

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4017664号
(P4017664)

(45) 発行日 平成19年12月5日(2007. 12. 5)

(24) 登録日 平成19年9月28日(2007. 9. 28)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 9/36 (2006. 01)	A 6 1 K 9/36
A 6 1 K 31/565 (2006. 01)	A 6 1 K 31/565
A 6 1 K 47/38 (2006. 01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 P 15/00 (2006. 01)	A 6 1 P 15/00

請求項の数 28 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願平9-507770
 (86) (22) 出願日 平成8年7月26日(1996. 7. 26)
 (65) 公表番号 特表2002-504069 (P2002-504069A)
 (43) 公表日 平成14年2月5日(2002. 2. 5)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1996/012295
 (87) 国際公開番号 W01997/004753
 (87) 国際公開日 平成9年2月13日(1997. 2. 13)
 審査請求日 平成15年5月20日(2003. 5. 20)
 (31) 優先権主張番号 507, 695
 (32) 優先日 平成7年7月26日(1995. 7. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 08/690, 407
 (32) 優先日 平成8年7月25日(1996. 7. 25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者
 ドウラメド ファーマシューティカルズ、
 インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 4 5 2 1 3 オハイオ州
 , シンシナティー, ドウラメド ドライブ
 5 0 4 0
 (74) 代理人
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人
 弁理士 石井 貞次
 (72) 発明者
 フーバー, ハロルド, イー.
 アメリカ合衆国 4 5 2 4 1 オハイオ州
 , シンシナティー, ロード アルフレッド
 コート 5 0 2 1

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複合エストロゲンの医薬組成物およびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

女性における閉経期近辺、閉経期および閉経期後の障害のホルモン治療のための、経口投与が可能な固体単位剤形をした医薬組成物であって、
遊離水が 2 . 5 重量 % より少なく、総水分が 2 . 5 重量 % より多い粉末状の複合エストロゲン組成物を形成している、1 種以上の有機賦形剤にコーティングされた複合エストロゲンを含んでなり、該固体単位剤形が水分バリアーのコーティングを施されている、上記の医薬組成物。

【請求項 2】

有機賦形剤が 1 種以上のゲル形成性ヒドロキシアルキルアルキルセルロースと 1 種のヒドロキシアルキルセルロースとの混合物を含み、該有機賦形剤が固体単位剤形の重量の 1 / 3 以上を構成する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

有機賦形剤が 1 種以上のヒドロキシプロピルメチルセルロースと 0 ~ 3 3 % のメチルセルロースまたは他のセルロースエーテルとの混合物である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

粉末状の複合エストロゲン組成物が少なくとも 4 0 重量 % の非ゲル形成性有機賦形剤をさらに含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

非ゲル形成性有機賦形剤がラクトース、マンニトールおよびセルロース誘導体よりなる群

10

20

から選択される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

複合エストロゲンがエストロンの、エクイリンの、17- α -ジヒドロエクイリンの、17- β -ジヒドロエクイリンのおよび17- α -エストラジオールの硫酸エステルナトリウムよりなる群から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

水分バリアーのコーティングがエチルセルロースを含んでなる、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

水分バリアーのコーティングが固体単位剤形の全重量の0.5～8.0%である、請求項 7 に記載の医薬組成物。 10

【請求項 9】

重量基準で、30～70%のゲル形成性有機賦形剤および30～70%の非ゲル形成性有機賦形剤をさらに含んでなる、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

1 種以上の複合エストロゲンおよび担体を含有する持続放出性医薬組成物を調製する方法であって、

(a) 密閉系内の流動床中に浮上させた 1 種以上の有機賦形剤に複合エストロゲンの溶液をスプレーし、

(b) 工程 (a) で形成された混合物を乾燥させて、この混合物が2.5 重量%より少ない遊離水および2.5 重量%より多い総水分を含むようにし、 20

(c) 工程 (b) で形成された混合物を錠剤に成形し、そして

(d) 該錠剤に、セルロースエーテル類、メタクリル酸およびフタレート類を含む群から選択されたフィルムコーティングを施す、

ことを含んでなる上記の方法。

【請求項 11】

複合エストロゲンがエストロンの、エクイリンの、17- α -ジヒドロエクイリンの、17- β -ジヒドロエクイリンのおよび17- α -エストラジオールの硫酸エステルナトリウムよりなる群から選択される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

有機賦形剤が少なくとも30 重量%の水性ゲル形成性有機賦形剤を含む、請求項 10 に記載の方法。 30

【請求項 13】

ゲル形成性有機賦形剤がヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびヒドロキシプロピルセルロースよりなる群から選択される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

有機賦形剤が30～70 重量%の非ゲル形成性賦形剤を含有する、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 15】

非ゲル形成性賦形剤がラクトース、マンニトールおよびセルロース誘導体よりなる群から選択される、請求項 14 に記載の方法。 40

【請求項 16】

固体単位剤形が錠剤である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

水分バリアーのコーティングを施した後の前記錠剤の上に付着された少なくとも 1 種の付加的ホルモンをさらに含んでなる、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記ホルモンがプロゲステロン、メドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、テストステロン、メチルテストステロンおよびこれらの組合せよりなる群から選択 50

される、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記ホルモンがポリマーフィルムにより前記錠剤に結合されている、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

ポリマーフィルムがヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびエチルセルロース水性分散液よりなる群から選択される、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

ポリマーフィルムおよび少なくとも 1 種の付加的ホルモンを含む 1 つの外側コーティングとともに 2 以上のコーティングをさらに含んでなる、請求項 17 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 22】

前記ホルモンがプロゲステロン、メドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、テストステロン、メチルテストステロンおよびこれらの組合せよりなる群から選択される、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記ホルモンが微粉碎される、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

ポリマーフィルムが 10 ~ 30 重量%の固形分を含む、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

ポリマーフィルムが界面活性剤をさらに含む、請求項 24 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 26】

界面活性剤がポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエートおよびポリオキシエチレン(20)ソルビタントリオレエートよりなる群から選択される、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

ポリマーフィルムが可塑剤をさらに含む、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

可塑剤がセバシン酸ジブチルおよびクエン酸トリエチルよりなる群から選択される、請求項 27 に記載の医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

関連出願の相互参照

本出願は、1995年7月26日付けの係属中の出願番号第08/507,695号の一部継続出願である。

発明の利用分野

本発明は、経口投与の際に薬物の規則的な漸増放出を保持する固体の投薬単位に成形された、複合エストロゲン(conjugated estrogen)として知られる一連の化合物を担体基剤と組み合わせてなる新規な医薬組成物に関する。さらに、本発明は、固体の成形投薬単位における複合エストロゲンとプロゲステゲンとの組合せを包含する。さらに特定すると、本発明は、高分子量のヒドロキシアルキルアルキルセルロースのような有機賦形剤の使用を包含する。複合エストロゲンを単独でまたはプロゲステゲンと組み合わせて含有する安定した固体投薬製剤におけるヒドロキシプロピルメチルセルロースのような有機賦形剤の使用が、女性の更年期障害の治療に用いるために記載される。

