

Область, к которой относится изобретение

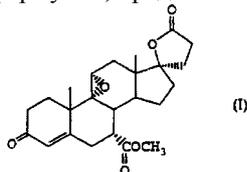
Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, в состав которых в качестве активного ингредиента входит соединение эплеренон, и, в частности, к фармацевтическим композициям, включающим тонкоизмельченный эплеренон, способам лечения, включающим введение таких фармацевтических композиций субъекту, нуждающемуся в этом, и использованию таких композиций при изготовлении лекарственных препаратов.

Предпосылки создания изобретения

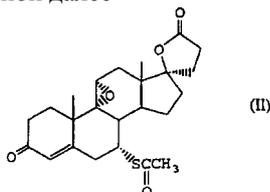
О соединении метилводород 9,11 α -эпоксид-17 α -гидрокси-3-оксопрегн-4-ен-7 α ,21-дикарбоксилата γ -лактон впервые было сообщено в патенте США № 4,559,332 (Grob и др.), в котором описывается и заявляется класс 9,11-эпоксидстероидных соединений и их солей вместе со способами получения таких соединений. Упомянутые 9,11-эпоксидстероидные соединения описаны как антагонисты альдостерона, которые могут вводиться в терапевтически эффективном количестве для лечения патологических состояний, связанных с гиперальдостеронизмом, например гипертензии, сердечной недостаточности и цирроза печени. В патенте США № 4,559,332 содержатся общие ссылки на лекарственные формы для введения упомянутых 9,11-эпоксидстероидных соединений, например, таблетки и капсулы.

Нг (Ng) и другие, WO 98/25948, позднее раскрыли дополнительные способы синтеза для получения подобного класса 9,11-эпоксидстероидных соединений и их солей, включая эплеренон. Как патент США № 4,559,332, так и WO 98/25948 включены в настоящее описание как ссылка.

Эплеренон в структурном отношении соответствует формуле I, представленной далее



Спиринолактон, еще один 20-спиро-ксанстероид, обладающий активностью антагониста альдостерона, коммерчески доступен для лечения гипертензии. Спиринолактон в структурном отношении соответствует формуле II, представленной далее



Спиринолактон, однако, демонстрирует антиандрогенную активность, следствием которой может быть гинекомастия и импотенция у мужчин, и слабую гестагенную активность, что вызывает нарушения менструального цикла у

женщин. В состав коммерческих лекарственных форм спиринолактона (которые продаются под названием Aldactone™) входят 25, 50 либо 100 мг дозы спиринолактона в матрице, которая включает, наряду с другими носителями, дигидросульфат кальция как разбавитель, кукурузный крахмал как дезинтегратор, повидон К-30 как связывающее вещество, стеарат магния как смягчающий компонент, а также корригент, красящее вещество и покровные ингредиенты, в состав которых входит гидроксипропилметилцеллюлоза и полиэтиленгликоль 400.

Гаспаро (Gasparo) и другие, J. Steroid Res., 22 (1B):223-227 (1989), сообщают об использовании спиринолактона и эпоксимексренона в исследованиях по связыванию рецепторов. Упомянутые материалы, со спиринолактоном в коммерческой лекарственной форме с размером частиц 5 мкм и эпоксимексреноном с размером частиц 20 мкм в композиции, не введенной в состав лекарственной формы, были использованы также *in vivo* для изучения выведения натрия с мочой.

Существует необходимость разработки дополнительных активных антагонистов альдостерона, например эплеренона, которые в минимальной степени взаимодействуют с другими системами стероидных рецепторов, например, системами рецепторов глюкокортикоидных, прогестиновых и андрогенных стероидов, и/или обеспечивают более широкий диапазон терапевтических возможностей. Существует также необходимость в композициях на основе эплеренона, которые обеспечивают легко растворимую форму эплеренона. В представленном далее обсуждении раскрываются композиции на основе эплеренона, которые помогают удовлетворить такую необходимость.

Краткое изложение сущности изобретения

Эффективное введение эплеренона субъекту осложняется низкой растворимостью и низкой сжимаемостью упомянутого соединения, а также другими его физическими и химическими свойствами. Были, однако, открыты фармацевтические композиции, включающие тонкоизмельченный эплеренон и фармацевтически приемлемый носитель, которые могут обеспечить эффективную доставку терапевтически предпочтительного количества упомянутого соединения субъекту. В дополнение к этому, были обнаружены уникальные комбинации носителя и тонкоизмельченного эплеренона, которые обеспечивают еще лучшие характеристики солюбилизации. Было установлено, что упомянутые комбинации активного соединения и носителя обладают улучшенной биологической доступностью, химической стойкостью, физической стойкостью, профилями растворимости, временем дезинтеграции, безвредностью, а также другими улучшенными фармакокинетическими, химическими и/или физическими свойствами. Настоящее изобретение включает эти

фармацевтические композиции, стандартные дозированные лекарственные формы на их основе, а также способы получения и использования как упомянутых композиций, так и стандартных дозированных лекарственных форм на их основе.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1, представленная двумя частями (фиг. 1А и 1В), является составной частью описания к изобретению и принципиальной схемой процесса производства композиции, соответствующей настоящему изобретению.

Подробное описание изобретения

Было установлено, что фармацевтические композиции, в состав которых в качестве активного ингредиента входит тонкоизмельченный эплеренон в суточной дозе, составляющей от приблизительно 10 до приблизительно 1000 мг, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, представляют собой уникальные композиции, демонстрирующие превосходные характеристики как блокаторы рецептора альдостерона. Подобные фармацевтические композиции в упомянутом диапазоне дозировок демонстрируют превосходную активность, действенность, безвредность и терапевтическую эффективность. Подобные композиции обеспечивают введение эплеренона пациенту в дозе, достаточной для обеспечения пролонгированного блокирования рецепторов альдостерона и, тем самым, предоставляют необходимые терапевтические преимущества с сохранением безопасного времени выведения лекарственного средства. В случае упомянутых фармацевтических композиций, соответствующих настоящему изобретению, нежелательные побочные эффекты, например (однако ими не ограничивающиеся), раздражение желудочно-кишечного тракта, антиандрогенная активность и гестагенная активность, также сводятся к минимальному уровню.

Эти фармацевтические композиции наилучшим образом используются для блокирования рецепторов альдостерона и, наряду с другими фармакологическими действиями, могут повышать выделение натрия и воды с одновременным эффектом "удержания" калия. Подобные композиции могут, в частности, использоваться для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, например, сердечной недостаточности; гипертензии (в частности, для лечения гипертензии начальной и умеренной стадий); отека, связанного с печеночной недостаточностью; постинфарктных состояний; цирроза печени; профилактики апоплексии; и снижения частоты сердечных сокращений у субъектов, демонстрирующих повышенную частоту сердечных сокращений. Эти фармацевтические композиции демонстрируют, наряду с другими отличительными особенностями, (i) повышенную избирательность относительно рецепторов альдостерона, (ii) пониженную способность к связыванию с рецепторами прогестерона и анд-

рогена, и (iii) пониженное подавление со стороны белков плазмы.

Наряду с пригодностью для лечения людей, эти композиции пригодны также для ветеринарного лечения домашних животных, экзотических животных и сельскохозяйственных животных, включая млекопитающих, грызунов и т.п. К числу более предпочтительных животных, за исключением человека, относятся лошади, собаки и кошки.

Эплеренон, не входящий в состав лекарственной формы и введенный в капсулированном виде, плохо абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Соответственно, существует потребность в подходящих стандартных дозированных лекарственных формах эплеренона. Фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, предоставляют упомянутые стандартные дозированные лекарственные формы и демонстрируют одно либо несколько свойств, превосходящих свойства эплеренона, не входящего в состав лекарственных форм, и/или свойства других композиций, включающих эплеренон. К числу упомянутых превосходных свойств относятся, однако, ими не ограничиваются, одно либо несколько из следующих:

- (1) повышенная биологическая доступность;
- (2) повышенная растворимость упомянутой фармацевтической композиции;
- (3) уменьшенное время дезинтеграции стандартных дозированных пероральных лекарственных форм немедленного высвобождения лекарственного вещества;
- (4) уменьшенное время растворения стандартных дозированных пероральных лекарственных форм немедленного высвобождения лекарственного вещества;
- (5) улучшенные профили растворения стандартных дозированных пероральных лекарственных форм регулируемого высвобождения лекарственного вещества;
- (6) пониженная хрупкость таблеток;
- (7) повышенная твердость таблеток;
- (8) повышенная безвредность стандартных дозированных пероральных лекарственных форм;
- (9) пониженное влагосодержание и/или гигроскопичность стандартных дозированных пероральных лекарственных форм;
- (10) повышенная смачиваемость композиции;
- (11) улучшенный гранулометрический состав эплеренона;
- (12) повышенная сжимаемость композиции;
- (13) улучшенные реологические свойства композиции;
- (14) повышенная химическая стойкость конечной стандартной дозированной пероральной лекарственной формы;

(15) повышенная физическая стойкость конечной стандартной дозированной пероральной лекарственной формы;

(16) уменьшенный размер таблеток;

(17) повышенная однородность смеси;

(18) повышенная однородность дозы;

(19) повышенная плотность гранул композиций, полученных способом мокрой грануляции;

(20) пониженная водопотребность для мокрой грануляции;

(21) сокращенное время мокрой грануляции; и/или

(22) сокращение времени сушки смесей, полученных способом мокрой грануляции.

Тонкоизмельченный эплеренон

Несмотря на то, что фармацевтические композиции обладают эффективностью в широком диапазоне размера частиц исходного материала (эплеренона), использованного в упомянутых композициях, было установлено, что биологическая доступность эплеренона может быть улучшена в случае уменьшения размера частиц до уровня размера D_{90} , т.е. до размера в пределах от приблизительно 25 до приблизительно 400 мкм. Частицы эплеренона, имеющие размер частиц D_{90} , т.е. размер в пределах от приблизительно 25 до приблизительно 400 мкм, называются в данном описании тонкоизмельченными частицами эплеренона либо тонкоизмельченным эплереноном.

Соответствующим образом, размер частиц D_{90} (т.е. размер как минимум 90% всех частиц) эплеренона, использованного в качестве исходного материала в композиции, составляет менее приблизительно 400 мкм, в соответствии с предпочтительным вариантом менее чем приблизительно 200 мкм, в соответствии с более предпочтительным вариантом менее чем приблизительно 150 мкм, в соответствии с еще более предпочтительным вариантом менее чем приблизительно 100 мкм и в соответствии с еще более предпочтительным вариантом менее чем приблизительно 90 мкм. Особо предпочтительный размер частиц D_{90} составляет от приблизительно 30 до приблизительно 110 мкм и в соответствии с еще более предпочтительным вариантом от приблизительно 30 до приблизительно 50 мкм. В соответствии с другими предпочтительными вариантами осуществления настоящего изобретения особо предпочтительный размер частиц D_{90} составляет от приблизительно 50 до приблизительно 150 мкм и в соответствии с еще более предпочтительным вариантом от приблизительно 75 до приблизительно 125 мкм. В тонкоизмельченном эплереноне с частицами подобного размера присутствуют, как правило, частицы размера D_{10} , т.е. частицы, имеющие размер менее 10 мкм. Например, как показано в примере 30, снижение размера частиц D_{90} исходного материала (эплеренона) от приблизительно 220 до приблизительно 90 мкм может

существенным образом повысить биологическую доступность упомянутой фармацевтической композиции.

Доза эплеренона в фармацевтической композиции

В состав фармацевтических композиций, соответствующих настоящему изобретению, тонкоизмельченный эплеренон включается в количестве от приблизительно 10 до приблизительно 1000 мг. В соответствии с предпочтительным вариантом тонкоизмельченный эплеренон включается в состав фармацевтических композиций в количестве от приблизительно 20 до приблизительно 400 мг, в соответствии с более предпочтительным вариантом от приблизительно 25 до приблизительно 200 мг и в соответствии с еще более предпочтительным вариантом от приблизительно 25 до приблизительно 150 мг.

Лечение конкретных состояний и расстройств

Фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, пригодны в тех случаях, когда показано введение блокатора рецепторов альдостерона. Было установлено, что эти композиции особо эффективны при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, например, сердечной недостаточности; гипертензии (в частности, для лечения гипертензии начальной и умеренной стадий); отека, связанного с печеночной недостаточностью; постинфарктных состояний; цирроза печени; профилактики апоплексии; и снижения частоты сердечных сокращений у субъектов, демонстрирующих повышенную частоту сердечных сокращений.

Для лечения сердечной недостаточности упомянутая фармацевтическая композиция в соответствии с предпочтительным вариантом обеспечивает суточную дозу эплеренона в количестве от приблизительно 25 до приблизительно 200 мг, в соответствии с более предпочтительным вариантом от приблизительно 25 до приблизительно 75 мг и в соответствии с еще более предпочтительным вариантом приблизительно 50 мг. Подходящей может быть суточная доза от приблизительно 0,33 мг/кг массы тела до 2,67 мг/кг массы тела (исходя из средней массы тела приблизительно 75 кг), в соответствии с предпочтительным вариантом от приблизительно 0,33 мг/кг массы тела до приблизительно 1,00 мг/кг массы тела и в соответствии с наиболее предпочтительным вариантом 0,67 мг/кг массы тела. Упомянутая суточная доза может вводиться от 1 до 4 раз в день, в соответствии с предпочтительным вариантом 1 раз в день.

