尿内容物が十分に枯渇した、PMU中に含有された天然の共役エストロゲン混合物を含有する抽出物をPMUから取得するための一般的指示。

A) 半極性のポリアクリルエステル吸着剤樹脂に対するPMUのエストロゲン含量の吸着。

2.4 cmの直径を有する高さ30 cmのカラムに、水に膨潤した半極性のポリアクリルエステル吸着剤樹脂 (= Rohm und Haas社のAmberlite XAD-7、粒度0.3 ~ 1.2 mm、双極子モーメント1.8 デバイ、平均孔径80、比表面積約450 m²/g 乾燥) 65 mlを充填する。精密濾過装置に通して濾過したかまたは分離器に通すことにより浄化したPMU (乾燥分含量 (= TS) およびHPLCにより測定したエストロンスルフェート塩、クレゾールおよびHPMFの含量は以下の例の表参照) 2 lを、室温で6 ml / 分の通過速度 (= 毎時約5.5 層体積) でカラムに通す。PMUのエストロゲン含量は、完全にこうして負荷した半極性吸着剤樹脂カラムに吸着されていた。流出する尿液は、HPLCによりその共役エストロゲン含量 (エストロゲンスルフェート塩として計算) を調べ、実際にエストロゲン不含であることが判明した。流出液は投棄する。

10

B) 負荷した吸着剤樹脂カラムの洗浄。

負荷した吸着剤樹脂カラムを、例の表に記載したpH値を有する水酸化ナトリウム水溶液300 mlで洗浄する。このため、アルカリ性洗浄水を6 ml / 分の通過速度 (= 毎時約5.5 層体積) でカラムに通す。流出する洗浄液は、HPLCによりそのエストロンスルフェート塩、クレゾールおよびHPMFの含量を調べる。調査は、洗浄相の間カラムに装入された全エストロゲンの5%以下が洗出されることを示す。

20

C) 洗浄した吸着剤樹脂カラムからの共役エストロゲンの脱着。

溶離液 (水酸化ナトリウムの添加によりアルカリ性に調節した水 / 溶剤混合物、組成およびpHは後続の例の表参照) 315 mlを、約6 ml / 分の通過速度で、例の表に記載した溶離温度に予熱したカラムに通す。流出する溶出液は、6つの画分に捕集する。第1画分は約65 ml (= 約1層体積) であり、残りの画分はその都度約50 mlである。個々の画分は、HPLCによりそのエストロンスルフェート塩、クレゾールおよびHPMFの含量を調べる。溶出液が無色ないし弱黄色に着色しているように見える間、第1画分を集める。この画分は、痕跡量のエストロゲンスルフェート塩を含有するにすぎない。

30

溶出液の第1層体積が流出した後、濃暗褐色の色調への溶出液の変色が起きる。後続の画分2 ~ 4中に、カラムに吸着された全共役エストロゲン量の約80 ~ 98%が含有されている。残りの画分は、ほんの少量のエストロゲンスルフェート塩を含有するにすぎない。これは、色の濃さの減少で明瞭に認められる。場合により、残画分を溶媒含量を蒸留した後もう一度工程A)に供給することができる。

主要量の共役エストロゲン含有画分に対して、後続の例の表中に、その都度重量%でTS含量およびHPLCにより測定したエストロンスルフェート塩、クレゾールおよびHPMFの含量が記載されている。これらの画分は、製剤処理のために適当な抽出物である。

D) 吸着剤樹脂カラムの再生。

再生のために、カラムをまずエタノール50%を含有する、pH12に調節したエタノール / 水の混合物100 ml、次に10%のクエン酸ナトリウム水溶液150 ml、もう一度エタノール / 水の混合物150 mlで洗浄し、最後に蒸留水100 mlで洗浄する。全再生は45の温度で行われる。カラムは2回以上、たとえば40回まで負荷し、再び再生することができる。

40

例の番号	1	2	3
出発-PMU TS重量%	7,3 (0,15)	6,5 (0,19)	7,1 (0,17)
エストロゲン スルファート含量 mg/l (TS重量%)	110 (0,32)	125 (0,40)	124 (0,38)
クレゾール 含量 mg/l (TS重量%)	74 (0,10)	86 (0,13)	88 (0,12)
HPMF含量 mg/l (TS重量%)			
洗浄水=NaOH水溶液	pH 12,5		
溶解液	pH 13,0		
溶解温度	45 °C		
溶出液第2画分 TS重量%	1,0 (22,41)	1,5 (14,78)	3,9 (3,75)
エストロゲン スルファート含量 mg/l (TS重量%)	2241 (1,120)	2217 (0,55)	1461 (0,41)
クレゾール 含量 mg/l (TS重量%)	112 (0,00)	82 (0,00)	161 (0,00)
HPMF含量 mg/l (TS重量%)			
溶出液第3画分 TS重量%	1,6 (10,16)	0,7 (24,73)	1,2 (18,34)
エストロゲン スルファート含量 mg/l (TS重量%)	1625 (0,39)	1731 (0,00)	2201 (0,49)
クレゾール 含量 mg/l (TS重量%)	62 (0,01)	0 (0,00)	59 (0,00)
HPMF含量 mg/l (TS重量%)	2	0	0
溶出液第4画分 TS重量%	0,1 (24,00)	0,1 (28,50)	0,4 (16,30)
エストロゲン スルファート含量 mg/l (TS重量%)	240 (1,60)	285 (0,90)	652 (0,22)
クレゾール 含量 mg/l (TS重量%)	16 (0,30)	9 (0,00)	9 (0,22)
HPMF含量 mg/l (TS重量%)	3	0	2 (0,05)

10

20

30

40

フロントページの続き

- (74)代理人 100099483
弁理士 久野 琢也
- (74)代理人 100110593
弁理士 杉本 博司
- (74)代理人 100128679
弁理士 星 公弘
- (74)代理人 100135633
弁理士 二宮 浩康
- (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
- (72)発明者 イヴァン バン
ドイツ連邦共和国 D 3 0 5 3 9 ハノーヴァー ヘードヴィッヒスヴェーク 1 0
- (72)発明者 ヘニング ハイネマン
ドイツ連邦共和国 D 3 1 2 7 5 レーアテ イム ブルーヘ 1 4アー
- (72)発明者 ゲールハルト メヒトルト
ドイツ連邦共和国 D 3 0 6 2 7 ハノーヴァー ローテクロイツシュトラッセ 1 1
- (72)発明者 ハインツ ヘルマー ラシェ
ドイツ連邦共和国 D 3 1 3 0 3 ブルクドルフ ツィレヴェーク 5 4

審査官 長部 喜幸

- (56)参考文献 米国特許第03769401(US, A)
特公昭51-008349(JP, B1)
特開昭62-051620(JP, A)
特開昭58-000870(JP, A)
特開昭59-118053(JP, A)
特開昭61-236797(JP, A)
特開平05-058903(JP, A)
SEMENKA JIRI, Sorbent for isolation of 17-oxosteroids from biological materials, CHEMICAL ABSTRACTS, 1986年, Vol.104, No.11, Pages 141, Abstract no.82747b

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00
BIOSIS(STN)
CA(STN)
EMBASE(STN)
MEDLINE(STN)