40

発明の背景

ステロイド類はヒトの疾病プロセスの治療に広く用いられている。最も一般的なクラスのステロイドの一つが複合エストロゲンとして知られている化合物である。閉経期近辺、閉経期、そして閉経期後の女性は体内のエストロゲンレベルの低下と関連したさまざまな症状および障害を経験する。エストロゲンレベルの低下は主に、熱感(のぼせ)、膣萎縮症、骨粗しょう症(Garrawayら, Mayo Clinic Proceedings, 54, 701-707 (1979))および

50

女性の心臓発作に対する防衛低下 (Havlik, R.J. and Manning-Feinleid, P.H. 1979, NIH Publication No. 79-1610, U.S. Department of HEW) の原因となる。

一般に、更年期ののぼせや陰萎縮症の治療にはエストロゲン置換療法が最も効果のあることが知られている。これはまた、骨粗しょう症を遅らせたり予防するにも効果的である。エストロゲン置換療法の治療レジメは数多く知られている。PlunkettとWolfe (米国特許第4,826,831号) は女性の更年期障害のホルモン療法を開示している。この投薬管理レジメは、反復投薬レジメを用いてエストロゲンを周期的に投与しつつ、女性にプロゲステゲンを連続的に中断せずに投与することを含んでなる。このレジメでは、エストロゲンを約20～120日間連続投与し、その後エストロゲンの投与を約3～7日間中止する必要がある。

10

本発明で用いられるエストロゲンは経口的に活性なエストロゲンであり得、例えばエクイリン、エストロン、17- α -ジヒドロエクイリン、17- β -ジヒドロエクイリン、17- α -エストラジオールなどの天然エストロゲンおよびそれらの硫酸エステル群から選択される。本発明において有用なプロゲステゲンは酢酸メドロキシプロゲステロン、メドロキシプロゲステロン、ノルエチンドロンおよびプロゲステロンよりなる群から選択される。その他のプロゲステロンとしては、酢酸ノルエチンドロン、二酢酸エチノジオール、ジドロゲステロン、ノルエチノドレル、アリルエストレノール、リノエストレノール、酢酸キングスタノール、メドロゲステン、ノルゲストリエノン、ジメチステロン、エチステロン、酢酸シプロテロン、酢酸クロルマジノン、dl-ノルゲストレル、レボ-ノルゲストレルおよび酢酸メゲストロールがあるが、これらに限らない。

20

本発明は、投与回数が少なくとも1日1回である連続非中断様式で低用量のエストロゲンを単独でまたはプロゲステゲンと組み合わせて用いる新規な医薬組成物を提供する。本明細書中で用いる「連続」なる用語は、投薬量が少なくとも1日1回投与されることを意味する。「非中断」なる用語は、治療の中断がなく、全治療が終了するまでこの治療を永久に少なくとも1日1回施すことを意味する。

本発明で用いる担体基剤には、ヒドロキシアルキルセルロースおよび/またはヒドロキシアルキルアルキルセルロースが含まれる。本発明で用いるヒドロキシアルキルセルロースおよび/またはヒドロキシアルキルアルキルセルロースの例としては、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシブチルエチルセルロース、ヒドロキシブチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、およびこれらの混合物がある。

30

ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、Schorら (米国特許第4,369,172号) により記載されるような各種等級のものが市販されている。種々のヒドロキシプロピルメチルセルロースの商業上の名称は20での2%水溶液の粘度に基づいている。こうした粘度は15cpsから30,000cpsの範囲にあり、約10,000から150,000以上の数平均分子量(Mn)に相当する。

ChristensonとDale (米国特許第3,065,143号) は、「持続放出」製剤の調製においてヒドロキシプロピルメチルセルロースを含めたいくつかの親水性ガムを使用することを開示している。開示された錠剤は、本質的に、親水性の粘性ガム(水和したとき膨潤して、胃腸管の水溶性液と接触した錠剤の表面に「軟質の粘性ゲルバリアー」を形成する)と混合した薬物から構成されていた。

40

粘性ゲルバリアーを形成する能力は親水性ガムの分子量に左右される。この目的のためには高分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用する必要があることが、米国特許第3,065,143号の明細書から明らかである。カルボキシメチルセルロースナトリウムやカルボキシポリメチレンといった高分子量の他の親水性ガムも有効な親水性ガムである。Schorら (米国特許第4,369,172号) は、投与した際に一定の持続放出パターンを有する固体単位剤形に成形圧縮される、治療に有効な薬物と組み合わせた担体基剤の使用を開示している。この担体基剤はヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはヒドロキシプロピルメチルセルロースとエチルセルロース(混合物の30%まで)および/またはカルボキ

50

シメチルセルロースナトリウム（混合物の30%まで）との混合物から成る。ヒドロキシプロピルメチルセルロースはヒドロキシプロポキシル含量が9～12重量%で、数平均分子量が50,000より低い。注目すべきことに、記載された製剤は軟質の粘性ゲルを形成しない。また、（1）ヒドロキシプロポキシル含量が9～12重量%であり、（2）数平均分子量が50,000より低いヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる担体と、（3）薬物および（存在するとすれば）他の諸成分の含水率が、持続放出特性にほとんど、または全く影響を及ぼさない。さらに、完成した剤形の含水率は、該担体の化学構造に比べて、薬物の放出速度に対してあまり重要な役割を担っていない。開示された薬物には複合エストロゲンが含まれない。したがって、薬物の持続放出は担体の化学構造に依存し、米国特許第3,065,143号に記載されるような錠剤表面での軟質の粘性ゲルバリアーの形成または錠剤の含水率に依存しない。

10

Schorら（米国特許第4,389,393号）はまた、投与した際に一定の持続放出パターンを有する固体単位剤形に成形圧縮される、治療に有効な薬物と組み合わせた担体基剤の使用を開示している。この担体基剤は1種以上のヒドロキシプロピルメチルセルロース、または1種以上のヒドロキシプロピルメチルセルロースと、混合物の30%までのメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび/または他のセルロースエーテルとの混合物である物質から成り、ここでヒドロキシプロピルメチルセルロースの少なくとも1種がメトキシ含量16～24重量%、ヒドロキシプロポキシル含量4～32重量%、および数平均分子量50,000以上を有するものである。注目すべきことに、この担体基剤は固体単位剤形の重量の約1/3以下を占める。かくして、米国特許第4,389,393号の目的は、固体単位剤形の重量の約1/3以下を構成する担体基剤を提供することである。加えて、完成した剤形の含水率は持続放出特性にほとんど、または全く影響を及ぼさず、該担体の化学構造に比べて、薬物の放出速度に対してあまり重要な役割を担っていない。米国特許第4,389,393号に記載された薬物に複合エストロゲンは含まれていない。

20

Dopperら（米国特許第5,395,627号）は、（a）希釈剤と結合剤を含む担体と、（b）該担体をコーティングしているフィルム（該フィルムはデソゲストレルと滑沢剤を含む）から構成される顆粒の調製方法を開示している。完成した顆粒の安定性はその含水率に左右されない。さらに、米国特許第5,395,627号に記載された薬物に複合エストロゲンは含まれていない。

前記特許とは著しく対照的に、本明細書に開示した製剤は複合エストロゲンの最適な制御放出のために軟質粘性ゲルの形成に依存している。さらに、ここに記載した製剤の安定性は完成した剤形の含水率に依存している。