Для лечения гипертензии упомянутая фармацевтическая композиция в соответствии с предпочтительным вариантом обеспечивает суточную дозу эплеренона в количестве от приблизительно 50 до приблизительно 300 мг, в соответствии с более предпочтительным вариантом от приблизительно 50 до приблизительно

150 мг и в соответствии с еще более предпочтительным вариантом приблизительно 100 мг. Подходящей может быть суточная доза от приблизительно 0,67 до 4,00 мг/кг массы тела, в соответствии с предпочтительным вариантом от приблизительно 0,67 до приблизительно 2,00 мг/кг массы тела и в соответствии с наиболее предпочтительным вариантом приблизительно 1,33 мг/кг массы тела. Упомянутая суточная доза может вводиться от одного до четырех раз в день, в соответствии с предпочтительным вариантом один раз в день.

Для лечения отека, связанного с печеночной недостаточностью, упомянутая фармацевтическая композиция в соответствии с предпочтительным вариантом обеспечивает суточную дозу эплеренона в количестве от приблизительно 50 до приблизительно 500 мг, в соответствии с более предпочтительным вариантом от приблизительно 100 до приблизительно 400 мг и в соответствии с еще более предпочтительным вариантом приблизительно 300 мг. Подходящей может быть суточная доза от приблизительно 0,67 до 6,67 мг/кг массы тела, в соответствии с предпочтительным вариантом от приблизительно 1,33 до приблизительно 5,33 мг/кг массы тела и в соответствии с наиболее предпочтительным вариантом приблизительно 4,00 мг/кг массы тела. Упомянутая суточная доза может вводиться от 1 до 4 раз в день, в соответствии с предпочтительным вариантом 1 раз в день.

Было установлено, что упомянутые фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, обеспечивают терапевтический эффект как блокаторы рецепторов альдостерона при пероральном введении людям в течение периода времени от приблизительно 12 до 24 ч, в соответствии с предпочтительным вариантом в течение приблизительно 24 ч.

В общем, упомянутые фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, обеспечивают суточную дозу эплеренона, достаточную для повышения концентраций ренина и альдостерона в сыворотке крови людей при пероральном введении в течение периода времени от приблизительно 12 до 24 ч, в соответствии с предпочтительным вариантом в течение приблизительно 24 ч. Конкретно, упомянутые композиции обеспечивают суточную дозу эплеренона, достаточную для среднего повышения концентрации ренина в сыворотке крови, после приема упомянутой композиции внутрь, составляющего как минимум приблизительно 10%, в течение периода времени от приблизительно 12 до 24 ч, в соответствии с предпочтительным вариантом в течение приблизительно 24 ч. Подобным же образом, упомянутые композиции обеспечивают суточную дозу эплеренона, достаточную для среднего повышения концентрации альдостерона в сыворотке крови, после приема упомянутой композиции внутрь, составляющего как минимум приблизительно

50%, в течение периода времени от приблизительно 12 до 24 ч, в соответствии с предпочтительным вариантом в течение приблизительно 24 ч.

Было установлено также, что упомянутые фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, обеспечивают суточную дозу эплеренона, достаточную для среднего повышения \log_{10} соотношения натрия/калия в моче людей, после приема упомянутой композиции внутрь, в течение периода времени от приблизительно 12 до 24 ч, в соответствии с предпочтительным вариантом в течение приблизительно 24 ч.

Было установлено также, что упомянутые фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, обеспечивают суточную дозу эплеренона, достаточную для среднего снижения диастолического кровяного давления у людей, после приема упомянутой композиции внутрь, составляющего как минимум приблизительно 5%, в течение периода времени от приблизительно 12 до 24 ч, в соответствии с предпочтительным вариантом в течение приблизительно 24 ч.

Стандартные дозы

В состав стандартных дозированных лекарственных форм упомянутых фармацевтических композиций может, как правило, входить, например, 10, 20, 25, 37,5, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350 либо 400 мг эплеренона. Предпочтительные стандартные дозированные лекарственные формы включают приблизительно 25, 50, 100 либо 150 мг тонкоизмельченного эплеренона. Упомянутая стандартная дозированная лекарственная форма может подбираться таким образом, чтобы обеспечивать необходимую частоту введения, используемую для получения определенной суточной дозы. Вводимое количество упомянутой стандартной дозированной лекарственной формы фармацевтической композиции и схема приема лекарственного средства для лечения упомянутого состояния либо расстройства, зависят от целого ряда факторов, в том числе возраста, массы, пола и медицинского состояния субъекта, тяжести упомянутого состояния либо расстройства, пути и частоты введения, и, таким образом, как хорошо известно, могут изменяться в широких пределах.

Было установлено, однако, что в случае композиций, описание которых приведено в настоящей заявке, эффективность необходимой суточной дозы упомянутых фармацевтических композиций, соответствующих настоящему изобретению, по всей видимости, существенно не различается при однократном либо двукратном введении. Не желая связывать себя теоретическими положениями, авторы настоящего изобретения предполагают, что упомянутые композиции, соответствующие настоящему изобретению, обеспечивают доставку такого коли-

чества эплеренона, которое оказывается достаточным для угнетения длительного геномного ответа, вызванного связыванием альдостерона с участком связывания альдостерона. Следствием прекращения процесса связывания альдостерона, вызванного эплереноном, является прекращение синтеза индуцированного альдостероном геномного продукта, что обеспечивает длительный период функционального блокирования рецепторов альдостерона, вследствие чего исключается необходимость длительного поддержания концентрации эплеренона в плазме. Соответственно, из соображений удобства, предпочтительным для таких таблеток является введение 1 раз в день.

Получение эплеренона

Эплеренон новых упомянутых фармацевтических композиций, соответствующих настоящему изобретению, может быть получен посредством способов, изложенных в патенте США № 4,559,332 (Гроб (Grob) и др.) и в заявке WO 98/25948 (Нг (Ng) и др.), в частности, представленных на схеме 1 (заявка WO 98/25948, Нг (Ng) и др.), которые включены в настоящее описание как ссылки.

Лекарственные формы фармацевтических композиций

Упомянутые фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, включают тонкоизмельченный эплеренон в сочетании с одним либо несколькими нетоксичными, фармацевтически приемлемыми носителями, наполнителями и/или адьювантами (которые, сообща, именуется в настоящем описании "носителями"). Упомянутые носители приемлемы с точки зрения их совместимости с другими ингредиентами упомянутой композиции и не причиняют вреда реципиенту. Упомянутые фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, могут быть приспособлены для введения любым приемлемым путем посредством подбора соответствующих носителей и дозировки эплеренона, эффективной для предполагаемого лечения. Например, эти композиции могут быть получены в форме, пригодной для введения пероральным, внутрисосудистым, внутрибрюшинным, подкожным, внутримышечным (ИМ) либо ректальным путями. Соответственно, используемый носитель может быть твердым или жидким, либо тем и другим, и в предпочтительном варианте используется в сочетании с упомянутым соединением для получения стандартной дозированной композиции, например, таблетки, в состав которой может входить от приблизительно 1 до приблизительно 95 мас.%, в предпочтительном варианте от приблизительно 10 до приблизительно 75 мас.%, в более предпочтительном варианте от приблизительно 20 до приблизительно 60 мас.% и в еще более предпочтительном варианте от приблизительно 20 до приблизительно 40 мас.% тонкоизмельченного эплеренона. Такие фарма-

цевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, могут быть получены с помощью любого из хорошо известных способов фармацевтического дела, заключающихся, по сути, в смешивании упомянутых компонентов.

Пероральное введение

Для перорального введения упомянутая фармацевтическая композиция может включать необходимое количество тонкоизмельченного эплеренона и иметь форму, например, таблетки, твердой либо мягкой капсулы, лепешки, крахмальной капсулы, порошка, гранул, суспензии, эликсира, жидкости или любую иную форму, приспособленную в разумных пределах для перорального введения. Такую фармацевтическую композицию в соответствии с предпочтительным вариантом изготавливают в форме дискретной стандартной дозированной единицы, включающей predetermined количество эплеренона, например, таблеток либо капсул. В состав таких пероральных стандартных дозированных форм могут дополнительно входить, например, буферные вещества. Таблетки, пилюли и т.п., в дополнение к этому, могут изготавливаться с энтеросолюбильными покрытиями. Предпочтение отдается стандартным дозированным таблеткам либо капсулам.

К числу фармацевтических композиций, пригодных для трансбуккального (подъязычного) введения, относятся, например, лепешки, в состав которых входит эплеренон в ароматизированной основе, например, сахарозе, аравийской камеди либо трагаканте, и пастилки, в состав которых входит эплеренон в инертной основе, например, желатине и глицерине либо сахарозе и аравийской камеди.

Жидкие стандартные дозированные лекарственные формы для перорального введения могут включать фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, в состав которых входят инертные разбавители, традиционно используемые в этой области, например, вода. Такие композиции могут включать также, например, увлажняющие компоненты, эмульгирующие компоненты, суспендирующие агенты, подслащивающие вещества, корригенты для улучшения вкуса и корригенты для улучшения запаха.

Примерами подходящих жидких стандартных дозированных лекарственных форм являются, однако, ими не ограничиваются, водные растворы, в состав которых входит эплеренон и β -циклодекстрин либо водорастворимое производное β -циклодекстрина, например, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина; гептакис-2,6-ди-О-метил- β -циклодекстрин; гидроксипропил- β -циклодекстрин; и диметил- β -циклодекстрин.

Введение путем инъекций

Упомянутые фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобрете-

нию, могут вводиться также путем инъекций (внутривенно, внутримышечно, подкожно либо путем безыгольных инъекций). В таких композициях, предназначенных для инъекций, в качестве подходящих носителей могут использоваться, например, физиологический раствор, декстроза либо вода. Значение pH подобной композиции может регулироваться, в случае необходимости, с помощью подходящей кислоты, основания либо буферного раствора. В состав упомянутой композиции могут включаться также подходящие наполнители, диспергирующие вещества, увлажняющие компоненты либо суспендирующие агенты, в том числе маннит и полиэтиленгликоль (например, PEG 400). Подходящая парентеральная композиция может включать также эплеренон в ампулах для инъекций. Для растворения упомянутой композиции перед инъекцией могут добавляться водные растворы.

Ректальное введение

Упомянутые фармацевтические композиции могут вводиться в форме суппозитория и т.п. В состав таких ректальных лекарственных форм может входить тонкоизмельченный эплеренон в общем количестве, например, от 0,075 до 30 мас.%, в соответствии с предпочтительным вариантом от 0,2 до 20 мас.% и в соответствии с наиболее предпочтительным вариантом от 0,4 до 15 мас.%. В подобных композициях могут быть использованы носители, например какао-масло, и другие масляные и полиэтиленгликольные суппозиторные основы. В случае необходимости могут использоваться также другие носители, такие как покрытия (например, гидроксипропилметилцеллюлозное пленочное покрытие) и дезинтеграторы (например, кроскармеллоза натрия и структурированный повидон).

Как указывалось ранее, эти фармацевтические композиции могут быть получены любым пригодным способом фармацевтики, который включает этап обобщения эплеренона и носителя либо носителей. В общем, упомянутые композиции получают посредством однородного и тесного смешивания упомянутого активного соединения с жидким либо мелкоизмельченным твердым носителем, или же с тем и другим, с последующим, в случае необходимости, приданием полученному продукту необходимой формы. Например, таблетку можно изготовить прессованием либо формованием порошка или гранул упомянутого соединения факультативно с одним либо несколькими дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены прессованием на соответствующей машине упомянутого соединения в легкосыпучей форме, например в форме порошка либо гранул, факультативно смешанных со связывающим веществом, смазывающим веществом, инертным разбавителем, поверхностно-активным веществом(ами) и/или дезинтегратором(ами).

Формованные таблетки могут изготавливаться формованием в соответствующей машине упомянутого порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Носители

Как указывалось ранее, для терапевтических целей упомянутые фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, включают тонкоизмельченный эплеренон в необходимом количестве в сочетании с одним либо несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, соответствующими указанному пути введения. Пероральные стандартные дозированные формы упомянутых фармацевтических композиций, соответствующих настоящему изобретению, в соответствии с предпочтительным вариантом включают тонкоизмельченный эплеренон в необходимом количестве, смешанный с одним либо несколькими носителями, выбранными из группы, включающей разбавители, дезинтеграторы, связывающие вещества и адгезивы, увлажняющие компоненты, смазывающие вещества, вещества, препятствующие прилипанию и/или другие носители. В соответствии с более предпочтительным вариантом такие композиции таблетуются либо включаются в желатиновую капсулу для традиционного введения. Такие капсулы либо таблетки могут быть в форме капсул либо таблеток с немедленным действием (немедленным высвобождением лекарственного вещества) или же могут включать лекарственную форму с регулируемым высвобождением лекарственного вещества, которая может представлять собой, например, дисперсию эплеренона в гидроксипропилметилцеллюлозе.