30

発明の概要

本発明は、持続放出性の固体製薬単位剤形の調製において高分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロースを単独でまたは他の親水性ガムと組み合わせて用いることに関する。完成錠剤の含水率は、複合エストロゲンの安定性と効能に重要であるのみならず、錠剤が胃腸管の水性液と接触したときの軟質粘性ゲルの形成にとって非常に重要である。また、担体基剤は重量基準で持続放出剤形の約1/3以上を構成する。

複合エストロゲンの典型的な製剤は、本質的に、複合エストロゲンの分解を防止する無機賦形剤から成っていた。今回、驚いたことに、ここに記載した製剤の含水率を厳密に制御すると、複合エストロゲンの優れた安定性と均一な放出が達成されることがわかった。かくして、錠剤の含水率を厳密に制御すれば、複合エストロゲンを含有する錠剤を安定化するために無機賦形剤を存在させる必要がない。本発明の目的および効果は以下の詳細な説明からさらに理解されるであろう。

40

発明の詳細な説明

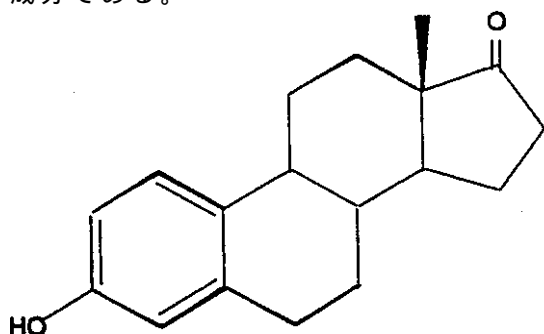
本発明で用いる化合物は複合エストロゲンとして知られている。この複合エストロゲンをを用いる治療は、最大の効果を奏するために正確な用量の複合エストロゲンを投与する必要がある。

ところが、複合エストロゲンは製造中に分解しやすい。それゆえ、剤形の完全性および複合エストロゲンの目標の用量レベルを維持するという点で、製造プロセスが非常に重要と

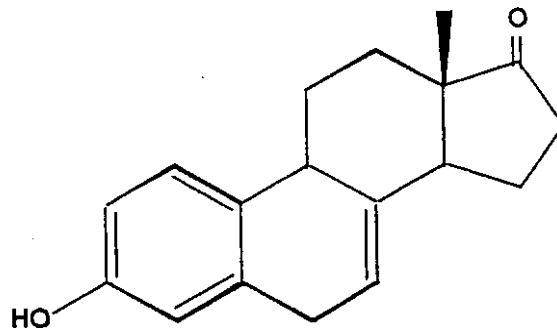
50

なる。さらに、複合エストロゲンが貯蔵中に分解を受けないとも限らず、また、その剤形が効力を失って治療低下をきたすかもしれない。

米国薬局方 (USP 23) に記載されている複合エストロゲンは、エストロン硫酸ナトリウムとエクイリン硫酸ナトリウムの混合物であり、全部または一部がウマの尿から得られるか、またはエストロンとエクイリンから合成的に得られる。標準化されたブレンド中に最も豊富に含まれるエストロゲンは、エストロン (1) とエクイリン (2) の硫酸エステルである。化合物 (1) および (2) の硫酸エステルナトリウムがここに記載する製剤の有効成分である。



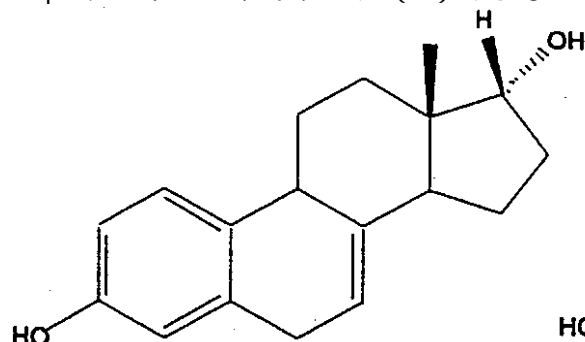
(1)



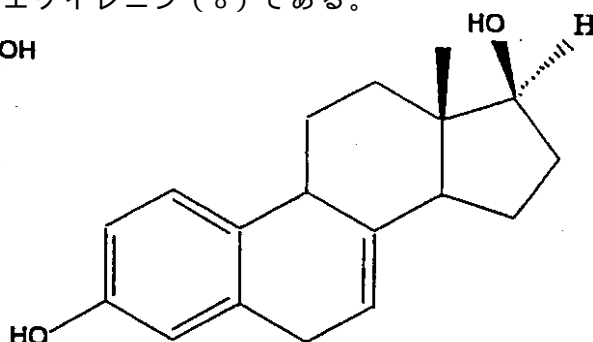
(2)

これは妊娠しているウマから排出されるタイプの他の複合エストロゲン物質を含有する。エストロンおよびエクイリンの硫酸エステルナトリウムに付随して、次の化合物17-α-ジヒドロエクイリン (3)、17-β-ジヒドロエクイリン (4) および17-α-エストラジオール (5) が存在する。

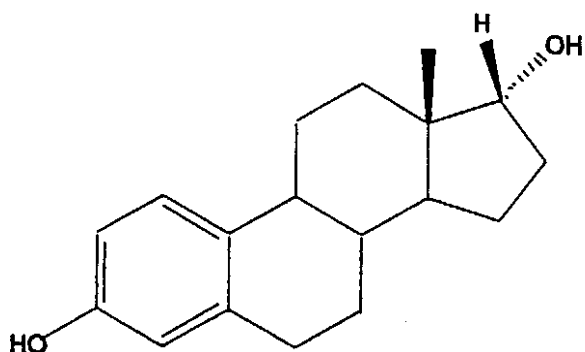
エクイリン類の分解から生じるシグナル不純物は、17-α-ジヒドロエクイレニン (6)、17-β-ジヒドロエクイレニン (7) およびエクイレニン (8) である。



(3)



(4)



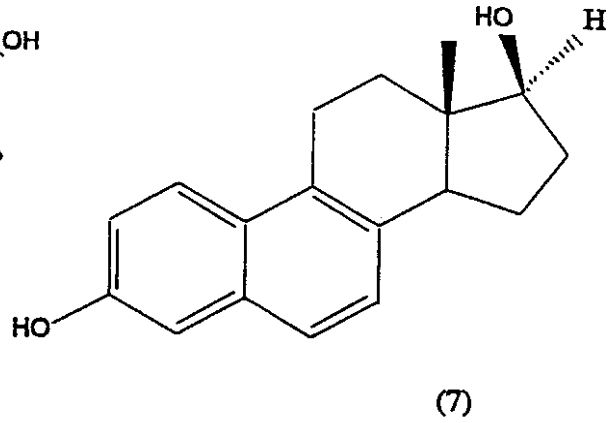
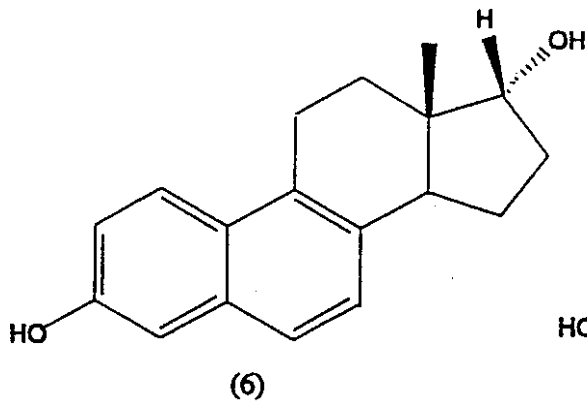
(5)