Стандартные дозированные формы для инъекций в соответствии с предпочтительным вариантом приспособлены для парентерального введения. Упомянутые стандартные дозированные формы в соответствии с предпочтительным вариантом включают тонкоизмельченный эплеренон в водных либо неводных изотонических стерильных растворах либо суспензиях для инъекций, например, эплеренон, суспендированный либо растворенный в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия и/или различных буферных веществах. Эти растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков либо гранул, имеющих один либо несколько носителей либо разбавителей, упомянутых для использования в лекарственных формах для перорального введения.

Выбор и комбинирование носителей, использованных в упомянутых фармацевтических композициях, соответствующих настоящему изобретению, обеспечивают возможность получения композиций, обладающих улучшенными характеристиками, относящимися, наряду с дру-

гими свойствами, к эффективности, биологической доступности, времени выведения лекарственных веществ, стойкости, совместимости эплеренона и носителей, безвредности, профилю растворимости, профилю дезинтеграции и/или другим фармакокинетическим, химическим и/или физическим свойствам. Упомянутые носители в соответствии с предпочтительным вариантом являются водорастворимыми либо вододиспергируемыми и имеют смачиваемость, компенсирующую низкую растворимость в воде либо гидрофобность эплеренона. В том случае, когда упомянутая композиция изготавливается в виде таблетки, комбинация отобранных носителей обеспечивает получение таких таблеток, которые, наряду с другими свойствами, имеют улучшенные профили растворения либо дезинтеграции, твердость, прочность на раздавливание и/или хрупкость.

Разбавители

Упомянутые фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, факультативно могут включать один или несколько разбавителей в качестве носителя. К подходящим разбавителям могут относиться, самостоятельно либо в сочетании, такие разбавители, как лактоза (фармакопея США); безводная лактоза (фармакопея США); лактоза, полученная посредством распылительной сушки (фармакопея США); крахмал (фармакопея США); непосредственно прессуемый крахмал; маннит (фармакопея США); сорбит; декстрозы моногидрат; микрокристаллическая целлюлоза (добавление к фармакопее США); двухосновный гидрофосфат кальция (добавление к фармакопее США); разбавители на основе сахарозы; кондитерский сахар; одноосновный моногидросульфат кальция; дигидросульфат кальция (добавление к фармакопее США); гранулированный тригидролактат кальция (добавление к фармакопее США); декстраты (добавление к фармакопее США) (например, Emdex™); Celutab™; декстроза (например, Cerelose™; инозит; гидролизованные сухие вещества зерновых, например, Maltrons™ и Mor-Rex™; амилоза; Rexcel™; порошкообразная целлюлоза (например, Elcema™); карбонат кальция; глицин; бентонит; поливинилпирролидон и т.п. В состав настоящих фармацевтических композиций входит один либо несколько разбавителей в пределах от приблизительно 5 до приблизительно 99%, в соответствии с предпочтительным вариантом от приблизительно 25 до приблизительно 90% и в соответствии с еще более предпочтительным вариантом от приблизительно 40 до приблизительно 80% от общей массы упомянутой композиции. Упомянутый выбранный разбавитель либо разбавители в соответствии с предпочтительным вариантом демонстрируют подходящую сжимаемость и реологические свойства перед прессованием.

Предпочтительными разбавителями являются микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel®, pH 101) и лактоза, самостоятельно либо в сочетании (присутствуют оба разбавителя). Оба разбавителя химически совместимы с тонкоизмельченным эплереноном. Для повышения твердости таблетки и/или увеличения времени ее дезинтеграции, наряду с внутригранулярной микрокристаллической целлюлозой (т.е. микрокристаллической целлюлозой, добавленной к упомянутой композиции во время либо перед этапом мокрой грануляции), можно использовать внегранулярную микрокристаллическую целлюлозу (т.е. микрокристаллическую целлюлозу, добавленную к композиции, подвергающейся мокрой грануляции, после этапа высушивания). Особо предпочтительной является лактоза, в частности, моногидрат лактозы. Лактоза, как правило, обеспечивает возможность получения фармацевтических композиций, имеющих подходящую скорость выделения эплеренона, стабильность, текучесть перед прессованием и высушиваемость при сравнительно низкой стоимости разбавителя.

Дезинтеграторы

Упомянутые фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, могут факультативно включать один либо несколько дезинтеграторов в качестве носителя, в частности, в случае таблетированных лекарственных форм. К подходящим дезинтеграторам могут относиться самостоятельно либо в сочетании такие дезинтеграторы, как крахмалы; натрий(крахмал)гликолят; глины (такие как Veegum™ HV); целлюлозы (такие как очищенная целлюлоза, метилцеллюлоза и натрийкарбоксиметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза); альгинаты; набухшие кукурузные крахмалы (такие как National™ 1551 и National™ 1550); кросповидон (добавление к фармакопее США); камеди (такие как агар, гуаровая камедь, камедь бобов робинии, Карауа™, пектин и трагакант). Дезинтеграторы могут добавляться на любом подходящем этапе в процессе получения упомянутой фармацевтической композиции, в частности, перед гранулированием либо на этапе введения смазывающего вещества перед прессованием. В состав настоящих фармацевтических композиций входит один либо несколько дезинтеграторов в пределах от приблизительно 0,5 до приблизительно 30%, в соответствии с предпочтительным вариантом от приблизительно 1 до приблизительно 10% и в соответствии с еще более предпочтительным вариантом от приблизительно 2 до приблизительно 6% от общей массы упомянутой композиции.

Предпочтительным дезинтегратором для таблетированных лекарственных форм является кроскармеллоза натрия, в соответствии с предпочтительным вариантом в пределах от приблизительно 1 до приблизительно 10%, в соответствии с более предпочтительным вариантом от

приблизительно 2 до приблизительно 6% и в соответствии с еще более предпочтительным вариантом в пределах приблизительно 5% от общей массы упомянутой композиции.

Связывающие вещества и адгезивы

Упомянутые фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, могут факультативно включать одно либо несколько связывающих веществ либо адгезивов в качестве носителя. Такие связывающие вещества и адгезивы в соответствии с предпочтительным вариантом наделяют порошки достаточной степенью слипания для обеспечения возможности нормальной технологической обработки, например, придания необходимых размеров, введения смазывающих веществ, прессования и упаковки, и, наряду с этим, позволяют таблетке распадаться, а упомянутой композиции растворяться при приеме внутрь. К подходящим связывающим веществам и адгезивам могут относиться, самостоятельно либо в сочетании, такие связывающие вещества и адгезивы, как аравийская камедь; трагакант; сахароза; желатин; глюкоза; крахмал; целлюлозы, например (однако, ими не ограничивающиеся) метилцеллюлоза и натрийкарбоксиметилцеллюлоза (например, Tylose™); альгиновая кислота и соли альгиновой кислоты; алюмосиликат магния; полиэтиленгликоль; гуаровая камедь; полисахаридные кислоты; бентониты; поливинилпирролидон (повидон); полиметакрилаты; гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC); гидроксипропилцеллюлоза (Klucel™); этилцеллюлоза (Ethocel™); набухший крахмал (например, National™ 1511 и Starch 1500). В состав настоящих фармацевтических композиций входит одно либо несколько связывающих веществ и/или адгезивов в пределах от приблизительно 0,5 до приблизительно 25%, в соответствии с предпочтительным вариантом от приблизительно 0,75 до приблизительно 15% и в соответствии с более предпочтительным вариантом от приблизительно 1 до приблизительно 10% от общей массы упомянутой композиции.

Предпочтительным используемым связывающим веществом является гидроксипропилметилцеллюлоза, которая наделяет когезионными свойствами порошковую смесь упомянутой лекарственной формы эплеренона. Упомянутые композиции в соответствии с предпочтительным вариантом включают гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве связывающего вещества в пределах от приблизительно 0,5 до приблизительно 10%, в соответствии с более предпочтительным вариантом от приблизительно 1 до приблизительно 8% и в соответствии с еще более предпочтительным вариантом от приблизительно 2 до приблизительно 4% от общей массы упомянутой композиции. Использоваться, как правило, может низкомолекулярная гидроксипропилметилцеллюлоза, имеющая вязкость в пределах от приблизительно 2 до при-

близительно 8 сП, хотя предпочтение отдается вязкости в пределах от приблизительно 2 до приблизительно 6 сП, в особенности вязкости от приблизительно 2 до приблизительно 4 сП. Вязкость определяется в 2% растворе в воде при температуре 20°C. Содержание метоксильной составляющей гидроксипропилметилцеллюлозы составляет, как правило, от приблизительно 15 до приблизительно 35%, в то время как содержание гидроксипропиловой составляющей находится, как правило, в пределах до 15%, в соответствии с предпочтительным вариантом в пределах от приблизительно 2 до приблизительно 12%.

Увлажняющие компоненты

Эплеренон, даже тонкоизмельченный эплеренон, практически не растворяется в водном растворе. Соответственно упомянутые фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, могут факультативно включать один либо несколько увлажняющих компонентов в качестве носителя, в частности в случае таблетированных лекарственных форм. Такие увлажняющие компоненты в соответствии с предпочтительным вариантом поддерживают эплеренон в растворе и повышают биологическую доступность такой фармацевтической композиции. К подходящим увлажняющим компонентам могут относиться, самостоятельно либо в сочетании, такие увлажняющие компоненты, как олеиновая кислота; глицерилмоностеарат; сорбитанмоноолеат; сорбитанмонолаурат; триэтаноламинолеат; полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат; полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат; олеат натрия и лаурилсульфат натрия. Предпочтение отдается увлажняющим компонентам, являющимся анионными поверхностно-активными веществами. В состав настоящих фармацевтических композиций входит один либо несколько увлажняющих компонентов в пределах от приблизительно 0,1 до приблизительно 15%, в соответствии с предпочтительным вариантом от приблизительно 0,25 до приблизительно 10% и в соответствии с более предпочтительным вариантом от приблизительно 0,5 до приблизительно 5% от общей массы упомянутой композиции.

Предпочтительным увлажняющим компонентом для таблетированных лекарственных форм является лаурилсульфат натрия. В состав упомянутых композиций, соответствующих настоящему изобретению, лаурилсульфат натрия как увлажняющий компонент входит в соответствии с предпочтительным вариантом в пределах от приблизительно 0,25 до приблизительно 7%, в соответствии с более предпочтительным вариантом от приблизительно 0,4 до приблизительно 4% и в соответствии с еще более предпочтительным вариантом в пределах от приблизительно 0,5 до приблизительно 2% от общей массы упомянутой композиции.

Смазывающие вещества

Упомянутые фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, могут факультативно включать одно либо несколько смазывающих веществ и/или компонентов, повышающих скольжение, в качестве носителя. К подходящим смазывающим веществам и/или компонентам, повышающим скольжение, относятся самостоятельно либо в сочетании такие смазывающие вещества и/или компоненты, повышающие скольжение, как глицерилбегенат (Compritol™ 888); стеараты металлов (например, стеараты магния, кальция и натрия); стеариновая кислота; гидрогенизированные растительные масла (например, Sterotex™); тальк; воски; Stearowet™; борная кислота; бензоат натрия и ацетат натрия; хлорид натрия; DL-лейцин; полиэтиленгликоли (например, Carbowax™ 4000 и Carbowax™ 6000); олеат натрия; бензоат натрия; ацетат натрия; лаурилсульфат натрия; стеарилфумарат натрия (Pruv™); и лаурилсульфат магния. В состав настоящих фармацевтических композиций входит одно либо несколько смазывающих веществ в пределах от приблизительно 0,1 до приблизительно 10%, в соответствии с предпочтительным вариантом от приблизительно 0,2 до приблизительно 8% и в соответствии с более предпочтительным вариантом от приблизительно 0,25 до приблизительно 5% от общей массы упомянутой композиции.

Предпочтительным смазывающим веществом, используемым для снижения трения между оборудованием и гранулятом в процессе пресования, является стеарат магния.

Вещества, препятствующие прилипанию, или компоненты, повышающие скольжение

Упомянутые фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, могут факультативно включать одно либо несколько веществ, препятствующих прилипанию, или компонентов, повышающих скольжение, в качестве носителя. К подходящим веществам, препятствующим прилипанию, или компонентам, повышающим скольжение, относятся, самостоятельно либо в сочетании, такие вещества, препятствующие прилипанию, как тальк, кукурузный крахмал, Cab-O-Sil™, Syloid™, DL-лейцин, лаурилсульфат натрия и стеараты металлов. В состав настоящих фармацевтических композиций входит одно либо несколько веществ, препятствующих прилипанию, или компонентов, повышающих скольжение, в пределах от приблизительно 0,1 до приблизительно 15%, в соответствии с предпочтительным вариантом от приблизительно 0,25 до приблизительно 10% и в соответствии с более предпочтительным вариантом от приблизительно 0,5 до приблизительно 5% от общей массы упомянутой композиции.

Тальк является предпочтительным веществом, препятствующим прилипанию, или компонентом, повышающим скольжение, использу-

мым для снижения прилипания лекарственной формы к поверхности оборудования, а также для снижения заряда статического электричества в упомянутой смеси. В состав упомянутых композиций в соответствии с предпочтительным вариантом тальк входит в пределах от приблизительно 0,1 до приблизительно 10%, в соответствии с более предпочтительным вариантом от приблизительно 0,25 до приблизительно 5% и в соответствии с еще более предпочтительным вариантом от приблизительно 0,5 до приблизительно 2% от общей массы упомянутой композиции.

В фармацевтическом деле известны другие носители (такие как красящие вещества, корригенты и подслащивающие вещества), а также способы введения, которые могут использоваться при получении фармацевтических композиций, соответствующих настоящему изобретению. Таблетки могут иметь покрытие либо быть непокрытыми.

В соответствии с одним из вариантов осуществления настоящего изобретения упомянутые фармацевтические композиции включают тонкоизмельченный эплеренон в необходимом количестве и один либо несколько целлюлозных носителей. Упомянутый термин "целлюлозные носители" обозначает носители, включающие целлюлозу либо производное целлюлозы, такие как очищенная целлюлоза; микрокристаллическая целлюлоза; алкилцеллюлоза, их производные и соли (например, метилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и т.п.). В соответствии с предпочтительным вариантом как минимум одним носителем является целлюлоза, выбранная из группы, включающей C₁-C₆-алкилцеллюлозы, их производные и соли. В соответствии с еще более предпочтительным вариантом упомянутую целлюлозу выбирают из группы, включающей гидроксиалкилалкилцеллюлозы, их производные и соли. В соответствии с еще более предпочтительным вариантом упомянутую целлюлозу выбирают из группы, включающей гидроксид(C₂-C₄-алкил)(C₁-C₄-алкил)целлюлозы, их производные и соли.

Эти фармацевтические композиции, включающие тонкоизмельченный эплеренон в необходимом количестве, и один либо несколько целлюлозных носителей, в соответствии с предпочтительным вариантом дополнительно включают один либо несколько носителей, выбранных из группы, включающей разбавители, дезинтеграторы, связывающие вещества, увлажняющие компоненты, смазывающие вещества и вещества, препятствующие прилипанию. В соответствии с более предпочтительным вариантом эти фармацевтические композиции включают один либо несколько носителей, выбранных из группы, включающей лактозу, микро-

кристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу, лаурилсульфат натрия, стеарат магния и тальк. В соответствии с еще более предпочтительным вариантом эти фармацевтические композиции включают моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия и гидроксипропилметилцеллюлозу. В соответствии с еще более предпочтительным вариантом эти фармацевтические композиции дополнительно включают один либо несколько носителей, выбранных из группы, включающей лаурилсульфат натрия, стеарат магния и тальк.

Отдельные фармацевтически приемлемые носители, описанные в вышеупомянутом варианте осуществления настоящего изобретения, могут факультативно замещаться, в случае необходимости, другими подходящими носителями. Приемлемые замещающие носители химически совместимы как с эплереноном, так и с другими носителями. Несмотря на возможность использования других разбавителей, дезинтеграторов, связывающих веществ и адгезивов, увлажняющих компонентов, смазывающих веществ и/или веществ, препятствующих прилипанию или компонентов, повышающих скольжение, было установлено, однако, что упомянутые фармацевтические композиции, включающие тонкоизмельченный эплеренон, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия и гидроксипропилметилцеллюлозу, а также факультативно лаурилсульфат натрия, стеарат магния и/или тальк, обладают превосходным сочетанием фармакокинетических, химических и/или физических свойств относительно других подобных композиций.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения, упомянутая фармацевтическая композиция включает от приблизительно 1 до приблизительно 95 мас.% тонкоизмельченного эплеренона; от приблизительно 5 до приблизительно 99 мас.% фармацевтически приемлемого разбавителя; от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мас.% фармацевтически приемлемого дезинтегратора; и от приблизительно 0,5 до приблизительно 25 мас.% фармацевтически приемлемого связывающего вещества. Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 0,25 до приблизительно 15 мас.% фармацевтически приемлемого увлажняющего компонента; от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мас.% фармацевтически приемлемого смазывающего вещества; от приблизительно 0,1 до приблизительно 15 мас.% фармацевтически приемлемого вещества, препятствующего прилипанию.

Упомянутый термин "массовый процент" (мас.%), использованный в настоящем описании, обозначает массовый процент определенной ингредиента, исходя из общей массы всех ингредиентов упомянутой композиции.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения упомянутая фармацевтическая композиция включает тонкоизмельченный эплеренон и целлюлозный носитель, причем упомянутые композиции изготовлены в виде пероральных стандартных дозированных лекарственных форм, в предпочтительном варианте таблеток либо капсул. В соответствии с предпочтительным вариантом упомянутая композиция дополнительно включает один либо несколько носителей, выбранных из группы, включающей моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу, лаурилсульфат натрия, тальк и стеарат магния. Особое предпочтение отдается тому, чтобы различные компоненты упомянутой композиции присутствовали в количествах либо массовых долях, указанных далее.

В соответствии еще с одним вариантом осуществления настоящего изобретения упомянутые фармацевтические композиции имеют форму стандартных дозированных таблеток либо капсул.

В соответствии еще с одним вариантом осуществления настоящего изобретения упомянутые фармацевтические композиции, включающие тонкоизмельченный эплеренон и один либо несколько носителей, имеют пероральную стандартную дозированную форму, пригодную для перорального одно- либо двухразового введения в день. В соответствии с еще более предпочтительным вариантом эти фармацевтические композиции включают тонкоизмельченный эплеренон и один либо несколько носителей, выбранных из группы, включающей моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу, лаурилсульфат натрия, тальк и стеарат магния. Особое предпочтение отдается тому, чтобы различные компоненты упомянутой композиции присутствовали в количествах либо массовых долях, указанных далее.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения упомянутые фармацевтические композиции включают тонкоизмельченный эплеренон и один либо несколько носителей, которые в случае перорального введения пациенту-человеку, нуждающемуся в них, обеспечивают после перорального введения терапевтический эффект как блокаторы рецепторов альдостерона в течение промежутка времени от приблизительно 12 до приблизительно 24 ч, в соответствии с предпочтительным вариантом в течение как минимум приблизительно 24 ч. В соответствии с еще более предпочтительным вариантом эти фармацевтические композиции включают тонкоизмельченный эплеренон и один либо несколько носителей, выбранных из группы, включающей моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, гидрокси-

пропилметилцеллюлозу, лаурилсульфат натрия, тальк и стеарат магния. Особое предпочтение отдается тому, чтобы различные компоненты упомянутой композиции присутствовали в количествах либо массовых долях, указанных далее.

В соответствии еще с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, упомянутые фармацевтические композиции включают тонкоизмельченный эплеренон и один либо несколько носителей, которые в случае перорального введения пациенту-человеку, нуждающемуся в них, вызывают после приема упомянутой композиции внутрь среднее увеличение концентрации ренина в сыворотке крови, составляющее как минимум приблизительно 10%, в течение промежутка времени от приблизительно 12 до приблизительно 24 ч, в соответствии с предпочтительным вариантом в течение приблизительно 24 ч. В соответствии с еще более предпочтительным вариантом эти фармацевтические композиции включают тонкоизмельченный эплеренон и один либо несколько носителей, выбранных из группы, включающей моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу, лаурилсульфат натрия, тальк и стеарат магния. Особое предпочтение отдается тому, чтобы различные компоненты упомянутой композиции присутствовали в количествах либо массовых долях, указанных далее.

В соответствии еще с одним вариантом осуществления настоящего изобретения упомянутые фармацевтические композиции включают тонкоизмельченный эплеренон и один либо несколько носителей, которые в случае перорального введения пациенту-человеку, нуждающемуся в них, вызывают после приема упомянутой композиции внутрь среднее увеличение концентрации альдостерона в сыворотке крови, составляющее как минимум приблизительно 50%, в течение промежутка времени от приблизительно 12 до 24 ч, в соответствии с предпочтительным вариантом в течение приблизительно 24 ч. В соответствии с еще более предпочтительным вариантом эти фармацевтические композиции включают тонкоизмельченный эплеренон и один либо несколько носителей, выбранных из группы, включающей моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу, лаурилсульфат натрия, тальк и стеарат магния. Особое предпочтение отдается тому, чтобы различные компоненты упомянутой композиции присутствовали в количествах либо массовых долях, указанных далее.

В соответствии еще с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, упомянутые фармацевтические композиции включают тонкоизмельченный эплеренон и один либо несколько носителей, которые в случае перорального введения пациенту-человеку, нуждающе-

муся в них, вызывают после приема упомянутой композиции внутрь среднее снижение диастолического кровяного давления, составляющее как минимум приблизительно 5%, в течение промежутка времени от приблизительно 12 до 24 ч, в соответствии с предпочтительным вариантом в течение приблизительно 24 ч. В соответствии с еще более предпочтительным вариантом эти фармацевтические композиции включают тонкоизмельченный эплеренон и один либо несколько носителей, выбранных из группы, включающей моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу, лаурилсульфат натрия, тальк и стеарат магния. Особое предпочтение отдается тому, чтобы различные компоненты упомянутой композиции присутствовали в количествах либо массовых долях, указанных далее.

В соответствии еще с одним вариантом осуществления настоящего изобретения упомянутые фармацевтические композиции включают тонкоизмельченный эплеренон и один либо несколько носителей, которые в случае перорального введения пациенту-человеку, нуждающемуся в них, вызывают после приема упомянутой композиции внутрь среднее повышение \log_{10} соотношения натрия/калия в моче людей в течение промежутка времени от приблизительно 12 до 24 ч, в соответствии с предпочтительным вариантом в течение приблизительно 24 ч. В соответствии с еще более предпочтительным вариантом эти фармацевтические композиции включают тонкоизмельченный эплеренон и один либо несколько носителей, выбранных из группы, включающей моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу, лаурилсульфат натрия, тальк и стеарат магния. Особое предпочтение отдается тому, чтобы различные компоненты упомянутой композиции присутствовали в количествах либо массовых долях, указанных далее.

Лекарственные формы с немедленным высвобождением лекарственного вещества

Пероральная доставка упомянутых фармацевтических композиций, соответствующих настоящему изобретению, может включать композиции с немедленным высвобождением лекарственного вещества, а также композиции с регулируемым высвобождением лекарственного вещества. В соответствии с предпочтительным вариантом упомянутые фармацевтические композиции имеют форму таблеток либо капсул с немедленным высвобождением лекарственного вещества. Упомянутые композиции с немедленным высвобождением лекарственного вещества включают тонкоизмельченный эплеренон в количестве, достаточном для обеспечения необходимой суточной дозы эплеренона, т.е. в количестве от приблизительно 10 до приблизительно 1000 мг, в соответствии с более предпочтитель-

ным вариантом в количестве от приблизительно 20 до приблизительно 400 мг, в соответствии с еще более предпочтительным вариантом в количестве от приблизительно 25 до приблизительно 200 мг, в соответствии с еще более предпочтительным вариантом в количестве от приблизительно 25 до приблизительно 150 мг и в соответствии с еще более предпочтительным вариантом в количестве от приблизительно 50 до 100 мг. Таблетка либо капсула с немедленным высвобождением лекарственного вещества, предназначенная для однократного приема в течение дня, включает эплеренон в количестве, например, от приблизительно 50 до приблизительно 100 мг. В соответствии с предпочтительным вариантом та же самая загрузка может использоваться для получения таблеток (или капсул) иной эффективности посредством прессования таблеток различных размеров (либо посредством включения лекарственного вещества в желатиновые капсулы различных размеров или же посредством заполнения упомянутых капсул различным количеством упомянутого лекарственного вещества). Несмотря на то, что количество эплеренона в таких новых композициях в соответствии с предпочтительным вариантом находится в ранее обсуждавшихся пределах, упомянутые лекарственные формы могут также быть пригодными для введения такого количества эплеренона, которое выходит за пределы раскрытых диапазонов дозирования.

Профиль растворения

Упомянутыми композициями, соответствующими настоящему изобретению, в соответствии с предпочтительным вариантом являются композиции с немедленным высвобождением лекарственного вещества, из которых приблизительно 50% тонкоизмельченного эплеренона растворяется *in vitro* в течение приблизительно 15 мин, в соответствии с более предпочтительным вариантом как минимум приблизительно 80% эплеренона растворяется *in vitro* в течение приблизительно 30 мин и в соответствии с еще более предпочтительным вариантом как минимум приблизительно 90% эплеренона растворяется *in vitro* в течение приблизительно 45 мин с использованием 1% раствора додецилсульфата натрия (SDS) в воде в качестве растворяющей среды при температуре 37°C при анализе растворимости, обсуждение которого приводится далее. В соответствии с более предпочтительным вариантом *in vitro* растворяющей средой при проведении упомянутого анализа является 0,1N раствор HCl в воде при температуре 37°C, и приблизительно 50% тонкоизмельченного эплеренона растворяется в течение приблизительно 20 мин, приблизительно 80% растворяется в течение приблизительно 45 мин и более чем приблизительно 90% растворяется в течение приблизительно 90 мин. В соответствии с более предпочтительным вариантом приблизительно 50% тонкоизмельченного эплеренона

растворяется в течение приблизительно 15 мин, приблизительно 80% растворяется в течение приблизительно 30 мин и приблизительно 90% или больше растворяется в течение приблизительно 45 мин.