10

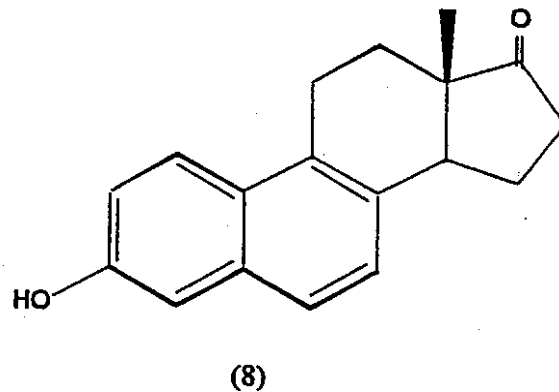
20

30

40

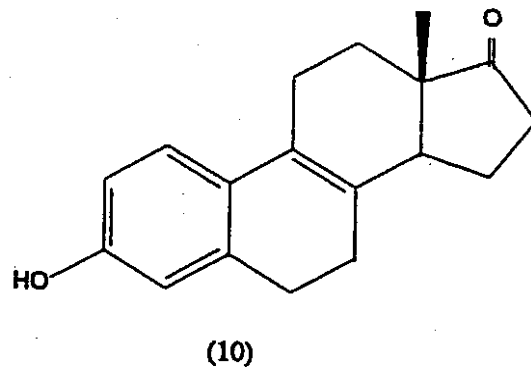
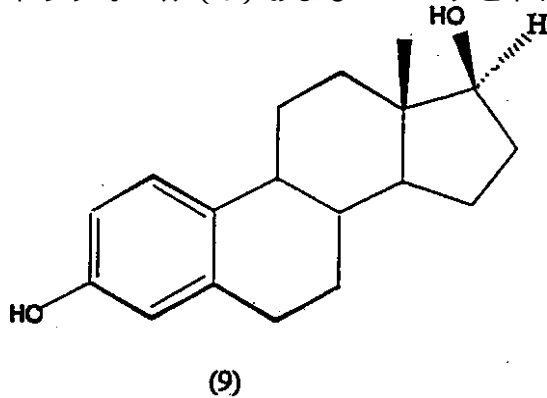


10



20

複合エストロゲン中に存在しうる他のステロイドの硫酸エステルナトリウムは17- β -エストラジオール (9) および $\Delta^{8,9}$ -デヒドロエストロン (10) である。



30

エストロン、エクイリンおよび付随成分 (3)、(4) および (5) の硫酸エステルナトリウムは、複合エストロゲンの全ての剤形中に存在することがUSP 23により要求される。これらの化合物はそれらの濃度の上限と下限に支配される。

40

患者が接種した後に剤形から放出される複合エストロゲンは、胃腸管からの速やかな吸収を抑制するため、制御されねばならない。複合エストロゲンが直ちに放出されると、それらは有害な生理作用をもたらす可能性がある (Federal Register, Vol. 55, No. 30, February 13, 1990, pp. 5074-5078)。初期の製剤に関する臨床安全性実験が持続放出錠剤を用いて実施されてきた (NDA 20-303参照)。

錠剤化された複合エストロゲンの速やかな溶解を阻止するために、当業者によりさまざまなメカニズムが採用されている。錠剤にバリアーコーティングを施すことが、経口接種される医薬品の放出を制御する目的で用いられる典型的な方法である。最適に制御された薬物放出を得るためには、複合エストロゲンを含有する錠剤を均一にコーティングする必要がある。このバリアーコーティングは水分バリアーとしても役立ち、水分バリアーは水分

50

の吸収を抑制することで貯蔵中の複合エストロゲンの分解を低減させる。

ここに記載するタイプの複合エストロゲンはきわめて水感受性である。例えば、40、総含水率約7%（遊離水4%と結合水3%）で1ヵ月貯蔵した錠剤は、エストロン約3%とエクイリン約4%の損失を示した。40、総含水率約8%（遊離水5%と結合水3%）で2ヵ月貯蔵した他の錠剤は、エストロン約7%とエクイリン約25%の損失を示した。今回、約2.5%を超える遊離水の存在は周囲温度、短期間で複合エストロゲンの顕著な分解を引き起こすことがわかった。「遊離水」とは、製剤化された錠剤中に存在するいかなる賦形剤とも共有結合またはイオン結合していない水のことである。

一般的に、市販されている複合エストロゲンは濃厚な粉末として購入される（米国薬局方23、国民医薬品集18、Official January, 1995）。この粉末を通常は不活性な無機賦形剤と混合して、錠剤に圧縮する。このタイプの製剤を調製する上での欠点は、粒子サイズおよび粒子密度の相違のために諸成分の脱混合（demixing）が起こりうることである。かくして、均一な用量を含有する錠剤の製造が、粉末の不均一性の可能性ゆえに問題となる。

複合エストロゲン錠剤の別の製造方法は、溶解した複合エストロゲンを含有する溶液を利用するものである。この溶液を不活性無機賦形剤と練合して錠剤用の顆粒を調製する。このプロセスはパドルミキサー（櫛形攪拌機）を使って粉末もしくは固体の希釈剤（特に無機希釈剤）または賦形剤に複合エストロゲンを含む液体を吸着させることにより起こる。次いで、湿った顆粒をオープン内で乾燥し、溶媒を除去する。さらに、乾燥混合物に他の無機賦形剤を添加して、所望の用量となるまで希釈してもよい。その後、乾燥混合物を篩分けし、滑沢剤を加え、圧縮に適した錠剤用顆粒を得る。この混合物を錠剤に圧縮し、シェラックでコーティングし、そしてさまざまな色の糖コーティングを施す。無機賦形剤が用いられるが、それは無機賦形剤が複合エストロゲンを分解しうる水をほとんどまたは全く含有しないか保持しないからである。錠剤の製造に常用される無機賦形剤は、錠剤からの複合エストロゲンの放出を本質的に長引かせる非崩壊性錠剤基剤を提供する。

複合エストロゲンを含有する錠剤を製造するための上記方法は次善の方法である。溶液法の欠点は湿った顆粒に適用される長い乾燥時間（4～6時間）にある。長い加熱時間も複合エストロゲン、特にエクイリン（2）、（3）および（4）の部分的分解を引き起こし、その結果遊離のステロイドを生成する。さらに、これらの錠剤をシェラックでコーティングすると、非常に変動しうる溶解速度をもつ錠剤が得られる。溶解速度はロット間で相違するばかりでなく、1ロットのコーティング錠剤内でも異なる。それは天然産物シェラックの組成および物理的性質にばらつきがあるためである。その上、シェラックコートは重合する傾向があり、このことも錠剤の溶解速度の経時的変化をもたらす得る。