Профиль дезинтеграции

В соответствии с предпочтительным вариантом носители для композиций с немедленным высвобождением лекарственного вещества подбираются таким образом, чтобы обеспечивалось время дезинтеграции, составляющее менее чем приблизительно 30 мин, в соответствии с предпочтительным вариантом составляющее приблизительно 20 мин или меньше, в соответствии с более предпочтительным вариантом приблизительно 18 мин или меньше и в соответствии с еще более предпочтительным вариантом приблизительно 14 мин или меньше.

Размер частиц и реологические свойства гранулята

Несмотря на то, что упомянутые фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, могут быть получены посредством, например, прямого включения лекарственного вещества в желатиновую капсулу либо прямого прессования, их в соответствии с предпочтительным вариантом получают способом мокрой грануляции перед включением лекарственного вещества в желатиновую капсулу либо прессованием. При мокром гранулировании, наряду с прочим, происходит уплотнение упомянутых композиций, следствием чего является улучшение реологических свойств, улучшение характеристик прессуемости и облегчение дозирования либо распределения (розлива с дозированием) готовых композиций. Средний размер частиц гранулята в соответствии с предпочтительным вариантом обеспечивает возможность удобного перемещения и технологической обработки и, в случае таблеток, обеспечивает возможность получения смеси, поддающейся прямому прессованию, что обеспечивает возможность получения фармацевтически приемлемых таблеток. Необходимый насыпной объем утряски и объемная плотность упомянутого гранулята находятся, как правило, в пределах от приблизительно 0,3 до приблизительно 1,0 г/мл, в соответствии с предпочтительным вариантом в пределах от приблизительно 0,4 до приблизительно 0,8 г/мл.

Твердость

Для получения таблетированных лекарственных форм упомянутая фармацевтическая композиция в количестве, достаточном для изготовления однородной партии таблеток, подвергается таблетированию на традиционной промышленной таблеточной машине с нормальным давлением сжатия (например, в пределах от приблизительно 1 до приблизительно 50 кН). Может использоваться любая твердость таблеток, удобная с точки зрения перемещения, изготовления, хранения и приема внутрь. При-

емлема, как правило, твердость в пределах от приблизительно 3,5 до приблизительно 22 кП, причем для 25 мг таблеток предпочтительна твердость в пределах от приблизительно 3,5 до приблизительно 9 кП, для 50 мг таблеток предпочтительна твердость в пределах от приблизительно 5 до приблизительно 13 кП и для 100 мг таблеток предпочтительна твердость в пределах от приблизительно 8 до приблизительно 22 кП. Упомянутая смесь, однако, не должна сжиматься до такой степени, чтобы это в последующем вызывало затруднения с гидратацией при воздействии желудочного сока.

Хрупкость

Для таблетированных лекарственных форм в соответствии с предпочтительным вариантом хрупкость таблетки должна составлять менее чем приблизительно 0,8%, в соответствии с более предпочтительным вариантом менее чем приблизительно 0,4%.

Предпочтительные композиции

В соответствии с предпочтительным вариантом упомянутые фармацевтические композиции данного варианта осуществления настоящего изобретения включают от приблизительно 1 до приблизительно 90 мас.% тонкоизмельченного эплеренона; от приблизительно 5 до приблизительно 90 мас.% лактозы; от приблизительно 5 до приблизительно 90 мас.% микрокристаллической целлюлозы и от приблизительно 0,5 до приблизительно 10 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы.

Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 1 до приблизительно 10 мас.% кроскармеллозы натрия; от приблизительно 0,1 до приблизительно 7 мас.% лаурилсульфата натрия; от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мас.% талька и/или от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мас.% стеарата магния.

В соответствии с более предпочтительным вариантом упомянутые фармацевтические композиции данного варианта осуществления настоящего изобретения включают от приблизительно 19 до приблизительно 40 мас.% тонкоизмельченного эплеренона; от приблизительно 32 до приблизительно 52 мас.% лактозы; от приблизительно 8 до приблизительно 28 мас.% микрокристаллической целлюлозы; от приблизительно 1 до приблизительно 10 мас.% кроскармеллозы натрия и от приблизительно 1 до приблизительно 8 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы.

Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 0,1 до приблизительно 7 мас.% лаурилсульфата натрия; от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мас.% талька и от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мас.% стеарата магния. В соответствии с предпочтительным вариантом гидроксипропилметилцел-

люлоза имеет вязкость от приблизительно 2 до приблизительно 8 сП, в соответствии с более предпочтительным вариантом от приблизительно 2 до приблизительно 6 сП, как указывалось ранее. Упомянутые композиции в соответствии с предпочтительным вариантом имеют форму стандартных дозированных таблеток.

В соответствии с еще более предпочтительным вариантом упомянутые фармацевтические композиции данного варианта осуществления настоящего изобретения включают от приблизительно 24 до приблизительно 35 мас.% тонкоизмельченного эплеренона; от приблизительно 37 до приблизительно 47 мас.% лактозы; от приблизительно 13 до приблизительно 23 мас.% микрокристаллической целлюлозы; от приблизительно 2 до приблизительно 6 мас.% кроскармеллозы натрия и от приблизительно 2 до приблизительно 4 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы.

Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 0,25 до приблизительно 4 мас.% лаурилсульфата натрия; от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 мас.% талька и от приблизительно 0,25 до приблизительно 5 мас.% стеарата магния. В соответствии с предпочтительным вариантом гидроксипропилметилцеллюлоза имеет вязкость от приблизительно 2 до приблизительно 8 сП, как указывалось ранее.

В соответствии с еще более предпочтительным вариантом упомянутые фармацевтические композиции данного варианта осуществления настоящего изобретения включают от приблизительно 28 до приблизительно 31 мас.% тонкоизмельченного эплеренона; от приблизительно 41 до приблизительно 43 мас.% моногидрата лактозы; от приблизительно 17 до приблизительно 19 мас.% микрокристаллической целлюлозы; от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5 мас.% кроскармеллозы натрия и от приблизительно 2,5 до приблизительно 3,5 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы.

Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,5 мас.% лаурилсульфата натрия; от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,5 мас.% талька и от приблизительно 0,25 до приблизительно 0,75 мас.% стеарата магния. В соответствии с предпочтительным вариантом гидроксипропилметилцеллюлоза имеет вязкость от приблизительно 2 до приблизительно 4 сП, как указывалось ранее.

В соответствии с еще более предпочтительным вариантом упомянутые фармацевтические композиции данного варианта осуществления настоящего изобретения имеют форму открытой либо непокрытой стандартной дозированной таблетки, где упомянутая непокрытая таблетка либо упомянутая покрытая таблетка

перед нанесением покрытия включает приблизительно 29,4 мас.% тонкоизмельченного эпленерона; приблизительно 42 мас.% лактозы; приблизительно 18,1 мас.% микрокристаллической целлюлозы; приблизительно 5 мас.% кроскармеллозы натрия; приблизительно 3 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы; приблизительно 1 мас.% лаурилсульфата натрия; приблизительно 1 мас.% талька и приблизительно 0,5 мас.% стеарата магния.

В соответствии с другим вариантом упомянутые фармацевтические композиции этого варианта осуществления настоящего изобретения включают от приблизительно 20 до приблизительно 110 мг тонкоизмельченного эпленерона; от приблизительно 30 до приблизительно 150 мг лактозы; от приблизительно 10 до приблизительно 70 мг микрокристаллической целлюлозы и от приблизительно 1 до приблизительно 15 мг гидроксипропилметилцеллюлозы.

Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 1 до приблизительно 25 мг кроскармеллозы натрия; от приблизительно 0,25 до приблизительно 5 мг лаурилсульфата натрия; от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг талька и от приблизительно 0,5 до приблизительно 3 мг стеарата магния. В соответствии с предпочтительным вариантом гидроксипропилметилцеллюлоза имеет вязкость от приблизительно 2 до приблизительно 8 сП, в соответствии с более предпочтительным вариантом от приблизительно 2 до приблизительно 6 сП, как обсуждалось ранее.

В соответствии с другим вариантом упомянутые фармацевтические композиции этого варианта осуществления настоящего изобретения включают от приблизительно 23 до приблизительно 27 мг тонкоизмельченного эпленерона; от приблизительно 34 до приблизительно 38 мг лактозы; от приблизительно 14 до приблизительно 17 мг микрокристаллической целлюлозы; от приблизительно 3 до приблизительно 6 мг кроскармеллозы натрия и от приблизительно 1 до приблизительно 4 мг гидроксипропилметилцеллюлозы.

Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 0,25 до приблизительно 1,5 мг лаурилсульфата натрия; от приблизительно 0,25 до приблизительно 1,5 мг талька; и от приблизительно 0,1 до приблизительно 1 мг стеарата магния. В соответствии с предпочтительным вариантом гидроксипропилметилцеллюлоза имеет вязкость от приблизительно 2 до приблизительно 6 сП, как обсуждалось ранее. Упомянутые композиции в соответствии с предпочтительным вариантом имеют форму стандартных дозированных таблеток.

В соответствии с другим вариантом упомянутые фармацевтические композиции этого варианта осуществления настоящего изобрете-

ния включают от приблизительно 48 до приблизительно 52 мг тонкоизмельченного эпленерона; от приблизительно 70 до приблизительно 73 мг лактозы; от приблизительно 29 до приблизительно 33 мг микрокристаллической целлюлозы; от приблизительно 6 до приблизительно 10 мг кроскармеллозы натрия и от приблизительно 4 до приблизительно 6 мг гидроксипропилметилцеллюлозы.

Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 1 до приблизительно 2,5 мг лаурилсульфата натрия; от приблизительно 1 до приблизительно 2,5 мг талька и от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,5 мг стеарата магния. В соответствии с предпочтительным вариантом гидроксипропилметилцеллюлоза имеет вязкость от приблизительно 2 до приблизительно 6 сП, как обсуждалось ранее. Упомянутые композиции в соответствии с предпочтительным вариантом имеют форму стандартных дозированных таблеток.

В соответствии с другим вариантом упомянутые фармацевтические композиции этого варианта осуществления настоящего изобретения включают от приблизительно 98 до приблизительно 102 мг тонкоизмельченного эпленерона; от приблизительно 141 до приблизительно 145 мг лактозы; от приблизительно 60 до приблизительно 64 мг микрокристаллической целлюлозы; от приблизительно 16 до приблизительно 18 мг кроскармеллозы натрия и от приблизительно 9 до приблизительно 11 мг гидроксипропилметилцеллюлозы.

Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 3 до приблизительно 4 мг лаурилсульфата натрия; от приблизительно 3 до приблизительно 4 мг талька и от приблизительно 1 до приблизительно 2 мг стеарата магния. В соответствии с предпочтительным вариантом гидроксипропилметилцеллюлоза имеет вязкость от приблизительно 2 до приблизительно 6 сП, как обсуждалось ранее. Упомянутые композиции в соответствии с предпочтительным вариантом имеют форму стандартных дозированных таблеток.

В соответствии с другим вариантом упомянутые фармацевтические композиции, соответствующие данному варианту осуществления настоящего изобретения, включают лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу, лаурилсульфат натрия, тальк и стеарат магния.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения упомянутые фармацевтические композиции высвобождают *in vitro* как минимум 50% эпленерона, входящего в состав упомянутой композиции, в течение приблизительно 15 мин в среде, содержащей додецилсульфат натрия (SDS). В соот-

ветствии с более предпочтительным вариантом приблизительно 50% тонкоизмельченного эплеренона растворяется в течение приблизительно 20 мин, приблизительно 80% растворяется в течение приблизительно 45 мин и более чем приблизительно 90% растворяется в течение приблизительно 90 мин при использовании для анализа 0,1N раствора HCl. В соответствии с еще более предпочтительным вариантом приблизительно 50% тонкоизмельченного эплеренона растворяется в течение приблизительно 15 мин, приблизительно 80% растворяется в течение приблизительно 30 мин и приблизительно 90% или больше растворяется в течение приблизительно 45 мин.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения упомянутые фармацевтические композиции включают тонкоизмельченный эплеренон и один либо несколько носителей в пероральной стандартной дозированной форме, пригодной для одно- либо двухразового перорального введения в день и способной к высвобождению *in vitro* как минимум 50% эплеренона, входящего в состав упомянутой композиции, в течение приблизительно 15 мин в среде, содержащей додецилсульфат натрия (SDS). В соответствии с более предпочтительным вариантом приблизительно 50% тонкоизмельченного эплеренона растворяется в течение приблизительно 20 мин при использовании для анализа 0,1N раствора HCl. В соответствии с еще более предпочтительным вариантом приблизительно 50% тонкоизмельченного эплеренона растворяется в течение приблизительно 15 мин, приблизительно 80% растворяется в течение приблизительно 30 мин и приблизительно 90% или больше растворяется в течение приблизительно 45 мин. В соответствии с еще более предпочтительным вариантом упомянутые фармацевтические композиции включают эплеренон и один или несколько носителей, выбираемых из группы, включающей моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу, лаурилсульфат натрия, тальк и стеарат магния. Особое предпочтение отдается тому, чтобы различные компоненты упомянутой композиции присутствовали в количествах либо массовых долях, указанных ранее.