こうした要因は、溶解が一致しない結果として、最終剤形を許容できない程に不均一にさせる。それゆえ、複合エストロゲンの血中濃度も活性も一定にならないだろう。これは、錠剤への透湿とその後の複合エストロゲンの分解のため貯蔵中の安定性が損なわれることによりさらに悪化する。

複合エストロゲン錠剤を製造するための通常の方法論の結果として、患者は一定しない薬物速度論および薬力学に帰結する剤形を受け取ることとなる。したがって、複合エストロゲンの可変的な生物学的利用能ゆえに、患者はときおり高いかまたは低い初期用量を受け取る可能性がある。

本発明の目的は、適当な溶媒系に複合エストロゲンの個々の成分を溶解することである。適当な溶媒系としては、有機溶媒のみ（例えば、エタノール、塩化メチレン）または有機溶媒と水の組合せ（例えば、エタノールと水の混合溶媒）がある。次に、溶解したエストロゲンを有機賦形剤に添加し、この混合物をフラッシュ乾燥（flash dry）する。この方法の利点は、通常の方法と比べて混合物の乾燥時間が短いため複合エストロゲンの分解を最小限に抑えられる点にある。したがって、この剤形の内容および均一性が維持され、この製剤中で用いられる化合物の量および質が、それぞれ、複合エストロゲンを含有する最初の溶液中のそれらの濃度と組成からの有意な定量的または定性的変化にさらされない。

10

20

30

40

50

本発明は、流動床法を用いて適当な粉末の混合物に複合エストロゲン溶液を吸着させることにより形成される、経口投与用の複合エストロゲン錠剤を含んでなる。本発明の複合エストロゲン錠剤を製造する方法は、制御放出および長期貯蔵寿命を含めて、さまざまな利点を提供する。適当な粉末としてはヒドロキシプロピルメチルセルロースのような有機賦形剤がある。有機賦形剤を用いることにより、複合エストロゲンの放出速度が慎重に制御される。溶液を吸着させた後、この混合物を乾燥して約 2 . 5 重量 % 以下の遊離水を含むステロイド組成物を生成する。本発明の製剤において、含水有機賦形剤と一般的に関連した水和水は、遊離水が約 2 . 5 重量 % 以下で存在する限り、複合エストロゲンに対して有害な作用を及ぼすことはない。さらに、密閉系の中で最小量の遊離水と熱を用いて錠剤用顆粒を調製することは、ステロイド組成物の汚染の可能性を排除することができる。

10

続いて、この組成物をデンプンペーストのような適当な顆粒化剤を用いて顆粒化する。その後、この混合物に滑沢剤を加え、圧縮して錠剤に成形し、水分バリアーとして機能する有機成分でコーティングする。好ましくは、流動床グラニュレーター/ドライヤーを使って複合エストロゲンを有機賦形剤に吸着させる。

この生成物の均一な溶解を確実にするために、有機賦形剤は水と接触したとき水性ゲルを形成する賦形剤を少なくとも約 30 重量 % 含有することが好ましい。これは、各錠剤が十分に制御された溶解を示すことを保証するだろう。好適な水分バリアーコーティングは主にエチルセルロースから成る。

本発明の有機賦形剤は、驚いたことに、成形錠剤が適切にコーティングされ、しかも約 2 . 5 % 以下の遊離水を含有する限り、複合エストロゲンの完全性を維持する。この種の賦形剤は一般的にそれらと結合した水和水を含んでおり、この水和水の除去は困難で、ステロイドの分解を伴う。例えば、17- α -ジヒドロエクイリン硫酸(3)は、この物質を含有する吸着質が標準的な工業的技法のオープン乾燥により調製されるとき、分解を受けることがわかっている。意外にも、ここに記載する有機賦形剤に結合した水は、複合エストロゲンに有害な作用をもたらさない。さらに、水性ゲルマトリックスを形成する賦形剤を約 30 重量 % 使用すると、水分保護コーティングが胃腸液により分解されるとき、錠剤マトリックスからの複合エストロゲンの均一な拡散を促進する。保護バリアーコートに胃腸液が浸透すると、水が錠剤の中に徐々に浸透するにつれて水がゲルマトリックスの形成を促す。錠剤の膨潤がバリアーをさらに破壊し、溶解した複合エストロゲンをゲルマトリックスから吸収される胃腸管へと拡散させる。これは錠剤からの複合エストロゲンの制御された非常に均一な溶解をもたらし、そのため個体への均一な投薬が達成される。

20

30

本発明によると、複合エストロゲンを有機賦形剤にスプレーし、錠剤に成形し、その後錠剤に保護フィルムのコーティングを施す。有機賦形剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを単独で、またはカルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシポリメチレンナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロースおよび他のセルロース誘導体のような他の親水性ガムと組み合わせて用いる。使用できる他の有機賦形剤はカルボマー、アラビアゴム、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび予備糊化デンプンである。

本発明の複合エストロゲンは水性アルコール性溶液中に溶解される。エクイリン/エストロンの比率は約 0 . 35 ~ 約 0 . 65 の範囲である。それらを 70 % 水と 30 % エタノールの溶液中に溶解する。これらのステロイドは、例えば Organic LaGrange of Chicago (Illinois) から購入することができる。複合エストロゲンの典型的な濃度を表 1 に示す。複合エストロゲンの希薄溶液を、複合エストロゲン溶液の施用時に流動化させた適当な有機賦形剤にスプレーする。

40

表 1

複合エストロゲンの組成

複合エストロゲン	パーセント*	
エストロン硫酸ナトリウム	52.5~61.5	
エクイリン硫酸ナトリウム	22.5~30.5	
エストロン硫酸ナトリウムと		
エクイリン硫酸ナトリウムの合計	79.5~88.0	10
随伴複合エストロゲン	パーセント*	
17- α - エストラジオール硫酸ナトリウム	2.5~ 9.5	
17- α - ジヒドロエクイリン硫酸ナトリウム	13.5~19.5	
17- β - ジヒドロエクイリン硫酸ナトリウム	0.5~ 4.0	
シグナル複合エストロゲン不純物／他の物質	パーセント*	
17- β - エストラジオール硫酸ナトリウム	NMT 2.25%	20
17- α - ジヒドロエクイレニン硫酸ナトリウム	NMT 3.25%	
17- β - ジヒドロエクイレニン硫酸ナトリウム	NMT 2.75%	
エクイレニン硫酸ナトリウム	NMT 5.50%	
$\Delta^{8,9}$ デヒドロエストロン硫酸ナトリウム	NMT 6.25%	

* USP 23, Second Supp., May 15, 1995中のアッセイにより計算したエストロゲン組成のパーセント

本発明で用いる有機賦形剤には2つのタイプがあるが、複合エストロゲンを含有する錠剤が経口摂取されたときのこの薬物の放出を制御するために、これらの賦形剤の組合せを用いることが好ましい。第1のタイプの賦形剤は、予備糊化デンプン結合剤を除いた、水性溶液中でゲルを形成するゲル形成性賦形剤である。一般的に、約30~70重量%、好ましくは約30重量%の賦形剤をゲル形成性賦形剤とすると、望ましい薬物放出速度が得られるだろう。ヒドロキシプロピルメチルセルロースの量を変化させることにより、複合エストロゲンの放出速度を制御することが可能である。ヒドロキシプロピルメチルセルロースの重量%の増加は放出を遅くし、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの重量%の低下は薬物放出速度を速めるだろう。