В соответствии с другим вариантом упомянутые фармацевтические композиции данного варианта осуществления настоящего изобретения включают от приблизительно 15 до приблизительно 35 мас.% тонкоизмельченного эплеренона; от приблизительно 48 до приблизительно 68 мас.% лактозы; от приблизительно 2 до приблизительно 22 мас.% микрокристаллической целлюлозы и от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мас.% кроскармеллозы натрия.

Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 0,1 до приблизительно 7 мас.% лаурилсульфата натрия; от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мас.% талька; от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мас.% стеарата магния и от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мас.% коллоидного диоксида кремния. Упомянутые композиции в соответствии с предпочтительным вариантом имеют форму стандартных дозированных капсул.

В соответствии с еще более предпочтительным вариантом упомянутые фармацевтические композиции данного варианта осуществления настоящего изобретения включают от приблизительно 20 до приблизительно 30 мас.% тонкоизмельченного эплеренона; от приблизительно 53 до приблизительно 63 мас.% лактозы; от приблизительно 6,5 до приблизительно 16,5 мас.% микрокристаллической целлюлозы и от приблизительно 0,5 до приблизительно 6 мас.% кроскармеллозы натрия.

Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 0,25 до приблизительно 4 мас.% лаурилсульфата натрия; от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мас.% талька и от приблизительно 0,25 до приблизительно 5 мас.% стеарата магния и от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 мас.% коллоидного диоксида кремния.

В соответствии с еще более предпочтительным вариантом упомянутые фармацевтические композиции данного варианта осуществления настоящего изобретения включают от приблизительно 23 до приблизительно 27 мас.% тонкоизмельченного эплеренона; от приблизительно 56 до приблизительно 60 мас.% моногидрата лактозы; от приблизительно 9,5 до приблизительно 13,5 мас.% микрокристаллической целлюлозы и от приблизительно 0,5 до приблизительно 3,5 мас.% кроскармеллозы натрия.

Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 0,25 до приблизительно 1,5 мас.% лаурилсульфата натрия; от приблизительно 1 до приблизительно 4 мас.% талька и от приблизительно 0,1 до приблизительно 1 мас.% стеарата магния и от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 мас.% коллоидного диоксида кремния.

В соответствии с еще более предпочтительным вариантом упомянутые фармацевтические композиции данного варианта осуществления настоящего изобретения, имеющие форму капсулы, включают приблизительно 25,0 мас.% тонкоизмельченного эплеренона; приблизительно 57,9 мас.% лактозы; приблизительно 11,3 мас.% микрокристаллической целлюлозы; приблизительно 2 мас.% кроскармеллозы натрия; приблизительно 0,5 мас.% лаурилсульфата натрия; приблизительно 2,5 мас.% талька; прибли-

зительно 0,3 мас.% стеарата магния и приблизительно 0,5 мас.% коллоидного диоксида кремния.

В соответствии с другим вариантом упомянутые фармацевтические композиции данного варианта осуществления настоящего изобретения включают от приблизительно 20 до приблизительно 110 мг тонкоизмельченного эплерена; от приблизительно 48 до приблизительно 242 мг лактозы и от приблизительно 2 до приблизительно 56 мг микрокристаллической целлюлозы.

Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 0,25 до приблизительно 18 мг кроскармеллозы натрия; от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 мг лаурилсульфата натрия; от приблизительно 0,5 до приблизительно 8 мг талька; от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 мг стеарата магния и от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 мг коллоидного диоксида кремния.

В соответствии с другим вариантом упомянутые фармацевтические композиции данного варианта осуществления настоящего изобретения включают от приблизительно 23 до приблизительно 27 мг тонкоизмельченного эплерена; от приблизительно 56 до приблизительно 60 мг лактозы; от приблизительно 9,5 до приблизительно 13,5 мг микрокристаллической целлюлозы и от приблизительно 0,5 до приблизительно 3,5 мг кроскармеллозы натрия.

Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 0,1 до приблизительно 1,5 мг лаурилсульфата натрия; от приблизительно 0,25 до приблизительно 4,5 мг талька; от приблизительно 0,1 до приблизительно 1,5 мг стеарата магния; и от приблизительно 0,1 до приблизительно 2,5 мас.% коллоидного диоксида кремния. Упомянутые композиции в соответствии с предпочтительным вариантом имеют форму стандартных дозированных капсул.

В соответствии с другим вариантом упомянутые фармацевтические композиции данного варианта осуществления настоящего изобретения включают от приблизительно 48 до приблизительно 52 мг тонкоизмельченного эплерена; от приблизительно 114 до приблизительно 118 мг лактозы; от приблизительно 21 до приблизительно 25 мг микрокристаллической целлюлозы и от приблизительно 2 до приблизительно 6 мг кроскармеллозы натрия. Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 1 до приблизительно 2,5 мг лаурилсульфата натрия; от приблизительно 2 до приблизительно 8 мг талька; от приблизительно 0,25 до приблизительно 1,5 мг стеарата магния; и от приблизительно 0,1 до приблизительно 3 мас.% коллоидного диоксида кремния. Упомянутые композиции в соответствии с предпочтительным вари-

антом имеют форму стандартных дозированных капсул.

В соответствии с другим вариантом упомянутые фармацевтические композиции данного варианта осуществления настоящего изобретения включают от приблизительно 98 до приблизительно 102 мг тонкоизмельченного эплерена; от приблизительно 229 до приблизительно 234 мг лактозы; от приблизительно 43 до приблизительно 48 мг микрокристаллической целлюлозы и от приблизительно 6 до приблизительно 10 мг кроскармеллозы натрия. Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 0,5 до приблизительно 4 мг лаурилсульфата натрия; от приблизительно 8 до приблизительно 12 мг талька; от приблизительно 0,5 до приблизительно 3 мг стеарата магния и от приблизительно 0,5 до приблизительно 4 мг коллоидного диоксида кремния. Упомянутые композиции в соответствии с предпочтительным вариантом имеют форму стандартных дозированных капсул.

Пероральные лекарственные формы с регулируемым высвобождением лекарственного вещества

Пероральная доставка упомянутых фармацевтических композиций, соответствующих настоящему изобретению, может включать лекарственные формы с регулируемым высвобождением лекарственного вещества, включая лекарственные формы с регулируемым высвобождением лекарственного вещества, хорошо известные в данной области, обеспечивающие пролонгированную либо длительную доставку упомянутого лекарственного средства в желудочно-кишечный тракт любыми количеством механизмов. Такие механизмы пролонгированного либо длительного высвобождения лекарственного вещества могут включать (однако ими не ограничиваться) чувствительное к pH высвобождение лекарственного вещества из стандартной дозированной формы, основанное на изменении pH тонкого отдела кишечника; медленное разрушение таблетки либо капсулы; задержку в желудке, основанную на физических свойствах лекарственной формы; биоадгезию стандартной дозированной формы к слизистой выстилке желудочно-кишечного тракта; либо ферментативное высвобождение эплерена из упомянутой стандартной дозированной формы. Предполагаемый эффект заключается в продлении периода времени, в течение которого эплерен доставляется к месту действия, посредством манипулирования упомянутой стандартной дозированной формой. Таким образом, лекарственные формы с энтеросолюбильным покрытием и лекарственные формы с регулируемым высвобождением лекарственного вещества и энтеросолюбильным покрытием оказываются в пределах объема настоящего изобретения.

Упомянутые композиции с регулируемым высвобождением лекарственного вещества включают тонкоизмельченный эплеренон в необходимом количестве, в соответствии с предпочтительным вариантом в диапазоне, который обсуждался ранее, т.е. в количестве от приблизительно 10 до приблизительно 1000 мг, в соответствии с более предпочтительным вариантом в количестве от приблизительно 20 до 400 мг, в соответствии с еще более предпочтительным вариантом в количестве от приблизительно 25 до 200 мг и в соответствии с еще более предпочтительным вариантом в количестве от приблизительно 25 до 150 мг. Предпочтительные композиции с регулируемым высвобождением лекарственного вещества имеют форму таблеток либо капсул, в частности, таблеток либо капсул, включающих тонкоизмельченный эплеренон в количестве 25, 100 либо 150 мг. Упомянутым композициям с регулируемым высвобождением лекарственного вещества может придаваться или может не придаваться разовая стандартная дозированная форма. Подобным композициям с регулируемым высвобождением лекарственного вещества, однако, в соответствии с предпочтительным вариантом придается стандартная дозированная пероральная форма. Таблетка либо капсула с контролируемым высвобождением лекарственного вещества для одноразового введения в течение дня, как правило, включает эплеренон в пределах от приблизительно 25 до приблизительно 150 мг.

Дозированная форма с регулируемым высвобождением лекарственного вещества согласно определению, приведенному в Фармакопее США XXII, включает дозированные формы с пролонгированным высвобождением лекарственного вещества, которые позволяют как минимум в 2 раза уменьшить частоту введения дозы по сравнению с лекарственным средством, представленным в виде традиционной дозированной лекарственной формы, и дозированные формы с замедленным высвобождением лекарственного вещества, которые выделяют упомянутое лекарственное вещество в другое время, а не сразу же после введения. Упомянутая композиция с регулируемым высвобождением лекарственного вещества может быть и, в соответствии с предпочтительным вариантом, представляет собой лекарственную форму с длительным высвобождением лекарственного вещества либо лекарственную форму с замедленным/модифицированным высвобождением лекарственного вещества.

Один из типов композиции с регулируемым высвобождением лекарственного вещества, например, обеспечивает регулируемое высвобождение лекарственного вещества посредством матричной таблетированной композиции. Подходящими материалами для образования матрицы являются воски (например, карнаубский воск, пчелиный воск, парафиновый воск,

церезин, шеллак, жирные кислоты и жирные спирты); масла, отвержденные масла или жиры (например, отвержденное рапсовое масло, касторовое масло, говяжий жир, пальмовое масло и соевое масло); полимеры (например, гидроксипропилцеллюлоза, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, метакрилаты (РММА (полиметилметакрилат) и карбомер); альгинаты; ксантановая смола; и другие носители, известные рядовым специалистам в данной области. К числу других подходящих матричных таблетированных материалов относятся (однако ими не ограничиваются) микрокристаллическая целлюлоза, порошковая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и этилцеллюлоза. Композиции с регулируемым высвобождением лекарственного вещества других типов могут обеспечивать регулируемое высвобождение лекарственного вещества благодаря использованию гранулятов, покрытых порошков, таблеток и т.п., посредством использования многослойности и/или использованием соответствующих покрытий. К другим композициям с регулируемым высвобождением лекарственного вещества относится осмотический насос (например, описанный в патенте GB 2207052, опубликованном 25 января 1989 г.) либо комбинации вышеприведенного.

К подходящим покровным материалам для использования при получении композиций с регулируемым высвобождением лекарственного вещества относятся, однако, ими не ограничиваются, любой фармацевтически приемлемый полимер, например, этилцеллюлоза, ацетобутират целлюлозы, ацетаты целлюлозы, полиметакрилаты, включающие группы четвертичного аммония, или другие фармацевтически приемлемые полимеры, полиэтиленгликоль, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон и поливиниловый спирт; мономерные материалы, например, сахара, включая лактозу, сахарозу, фруктозу и маннит; соли, включая хлорид натрия, хлорид калия и производные; органические кислоты, включая фумаровую кислоту, янтарную кислоту, молочную кислоту и винную кислоту, а также их смеси; энтеросольюбильные полимеры, включая поливинилацетатфталат, ацетатфталат целлюлозы, ацетотримеллитат целлюлозы, шеллак, зеин и полиметакрилаты, включающие карбоксильные группы. Эти полимеры могут использоваться как растворы либо латексы. Могут использоваться другие барьеры, например, воски.

Упомянутая покровная композиция может пластифицироваться в соответствии со свойствами покровной смеси, например, температурой стеклования основного компонента либо смеси компонентов, либо растворителя, использованного для нанесения упомянутых покровных композиций. Подходящие пластификаторы могут добавляться в количестве от приблизительно

0 до приблизительно 50% от массы упомянутой покровной композиции. К числу таких пластификаторов относится, например, группа, включающая диэтилфталат, цитратные эфиры, полиэтиленгликоль, глицерин, ацетилованные глицериды и касторовое масло.

Таблетки либо капсулы, включающие тонкоизмельченный эплеренон, могут покрываться непосредственно с получением дозы с регулируемым высвобождением лекарственного вещества, либо могут включать множество покрытых каркасов, содержащих эплеренон. Упомянутый термин "каркас", использованный в данном описании, обозначает элемент композиции, включающий эплеренон и различные носители. Каждый каркас может включать количество тонкоизмельченного эплеренона в пределах от приблизительно 0,1 до 95 мас.%, в соответствии с предпочтительным вариантом от приблизительно 10 до 80 мас.% от общей массы каркаса. Диаметр упомянутого каркаса, как правило, может составлять от 200 до 1700 мкм. Гранула представляет собой покрытый каркас с покрытием, представляющим собой любое подходящее покрытие.

Упомянутые композиции с регулируемым высвобождением лекарственного вещества могут быть получены посредством гранулирования отверждением капелек распыленных расплавленных солей, распылительной сушкой, нанесением покрытия в дражировочном котле, гранулированием из расплава, гранулированием, нанесением покрытия с помощью вурстера, нанесением покрытия путем разбрызгивания по касательной, нанесением покрытия путем разбрызгивания верхним соплом, таблетированием, экструдированием, коацервацией и т.п. Размер частиц регулируемо высвобождаемых компонентов, кроме тонкоизмельченного эплеренона, в упомянутой стандартной дозированной форме зависит от использованной технологии. Размеры частиц в случае порошковых технологий (смеси, распылительная сушка, дисперсии и т.п.) могут колебаться в пределах от субмикронных размеров до 500 мкм; в случае покровных технологий (нанесение покрытия с помощью вурстера, нанесение покрытия разбрызгиванием верхним соплом, нанесение покрытия разбрызгиванием нижним соплом, распылительная сушка, экструзия, многослойность и т.п.) они могут колебаться в пределах от 5 до 1700 мкм; в случае технологий таблетирования они могут колебаться в пределах от 1 до 20 мм. В последующем упомянутые лекарственные формы с регулируемым высвобождением лекарственного вещества объединяются в разовую стандартную дозированную форму таким образом, что количество эплеренона в упомянутой композиции, соответствующей настоящему изобретению, обеспечивает необходимую дозу. Могут быть использованы стандартные процедуры нанесения покры-

тий, например, описанные в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 издание (1990).

Упомянутые композиции могут включать тонкоизмельченный эплеренон в форме с немедленным высвобождением в сочетании с тонкоизмельченным эплереноном в форме с регулируемым высвобождением. Упомянутая форма с немедленным высвобождением таких композиций может включать количество тонкоизмельченного эплеренона, составляющее от приблизительно 0,5 до приблизительно 90% от общего количества эплеренона упомянутой композиции, с упомянутой формой с регулируемым высвобождением, содержащей остальное количество тонкоизмельченного эплеренона. В результате этого конечная композиция обеспечивает количество тонкоизмельченного эплеренона для немедленного выделения после введения и дополнительное количество тонкоизмельченного эплеренона для регулируемого высвобождения.

Представленный далее неограничивающий пример иллюстрирует использование компонентов, перечисленных ранее, для получения композиции в соответствии с настоящим изобретением.

В тех случаях, когда упомянутая композиция, соответствующая настоящему изобретению, имеет форму гранулированного продукта, упомянутые гранулы могут быть представлены в виде саше, капсулы либо таблетки. В неограничивающем примере, представленном далее, приведено описание гранул (частиц размером от 200 до 1700 мкм) в капсуле. Все упомянутые диапазоны представляют собой массовые проценты.

Многочисленные элементы, содержащие тонкоизмельченный эплеренон, либо каркасы, получают посредством экструдирования/сфероидизации или же посредством нанесения слоя эплеренона (или смеси эплеренона с другими носителями) на инертные носители с помощью различных способов. Сами каркасы могут быть с немедленным высвобождением лекарственного вещества либо с регулируемым высвобождением лекарственного вещества, в зависимости от материалов и способов получения. Упомянутые каркасы могут содержать тонкоизмельченное лекарственное вещество в необходимом количестве в соответствии с конкретной дозой эплеренона, необходимым размером, необходимой формой представления и последующими процессами (нанесения покрытия и т.п.). Упомянутые каркасы могут включать тонкоизмельченный эплеренон в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 100%, в зависимости от требуемой дозы, активности, способа изготовления и других свойств.

Экструдированный каркас, как правило, включает тонкоизмельченный эплеренон и, например, разбавитель/дезинтегратор, такой как микрористаллическая целлюлоза (в пределах

от приблизительно 0,5 до приблизительно 99,9%), связывающее вещество, такое как гидроксипропилцеллюлоза (в пределах от приблизительно 0,5 до приблизительно 50%); наполнитель, такой как лактоза (в пределах от приблизительно 0,5 до приблизительно 90%) и другие носители. Упомянутый экструдированный каркас может, в случае необходимости, содержать лишь лекарственное средство и связывающее вещество.

Экструдированный каркас со свойствами регулируемого высвобождения лекарственного вещества, как правило, включает тонкоизмельченный эплеренон и полимер, способствующий набуханию/полимер-гелеобразователю, такой как гидроксипропилцеллюлоза (в пределах от приблизительно 0,5 до приблизительно 50%), либо гидрофобный материал, такой как цетиловый спирт (в пределах от приблизительно 10 до приблизительно 90%). Покрытый каркас может включать тонкоизмельченный эплеренон и инертный носитель, например, сахарные шарики (в пределах от приблизительно 10 до приблизительно 90%) со связывающим веществом (в пределах от приблизительно 0,1 до приблизительно 50%). Упомянутый каркас может включать разбавители, увлажняющие компоненты и другие добавки. Упомянутое связывающее вещество может подбираться таким образом, чтобы обеспечивать немедленное высвобождение лекарственного вещества (такое как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и т.п.), регулируемое высвобождение лекарственного вещества (такое как этилцеллюлоза, ацетобутират целлюлозы и т.п.) либо замедленное/модифицированное высвобождение лекарственного вещества (например, энтеросолюбильные связывающие материалы, такие как фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетат и т.п.).

Частью готовой стандартной дозированной формы могут быть каркасы с немедленным высвобождением лекарственного вещества, полученные с помощью вышеописанных способов. В соответствии с альтернативным вариантом упомянутые каркасы с немедленным высвобождением лекарственного вещества могут покрываться быстрорастворяющимся либо растворяющимся покрытием в эстетических целях, в целях манипулирования либо по соображениям стойкости. Подходящими материалами являются поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль и полиметакрилаты, включающие свободные аминогруппы. Такие материалы могут включать пластификаторы, антиадгезивы и/или разбавители. Общепринято, что добавление покровного материала массой, составляющей приблизительно 3% от массы каркаса, обеспечивает непрерывное покрытие для этого гранулометрического диапазона.

Часть дозы с регулируемым высвобождением лекарственного вещества может обеспечиваться каркасом с регулируемым высвобождением, как описано ранее, каркасом с регулируемым высвобождением, которое дополнительно модифицируется нанесением покровного слоя, либо каркасом с немедленным высвобождением, которое модифицируется нанесением покровного слоя.

Типичная покровная композиция для получения компонента с регулируемым высвобождением лекарственного вещества может включать нерастворимый матричный полимер в количестве от приблизительно 15 до приблизительно 85% от массы упомянутой покровной композиции и водорастворимый материал в количестве от приблизительно 15 до приблизительно 85% от массы упомянутой покровной композиции. Факультативно может использоваться либо включаться энтеросолюбильный полимер в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 100% от массы упомянутой покровной композиции. Подходящие нерастворимые матричные полимеры включают этилцеллюлозу, ацетобутират целлюлозы, ацетаты целлюлозы и полиметакрилаты, содержащие группы четвертичного аммония, или другие фармацевтически приемлемые полимеры. Подходящие водорастворимые материалы включают полимеры, например, полиэтиленгликоль, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт; мономерные материалы, такие как сахара (например, лактозу, сахарозу, фруктозу, маннит и т.п.); соли (например, хлорид натрия, хлорид калия и т.п.); органические кислоты (например, фумаровую кислоту, янтарную кислоту, молочную кислоту, винную кислоту и т.п.) и их смеси. Подходящие энтеросолюбильные полимеры включают ацетосукцинатгидроксипропилметилцеллюлозу (HPMCAS), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), поливинилацетат, ацетат целлюлозы, ацетотримеллитат целлюлозы, шеллак, зеин, полиметакрилаты, содержащие карбоксильные группы, и т.п.

Упомянутая покровная композиция может пластифицироваться в соответствии со свойствами покровной смеси, такими как температура стеклования основного компонента либо смеси компонентов, либо растворителя, использованного для нанесения упомянутых покровных композиций. Подходящие пластификаторы могут добавляться в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 50% от массы упомянутой покровной композиции. Подобные пластификаторы могут выбираться, например, из группы, включающей диэтилфталат, цитратные эфиры, полиэтиленгликоль, глицерин, ацетилованные глицериды, ацетилованные цитратные эфиры, дибутилсебацат, касторовое масло и т.п.

Упомянутая покровная композиция может включать наполнитель. Упомянутый наполнитель может составлять от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мас.%, исходя из общей массы упомянутой покровной композиции. Наполнителем может быть нерастворимый материал, например, диоксид кремния, диоксид титана, тальк, каолин, оксид алюминия, крахмал, порошковая целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, полакрилин калия и т.п.

Упомянутая покровная композиция может наноситься как раствор либо латекс в органических растворителях, водных растворителях либо их смесях. В случае нанесения растворов, растворитель присутствует в количестве от приблизительно 25 до приблизительно 99%, в соответствии с предпочтительным вариантом от приблизительно 85 до приблизительно 97 мас.%, исходя из общей массы растворенных твердых веществ. Подходящими растворителями являются вода, низший спирт, низшие хлорированные углеводороды, кетоны либо их смеси. В случае нанесения латексов, растворитель присутствует в количестве от приблизительно 25 до приблизительно 97%, в соответствии с предпочтительным вариантом от приблизительно 60 до приблизительно 97 мас.%, исходя из общего количества полимерного материала в упомянутом латексе. Упомянутым растворителем может быть, главным образом, вода.

Подходящая таблетированная лекарственная форма может включать тонкоизмельченный эплеренон вместе с полимером, способствующим набуханию/полимером-гелеобразователем, таким как L-гидроксипропилцеллюлоза, смешанная с наполнителем, таким как микрокристаллическая целлюлоза. Таблетированный носитель может подвергаться обработке (например, распылительной сушке) перед прессованием. Матричные таблетки этого типа часто демонстрируют ускоренное начальное высвобождение лекарственного вещества до набухания и желатинирования упомянутых полимеров, следствием чего является регулируемое высвобождение остатка лекарственного вещества.

Количество немедленно высвобожденного лекарственного вещества и продолжительность регулируемого высвобождения могут изменяться посредством изменения количества использованных носителей. Если составляющая немедленного высвобождения недостаточно велика, определенное количество тонкоизмельченного эплеренона может включаться в быстрорастворимый наружный покровный слой полимеров, таких как полиэтиленгликоль либо гидроксипропилметилцеллюлоза.

Типичная матричная таблетка может включать полимер, способствующий набуханию/полимер-гелеобразователь в количестве от приблизительно 5 до приблизительно 70 мас.%, исходя из общей массы таблетки, и разбавитель в количестве от приблизительно 15 до прибли-

зительно 90 мас.%, исходя из общей массы таблетки. Дополнительные разбавители могут включаться в количествах от приблизительно 0,1 до приблизительно 65 мас.%, исходя из общей массы таблетки. Это могут быть растворимые материалы, такие как лактоза, маннит, сорбит и т.п., либо нерастворимые материалы, такие как трехосновный фосфат кальция, порошковая целлюлоза или любой из разнообразных крахмалов (кукурузный, пшеничный, картофельный и т.п.).

В дополнение к этому, упомянутые таблетки могут включать смазывающее вещество в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 8 мас.%, исходя из общей массы таблетки. Смазывающие вещества могут выбираться из группы, включающей стеараты металлов, стеариновую кислоту, гидрогенизированные масла, например, соевое масло либо касторовое масло, стеарилфурнат натрия, политетрафторэтилен, тальк и т.п.

На упомянутые таблетки может наноситься покрытие в эстетических целях, в целях манипулирования либо по соображениям стойкости или же для увеличения количества немедленно высвобождаемой доли эплеренона. В последнем упомянутом случае, тонкоизмельченный эплеренон растворяется либо суспендируется в покровном растворе, либо наносится пульверизацией на таблетки до тех пор, пока не будет добавлено необходимое количество эплеренона. К числу подходящих покровных материалов относятся полиэтиленгликоль, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, сахар, воски либо их смеси.

Упомянутый покровный материал может добавляться до любой необходимой толщины, однако типичным является увеличение массы в пределах от приблизительно 1 до приблизительно 20%, в соответствии с предпочтительным вариантом от приблизительно 2 до приблизительно 10% и в соответствии с более предпочтительным вариантом от приблизительно 2 до приблизительно 5%. Упомянутое покрытие может пластифицироваться. Пластификатор может присутствовать в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 мас.%, исходя из общей массы покровного материала. Примерами пластификаторов являются диэтилфталат, цитратные эфиры, ацелированные цитратные эфиры, полиэтиленгликоль, глицерин, дибутилсебакат, ацелированные моноглицериды, касторовое масло и т.п.

Упомянутая покровная композиция может включать антиадгезив, например, тальк, каолин, диоксид титана, диоксид кремния, оксид алюминия, крахмал, полакрилин калия, микрокристаллическую целлюлозу и т.п.

Упомянутые покровные материалы могут наноситься на частицы эплеренона, обработанные частицы эплеренона (например, каркасы,

гранулы), готовые таблетки или готовые капсулы.

Упомянутая покровная композиция может также включать наполнитель. Упомянутый наполнитель может составлять от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мас.%, исходя из общей массы упомянутой покровной композиции и может представлять собой нерастворимый материал, например, диоксид кремния, диоксид титана, тальк, каолин, оксид алюминия, крахмал, порошковую целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, полакриллин калия. Упомянутая покровная композиция может включать другие ингредиенты, такие как окрашивающие вещества и воски.