水性溶液中でゲルを形成しない適当な有機粉末賦形剤（非ゲル形成性賦形剤）は本発明で用いる第2のタイプの有機賦形剤である。それらには、ラクトース、マンニトール、セルロース誘導体、および摂取したとき有害な薬理応答を誘起しない錠剤用賦形剤として用いられる他の有機物質がある。その後、ゲル形成性有機賦形剤と非ゲル形成性有機賦形剤と一緒に合わせ、これらを流動床グラニュレーター／ドライヤー内で複合エストロゲンの水性アルコール性溶液によりコーティングし、続いて結合剤を用いて顆粒化する。

本発明で用いるのに適した流動床グラニュレーター／ドライヤーはGlatt^{▲ R ▼} 流動床グラニュレーター／ドライヤーであり、これは空气中に浮遊させた粉末の流動床にノズルからスプレーされる液体を沈着させるものである。流動床およびバッチサイズの作業パラメーターは流動床のボウルの生産能力に依存するだろう。所望の濃度の複合エストロゲンが

10

20

30

40

50

賦形剤上に沈着されるまで、複合エストロゲンの水性アルコール性溶液をスプレーする。一般的に、それは1回の投薬量につき約0.3mgから2.5mgである。錠剤の大きさまたは粉体にスプレーされる複合エストロゲン溶液の量を変えることで、これは調節することができる。ひとたび複合エストロゲンが有機粉体にスプレーされたら、その有機粉体を適当な結合剤、例えば予備糊化デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン(PVP)、デンプンまたはカルボキシメチルセルロースナトリウムを用いて顆粒化する。

次に、得られた顆粒を、典型的には、送入空気温度を約70~90に上げて流動床内で約1時間乾燥する。この手順を用いることにより、17- α -ジヒドロエクイリン硫酸ナトリウム(3)の検出可能な分解が流動床法を用いても全く観察されない。乾燥中に遊離水を実質的に全部除くことが重要である。特に、有機粉体は約2.5%以下の遊離水(有機賦形剤中に存在する水和水を除く)をもつべきである。含水率アナライザーを使って約2.5%以下、好ましくは2.0%以下(乾燥減量(Loss on Drying)により測定)の最終顆粒の含水率が生成物の安定性にとって重要である。したがって、顆粒の含水率が2.0%を超える場合は、その顆粒をGlatt[▲] R[▼] 流動床内でさらに乾燥させてもよい。篩分け後、顆粒をVブレンダーに入れてブレンドする。このVブレンダーにステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤を加えて顆粒の流動性をよくする。滑沢剤で処理した顆粒のサンプルを採取して試験する。

その後、顆粒を錠剤に圧縮する。多くのタイプの打錠機が利用可能であるが、適当な高速打錠機はCourtoy[▲] R[▼] タブレットプレスである。これを用いて、錠剤が後続のフィルムコーティング法に耐えられる強度に圧縮する。錠剤の硬度はその大きさにより変化するが、一般的には、少なくとも9~10 Strong Cobb Unitsの錠剤は後続のフィルムコーティングに満足のゆく程度に耐えられるだろう。

コア錠剤は、1~2時間の間胃腸液に溶解しない水分バリアーのフィルムコーティングを施す必要がある。これは錠剤中のエストロゲンの一定した放出を与えるだろう。好ましいコーティング組成物は、30~40%の固形分とセバシン酸ジブチル(DBS)やクエン酸トリエチルのような可塑剤を含有するエチルセルロース水性分散液(ラテックス)である。一般的に、10~約40重量%の可塑剤が存在するだろう。この可塑剤は錠剤の表面に均一で柔軟性のコーティングを形成する役目をする。さらに、コーティングをしやすいするために、ラウリル硫酸ナトリウムのような界面活性剤を0.5~2.0%使用してもよい。

錠剤のコーティングを容易にするために、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタントリオレエートのような他の界面活性剤も使用することができる。

さらに、エチルセルロースを使用して分散またはラテックスコーティングを調製することにより、水中の該コーティングのサブミクロン粒子を錠剤の表面に適用すると、直ちに水が蒸発する。対照的に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのような水溶性ポリマーを用いた溶液は一般的に溶媒の蒸発速度が比較的遅く、したがって錠剤の水分への暴露が長くなる。

さらに、ラテックスフィルムはより高い固体含量を可能にする。高い固体含量はフィルム形成能をより高め、分散媒(水)への暴露を最小限にしつつバリアー保護をより大きくする。乾燥時に、ポリマー粒子が合体して連続フィルムコートを形成する。

エチルセルロースのほかに、使用できる他のバリアーコーティングとして、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ポリ酢酸ビニル、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸コポリマー、酢酸フタル酸アミロース、スチレン-マレイン酸コポリマー、コハク酸酢酸セルロース、コアセルベートゼラチンフィルム、コアセルベート酢酸セルロース、ポリアミドポリ酢酸ビニルおよびポリ塩化ビニルが挙げられる。

バリアーコーティングを施すために、どのようなフィルムコーティング装置を使用してもよいが、好ましいコーティング装置は多孔パンの設計を利用するAccela-Cota[▲] R[▼] Coating panである。コーティング溶液中に存在する水が蒸発して、錠剤中に捕捉されないよう

10

20

30

40

50

に、非常に遅い速度でこのコーティングを施す。水が錠剤中に捕捉されると遊離水の源となり、その後この遊離水は複合エストロゲンの分解を引き起こすだろう。

一般的に、水分バリアーフィルムの重量%の増加は、コーティング温度範囲約35～37、空気量900～2000立方フィート/分(cfm)で約0.5%～約8%であろう。ひとたびこれらの錠剤を適切に乾燥させたら、期限を越えて複合エストロゲンの分解なしに最低2年間貯蔵することができる。その上、フィルムコーティングは完全なままで存在し、摂取後に一定した溶解速度をもたらし、患者が同じ方法で同じ投薬量を反復して受け取ることを確実にし、その結果エストロゲンの効能が服用ごとに変わるようなことはない。

本発明の更なる目的は、エストロゲンをプロゲステロン（例：メドロキシプロゲステロン）またはアンドロゲン（例：テストステロン）と組み合わせて投与する併用ホルモン療法である。したがって、このような併用療法を可能にする錠剤を提供することが本発明の一つの目的である。

併用ホルモン療法が望まれる適用例では、微粉碎ホルモン薬物の小さな結晶質粒子の水性または有機溶媒懸濁液を調製して、カラーコートと最終クリアコートを施す前に、ベースコーティングした錠剤にこの懸濁液をコーティングする。あるいはまた、微粉碎ホルモン薬物を混ぜ合わせ、カラーコートと一緒に施し、その後クリアコートをコーティングする。また、微粉碎ホルモン薬物をクリアコートと一緒に施してもよい。適当な有機溶媒には、低級アルコールと水のあらゆる組合せが含まれる。

複合エストロゲンと共に投与される典型的なホルモンは、プロゲステロン類、例えばプロゲステロンおよびプロゲステロン誘導体（メドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロンおよび酢酸メゲストロールを含む）である。テストステロンやメチルテストステロンのようなアンドロゲン類も複合エストロゲンとの併用が意図される。

プロゲステロンとアンドロゲンを適用するために、いくつかのタイプのポリマーベースコーティング懸濁液を使用することができる。このコーティング技術を用いると、フィルムコートの均一な分布と良好な全体的外観を与えるように適用速度と乾燥速度を制御することができる。汎用されるポリマーとしては、セルロースエーテル類、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースがある。市販のコーティング系はOpadryTM（Colorcon Corporation）である。OpadryTMのカラーまたはクリアコートをを用いて、サブコーティングした錠剤に活性物質を適用してもよい。さらに、AquacoatTM（エチルセルロース水性分散液、FMC Corporation, Princeton, NJ）のような擬似ラテックス系を用いて活性物質を適用してもよい。エチルセルロース水性分散液は固体含量に基づいて1：1の比でヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび可塑剤（例えば、セバシン酸ジブチル、クエン酸トリエチル）を添加することにより水可溶性にすることができる。

これらの錠剤をフィルムコーティングする装置としては、サイドベント式コーティングパン、例えばAccela Cota（Thomas Engineering）、またはWurster装置（Glatt Air Techniques, Inc.）としても知られる流動床ボトムスプレー装置がある。両タイプの加工装置に適する典型的な溶媒は水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、アセトン、塩化メチレンなどである。

Accela Cotaコーティングパンでは、酢酸メドロキシプロゲステロンまたはプロゲステロンの活性層を先に提案したコーティング調製物のいずれか一つを用いて施すことができる。活性物質をOpadryTM、OpasprayTM、AquacoatTMなどのカラーまたはクリアコーティング調製物中に懸濁し、前もってサブコーティングした錠剤にスプレーする。適用技術は錠剤のサブコートの調製に用いたものと本質的に類似している。送入空気温度、スプレー速度、排出空気温度、噴霧化空気圧といった工程パラメーターによりプロセス制御が得られる。

錠剤のコーティングにはWursterボトムスプレーシステムも用いられる。薬物を重層する場合、または多量のコーティング材料を施す場合には、この流動床ボトムスプレー法がしばしば用いられる。Wursterスプレー技術を使用する利点は、良好なフィルム分布と均一性、それに高いコーティング効率である。

10

20

30

40

50

Wursterコーティングチャンバーのデザインはフローパターン内に浸漬したノズルにより錠剤の組織化された流れを作りだし、優れたフィルム形成能を可能にする。錠剤はノズルのすぐ近くにある。液滴が錠剤のところまで移動しなければならない距離は最小で、このことが溶媒担体の蒸発を最小にし、接触と同時にすぐに拡がらせる。錠剤を仕切り(partition)から膨張チャンバーへと浮き上がらせ、その後仕切りの外側に落下させる。Wurster装置は、コーティングゾーンを通る錠剤の規則的なフローパターンのためにコーティングの均一な厚みおよび稠度を可能とする。

前もってサブコーティングした複合エストロゲン錠剤については、サブコーティングした錠剤が錠剤製造中に生じた加工応力に耐える強固なコアを提供し、さらに錠剤の表面欠陥を最小限に抑える役目をする。ノズルは錠剤の空気流パターン中に浸漬されるので、溶液の蒸発が最小となり、フィルムコートがより均一に施される。さらに、高度の乾燥効率のため、Wurster装置は複合エストロゲン錠剤のような水分感受性薬物をコーティングするのに適している。なぜなら、溶媒が錠剤のコアに有意に浸透する前に錠剤表面からの溶媒の蒸発が起こるからである。

慣用のWursterボトムスプレーシステムまたはGlattのWurster HSシステムのいずれを使用してもよい。GlattのHSシステムでは、HSカラーがスプレーノズルに錠剤があまりに接近して引き寄せられるのを防止する。それゆえ、コーティング効率を高めるためスプレー速度を増加させる。プロゲステロンや酢酸メドロキシプロゲステロンのようなプロゲステゲン類をスプレーする場合、良好な再現性のあるコーティング効率が重要なパラメーターとなる。

Wurster装置は高度のコーティング効率のために知られている。しかしながら、溶液の濃度、粘着性、スプレー速度のような考慮すべき事項もプロセス効率に影響を及ぼし得る。その他の作業パラメーターとしては、ダウン床で通気された錠剤を維持するのに十分でなければならない流動化パターン、および仕切りとオリフィスプレートの間の空気の吸引を制御してコーティングゾーンへ水平に錠剤を引きもどす仕切りの高さがある。その他のパラメーターとしては、噴霧用空気および容量、スプレー速度および送入空気温度がある。仕切りの数はスケールアップに伴い増加するだろう。直径46インチのWurster装置では6枚または7枚程度の仕切りが用いられる。本発明の予めサブコーティングした複合エストロゲン錠剤は追補のホルモンコーティングを保持するための優れたコアを提供する。本発明を下記の実施例によりさらに説明することにする。

実施例 1

本発明の代表的な錠剤は以下の成分を含有する。

10

20

30

コア錠剤の成分ミリグラム／錠

ラクトース	92.23
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	43.50
複合エストロゲン	0.90
予備糊化デンプン	7.65
ステアリン酸マグネシウム	0.73

10

フィルムコーティング成分

エチルセルロース水性分散液	1.76
クエン酸トリエチル	0.42
カラーコート	5.89
クリアコート	1.53

20

上記の成分および量を含有しエチルセルロースでコーティングして製造される錠剤は、販売用パッケージ中で15～30（制御した室温）において2年間の有効期限に耐えた。

実施例 2

本発明の製剤の安定性の検討を行った。賦形剤の1つはラクトース水和物であった。カール・フィッシャー（Karl Fischer）滴定により測定した総含水率は約5.5重量％であった。遊離水は約2.5重量％であり、水和水は約3重量％であった。複合エストロゲンの量は0.625mgであった。残存する賦形剤の量は実施例1と実質的に同じであった。表2から、商業的販売用にパッケージングし、かつ25で12ヶ月間にわたって保存した錠剤は、約4.0～4.8重量％の総水分レベルでは、複合エストロゲン、エストロン硫酸ナトリウム、エクイリン硫酸ナトリウムの分解を全く示さなかったことがわかる。表3からも同様に、商業的販売用にパッケージングした錠剤を40で6ヶ月間にわたって75％の相対湿度（RH）で保存した場合、分解が全く起こらなかったことがわかる。

30

表 2

複合エストロゲン0.625mgの錠剤 仕上げコートした錠剤の安定性(室温25℃)					
測定時期	総エストロン +エクイリン (%)	エストロン % (mg)	エクイリン % (mg)	エクイリ ン／エスト ロン比	カール フィッシャー 含水量(%)
開始時	83.7	57.7 (0.361)	26.0 (0.163)	0.451	4.8
1ヶ月	84.9	58.3 (0.365)	26.5 (0.166)	0.455	4.7
6ヶ月	85.9	59.2 (0.370)	26.7 (0.167)	0.450	4.3
9ヶ月	84.5	58.5 (0.366)	26.0 (0.163)	0.445	4.0
12ヶ月	86.5	59.4 (0.371)	27.1 (0.169)	0.456	4.7

40

表 3

複合エストロゲン0.625mgの錠剤 仕上げコートした錠剤の安定性(40℃, 75%相対湿度)					
測定時期	総エストロン +エクイリン (%)	エストロン % (mg)	エクイリン % (mg)	エクイリン /エストロ ン比	カール フィッシャー 含水量(%)
開始時	83.7	57.7 (0.361)	26.0 (0.163)	0.451	4.8
1ヶ月	86.1	59.7 (0.373)	26.4 (0.165)	0.442	4.7
2ヶ月	87.2	60.1 (0.375)	27.1 (0.170)	0.451	4.4
3ヶ月	85.2	58.6 (0.366)	26.6 (0.166)	0.454	4.3
6ヶ月	85.2	58.9 (0.368)	26.3 (0.165)	0.447	4.3

実施例 3

錠剤コートのクラッキングに対する無機賦形剤の効果を評価するための検討を行った。炭酸カルシウムおよび三塩基性リン酸カルシウムを選んで評価した。フィルムコートのクラッキングは、一般に、コア錠剤と塗布したフィルムコートとの間に膨張差がある場合には内部応力の問題と関連する。無機賦形剤の固有の膨張特性により、これらの物質を続いて評価した。

製剤 A および B (表 4) を、種々の量の三塩基性リン酸カルシウムおよび炭酸カルシウムを用いて製造した。バッチ B は、A で用いた無機賦形剤の量の約 1 / 3 を含有していた。バッチ C は無機賦形剤を完全に除いたものであった。圧縮後、これらのバッチをフィルムコーティングし、そのフィルムコートのクラッキングについて種々の保存条件で評価した。組成を表 4 に示す。

表 4

	A (mg/錠)	B (mg/錠)	C (mg/錠)
三塩基性リン酸カルシウム	81.4	21.3	--
炭酸カルシウム	32.0	8.4	--
ラクトース	10.0	62.8	92.5
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	--	43.5	43.5
カルボキシメチルセルロース・ナトリウム塩	6.0	--	--
デンプン	8.5	7.7	7.7
ステアリン酸マグネシウム	1.5	0.7	0.7
複合エストロゲン	0.625	0.625	0.625

バリアーフィルムコート(錠剤重量の増加%)	7%	5%	5%
-----------------------	----	----	----

本実験の結果から、フィルムコートのクラッキングと無機賦形剤の存在との相関性が示唆

される。フィルムコーティングおよびパッケージングを行った後、バッチ A の錠剤では、周囲条件で 2、3 日以内にフィルムコートにクラックが生じた。バッチ B では、金属性キャップを具えた褐色ガラスビンに 40 / 75 % RH で 2 日間にわたって保存した後で、フィルムコートにクラックが生じた。しかし、バッチ C では、バッチ B と同じパッケージ中に 40 / 75 % RH で 12 週間または周囲条件で 6 ヶ月間にわたって保存した後でもフィルムコートにクラックは生じなかった。

実施例 4

酢酸メドキシプロゲステロンの懸濁液を実施例 1 の水分バリアーコートをも有するコア錠剤にコーティングすることにより、組合せ錠剤を製造する。その懸濁液は、酢酸メドキシプロゲステロンの 50 ミクリン未満の小さな結晶粒子からなり、好ましくはその粒子の大部分が 20 ミクロン未満である。この酢酸メドキシプロゲステロンは、実施例 1 の錠剤に、例えば 1 同量当たり 2.5mg ~ 5.0mg の酢酸メドキシプロゲステロンを与えるようなフィルムコーティングの量で適用する。

10

実施例 5

プロゲステロンの懸濁液を実施例 1 の水分バリアーコートをも有するコア錠剤にコーティングすることにより、組合せ錠剤を製造する。その懸濁液は、50 ミクロン未満、好ましくは 10 ミクロン未満の小さな結晶粒子からなる。このプロゲステロンは、実施例 1 の錠剤に、例えば 1 回量当たり 100mg ~ 200mg のプロゲステロンを与えるようなフィルムコーティングの量で適用する。

実施例 6

市販のコーティング処方物 [例えば、Opadry (登録商標) clear coat] に懸濁した微粉碎プロゲステロンの水ベースの懸濁液をコーティングすることにより、複合エストロゲンおよびプロゲステロンを含有する組合せ錠剤を製造する。このようにして得られたコーティング調製物は固形分が約 10 重量%であった。この実施例では、プロゲステロンを、ベースコートを実施した複合エストロゲン錠剤にコーティングし、その後で、カラーコートおよび仕上げのクリアコートを施す。

20

実施例 7

市販のコーティング処方物 [例えば、Opadry (登録商標) color coat] に懸濁した微粉碎プロゲステロンの水ベースの懸濁液をコーティングすることにより、複合エストロゲンおよびプロゲステロンを含有する組合せ錠剤を製造する。このようにして得られたコーティング調製物は固形分が約 22 重量%である。この実施例では、プロゲステロンを、ベースコートを施した複合エストロゲン錠剤にカラーコートと共にコーティングし、その後で、仕上げのクリアコートを施す。

30

実施例 8

市販のコーティング処方物 [例えば、Opadry (登録商標) color coat] に懸濁した微粉碎プロゲステロンの水ベースの懸濁液をコーティングすることにより、複合エストロゲンおよびプロゲステロンを含有する組合せ錠剤を製造する。この実施例では、界面活性剤であるポリソルベート (polysorbate) 80 をさらに添加して、コーティング調製物中での薬物分散性を促進する。このようにして得られたコーティング調製物は固形分が約 22 重量%である。この実施例では、プロゲステロンを、ベースコートを施した複合エストロゲン錠剤に着色コートと共にコーティングし、その後で仕上げのクリアコートを施す。

40

実施例 9

エチルセルロース分散液と、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと、セバシン酸ジブチルまたはクエン酸トリエチルとを含有する微粉碎酢酸メドキシプロゲステロンの水をベースとした懸濁液をフィルムコートとしてコーティングすることにより、複合エストロゲンおよび酢酸メドキシプロゲステロンを含有する組合せ錠剤を製造する。このフィルムコートを、Accela Cota または Wurster 装置を用いてサブコートを施した錠剤にコーティングする。

本発明は、例示した具体的態様によって範囲を限定されるものではなく、これらの具体的態様は本発明の態様の各々を説明しようとするものである。実際に、本明細書中に示され

50

記載されたもの以外の本発明の種々の改変は、上記の説明から当業者には明らかであろう。そのような改変は、添付する請求の範囲の範疇内にあると理解される。本明細書中で引用される全ての刊行物は、参考として、その全体を本明細書中に組み入れるものとする。

フロントページの続き

(72)発明者 ライアン，メアリー，ケイ．
アメリカ合衆国 4 5 0 3 9 オハイオ州，メインヴィル，マリナー レーン 8 2 2 0

審査官 荒木 英則

(56)参考文献 欧州特許出願公開第 0 0 6 5 7 1 6 1 (E P , A 1)
米国特許第 0 4 1 5 4 8 2 0 (U S , A)
特表平 0 5 - 5 0 1 7 0 7 (J P , A)
特表平 0 6 - 5 0 8 6 2 4 (J P , A)