Упомянутое покрытие может наноситься как раствор либо суспензия из водных или органических растворителей с использованием концентраций растворов и оборудования, знакомых специалистам в данной области. Упомянутая покровная композиция может наноситься как раствор либо латекс в органических растворителях, водных растворителях либо их смесях. В случае нанесения растворов растворитель присутствует в количестве от приблизительно 25 до приблизительно 99%, в соответствии с предпочтительным вариантом от приблизительно 85 до приблизительно 97 мас.%, исходя из общей массы растворенных твердых веществ. Подходящими растворителями являются вода, низшие спирты, такие как этанол и изопропанол, низшие хлорированные углеводороды, такие как хлороформ и дихлорметан, кетоны, такие как ацетон и метилэтилкетон, либо их смеси. В случае нанесения латексов, растворитель присутствует в количестве от приблизительно 25 до приблизительно 97%, в соответствии с предпочтительным вариантом от приблизительно 60 до приблизительно 97 мас.%, исходя из общего количества полимерного материала в упомянутом латексе. Упомянутым растворителем может быть главным образом вода.

В соответствии с альтернативным вариантом составляющая таблетки с регулируемым высвобождением лекарственного вещества может предоставляться в форме гранул с регулируемым высвобождением и упомянутая составляющая с немедленным высвобождением может включаться в тело таблетки. Такая таблетка распадается с высвобождением лекарственного средства немедленного высвобождения и гранул с регулируемым высвобождением лекарственного вещества. Гранулы могут присутствовать в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 60%, в соответствии с предпочтительным вариантом от приблизительно 5 до приблизительно 50% и в соответствии с более предпочтительным вариантом от приблизительно 5 до приблизительно 40% от массы таблетки. Подходящими матричными материалами для таблеток подобного типа являются микрокристаллическая целлюлоза, крахмалы и т.п.

Лекарственная форма с немедленным высвобождением тонкоизмельченного эплеренона может присутствовать в виде быстрорастворимой стандартной дозированной формы. Лекарственная форма с немедленным высвобождением может быть представлена в виде твердого вещества либо молекулярной дисперсии активного действующего вещества в полимерной матрице. Упомянутая полимерная матрица может выбираться из числа биологически приемлемых полимеров, таких как простой эфир целлюлозы или сложный эфир целлюлозы, например, ацетобутирата целлюлозы и т.п. Упомянутой лекарственной формой с немедленным высвобождением лекарственного вещества могут быть просто частицы эплеренона, осажденные на каркасе, включающем эплеренон.

Упомянутая композиция, соответствующая настоящему изобретению, будь то таблетка либо подобная форма, может включать два вида тонкоизмельченного эплеренона как отдельные компоненты, например, в многослойной таблетке, в которой один или несколько слоев включают тонкоизмельченный эплеренон в форме с регулируемым высвобождением. В соответствии с альтернативным вариантом упомянутая композиция, соответствующая настоящему изобретению, может быть в форме таблетки, в которой форма с непосредственным высвобождением присутствует в оболочке, в то время как форма с регулируемым высвобождением образует каркас. В соответствии с альтернативным вариантом две упомянутые формы тонкоизмельченного эплеренона могут быть диспергированы во всем объеме таблетки.

Упомянутая композиция, соответствующая настоящему изобретению, может быть получена посредством изготовления каркаса, содержащего составляющую с регулируемым высвобождением тонкоизмельченного эплеренона, покрытую энтеросолюбильным покрытием либо покрытием с замедленным высвобождением лекарственного вещества. Упомянутый каркас может быть в форме шариков, спрессованных в таблетку. Упомянутый каркас с покрытием в последующем может прессоваться в таблетки вместе со смесью порошков, включающей дополнительное количество эплеренона, либо засыпаться в сочетании с эплереноном без покрытия в оболочку в виде капсулы. Как результат, готовая композиция обеспечивает количество эплеренона для немедленного высвобождения после введения и дополнительное количество эплеренона для регулируемого высвобождения.

Форма тонкоизмельченного эплеренона с регулируемым высвобождением является такой, которая обеспечивает длительное выделение эплеренона. В соответствии с предпочтительным вариантом упомянутая форма с регулируемым или длительным высвобождением лекарственного вещества обеспечивает терапевтический эффект в течение периода времени, пре-

вышающего приблизительно 12 ч, причем особое преимущество отдается периоду длительного терапевтического эффекта от 12 до 24 ч.

Упомянутая форма с регулируемым высвобождением лекарственного вещества может представлять собой шарики либо гранулы тонкоизмельченного эплеренона с покрытием. Упомянутый покрытый тонкоизмельченный эплеренон может сочетаться с тонкоизмельченным эплереноном без покрытия либо с очень тонким покрытием с образованием композиции с регулируемым высвобождением лекарственного вещества, соответствующей настоящему изобретению. Упомянутый термин "очень тонкое покрытие", использованный в настоящем описании, обозначает быстро распадающееся покрытие, наносимое в эстетических целях, в целях манипулирования либо по соображениям стойкости. В последующем весь упомянутый материал может засыпаться в капсулы либо ему может придаваться форма таблеток. Тонкоизмельченный эплеренон может также заключаться в желатиновую микрокапсулу с получением формы с регулируемым высвобождением лекарственного вещества.

Упомянутым покровным либо матричным материалом может быть любой подходящий материал. Упомянутым покровным либо матричным материалом может быть полимер либо воск. Воск может отбираться из числа любых подходящих восков либо воскоподобных материалов, включающих натуральное масло и жир, а также отвержденные масла, такие как (отвержденное рапсовое масло, отвержденное касторовое масло, отвержденный говяжий жир, пальмовые масла и т.п.; воски, такие как карнаубский воск, пчелиный воск, парафиновый воск, церезин, шеллак или жирную кислоту.

Дополнительные лекарственные формы с регулируемым высвобождением лекарственного вещества могут быть получены посредством соответствующей модификации лекарственных форм и способов, раскрытых, например, в патенте США № 5,190,765, выданном на имя Джао (Jao) и др.; патенте США № 5,160,744, выданном на имя Джао (Jao) и др.; патенте США № 5,082,668, выданном на имя Вонг (Wong) и др.; патенте США № 4,847,093, выданном на имя Аер (Ayer) и др.; европатенте EP 284039 A2, опубликованном 28 сентября 1988 г.; европатенте EP 238189 A1, опубликованном 23 сентября 1987 г.; заявке WO 94/27582, опубликованной 8 декабря 1994 г.; заявке WO 92/13547, опубликованной 20 августа 1992 г.; и заявке WO 92/00729, опубликованной 23 января 1992 г., которые включены в настоящее описание как ссылки.

В соответствии с одним из вариантов осуществления настоящего изобретения упомянутая фармацевтическая композиция представляет собой пероральную стандартную дозированную лекарственную форму с регулируемым высво-

бодением лекарственного вещества, в соответствии с предпочтительным вариантом таблетку либо капсулу, где высвобождение эплеренона регулируется посредством использования гидрофильной матрицы, которая высвобождает тонкоизмельченный эплеренон с относительно постоянной скоростью в течение периода времени, составляющего несколько часов. Эта гидрофильная матрица может быть получена, например, путем включения гидроксипропилметилцеллюлозы в упомянутую лекарственную форму в сочетании с другими носителями. Необходимое количество гидроксипропилметилцеллюлозы зависит от необходимой скорости высвобождения лекарственного вещества. В примерах, представленных далее, приведено описание иллюстративных композиций, имеющих различные *in vitro* скорости растворения.

В случае типичной лекарственной формы гидроксипропилметилцеллюлоза смешивается с тонкоизмельченным эплереноном и другими носителями, после чего подвергается мокрому гранулированию в грануляторе с большими сдвиговыми усилиями, высушивается в сушилке с кипящим слоем, перемешивается и прессуется с получением таблетированной стандартной дозированной лекарственной формы. В случае, когда гидроксипропилметилцеллюлоза включается в гидрофильную матрицу для получения стандартной дозированной лекарственной формы с регулируемым высвобождением лекарственного вещества, упомянутая гидроксипропилметилцеллюлоза в соответствии с предпочтительным вариантом представляет собой высокомолекулярную (либо высоковязкую) гидроксипропилметилцеллюлозу. Упомянутый термин "высокомолекулярная (или высоковязкая) гидроксипропилметилцеллюлоза" обозначает гидроксипропилметилцеллюлозы, имеющие 2% вязкость (т.е. вязкость 2% раствора гидроксипропилметилцеллюлозы в воде при температуре 20°C) в диапазоне от приблизительно 3500 до приблизительно 5600 сП.

В случае, когда таблетка подвергается воздействию водной среды, например, в желудочно-кишечном тракте, ее поверхность увлажняется и полимер начинает частично гидратироваться с образованием наружного слоя геля. Упомянутый наружный слой геля полностью гидратируется и начинает распадаться в водной текучей среде. Вода продолжает проникать в направлении каркаса таблетки, вызывая образование еще одного слоя геля под наружным растворяющимся слоем геля. Эти последовательные концентрические слои геля обеспечивают длительное однородное высвобождение эплеренона вследствие диффузии из упомянутого слоя и выделения в результате разрушения таблетки.

В общем, повышение концентрации полимера в матрице увеличивает вязкость геля, образуемого на поверхности таблетки, и обуславливает уменьшение диффузии и выделения эп-

леренона. Содержание высокомолекулярной гидроксипропилметилцеллюлозы в типичных лекарственных формах с двухчасовым регулируемым высвобождением лекарственного вещества (т.е. лекарственные формы выделяют около 50% эплеренона *in vitro* в течение двухчасового периода времени после приема внутрь) составляет от приблизительно 2 до приблизительно 20%, в соответствии с предпочтительным вариантом от приблизительно 3 до приблизительно 17% и в соответствии с более предпочтительным вариантом от приблизительно 4 до приблизительно 14% от массы композиции. Содержание высокомолекулярной гидроксипропилметилцеллюлозы в типичных лекарственных формах с четырехчасовым регулируемым высвобождением лекарственного вещества (т.е. лекарственные формы выделяют около 50% эплеренона *in vitro* в течение четырехчасового периода времени после приема внутрь) составляет от приблизительно 5 до приблизительно 45%, в соответствии с предпочтительным вариантом от приблизительно 7 до приблизительно 35% и в соответствии с более предпочтительным вариантом от приблизительно 8 до приблизительно 28% от массы композиции. Содержание высокомолекулярной гидроксипропилметилцеллюлозы в типичных лекарственных формах с шестичасовым регулируемым высвобождением лекарственного вещества (т.е. лекарственные формы выделяют около 50% эплеренона *in vitro* в течение шестичасового периода времени после приема внутрь) составляет от приблизительно 10 до приблизительно 45%, в соответствии с предпочтительным вариантом от приблизительно 12 до приблизительно 35% и в соответствии с более предпочтительным вариантом от приблизительно 14 до приблизительно 35% от массы композиции.

Изменения размера и формы таблетки могут повлиять на соотношение площади ее поверхности к объему и, следовательно, на кинетику высвобождения лекарственного средства из гидрофильной матрицы упомянутой таблетки. В общем, было установлено, что высвобождение тонкоизмельченного эплеренона из упомянутых фармацевтических композиций, соответствующих настоящему изобретению, усиливается в том случае, когда размер таблетки уменьшается и/или круглая форма таблетки изменяется на колпачкообразную. Было установлено также, что гранулометрический состав полимера оказывает влияние на скорость высвобождения тонкоизмельченного эплеренона из таблетки. Полагают, что при уменьшении размера частиц полимера, этот полимер на поверхности таблетки гидратируется быстрее, следствием чего является замедление высвобождения лекарственного вещества. Кроме того, поскольку покрытие таблетки может изменять кинетику высвобождения эплеренона, в случае таблеток с покрытием необходимо принимать во внимание

влияние покрытия на высвобождение лекарственного вещества. Результаты испытаний таблеток с регулируемым высвобождением лекарственного вещества, соответствующих настоящему изобретению, показали, что выделение эплеренона из таблетки, по существу, не зависит от силы сжатия таблетки в пределах сил сжатия от приблизительно 10 до приблизительно 40 кН.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции включают от приблизительно 24 до приблизительно 35 мас.% тонкоизмельченного эплеренона; от приблизительно 25 до приблизительно 45 мас.% моногидрата лактозы; от приблизительно 10 до приблизительно 25 мас.% микрокристаллической целлюлозы; и от приблизительно 5 до приблизительно 50 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы.

Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 0,1 до приблизительно 2 мас.% талька и/или от приблизительно 0,25 до приблизительно 0,75 мас.% стеарата магния.

В соответствии с более предпочтительным вариантом упомянутые фармацевтические композиции, соответствующие этому варианту осуществления настоящего изобретения, включают от приблизительно 25 до приблизительно 35 мас.% тонкоизмельченного эплеренона; от приблизительно 35 до приблизительно 45 мас.% лактозы; от приблизительно 14,5 до приблизительно 24,5 мас.% микрокристаллической целлюлозы; от приблизительно 1 до приблизительно 11 мас.% высокомолекулярной гидроксипропилметилцеллюлозы; и от приблизительно 0,5 до приблизительно 8 мас.% низкомолекулярной гидроксипропилметилцеллюлозы. Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 0,1 до приблизительно 6 мас.% талька и от приблизительно 0,1 до приблизительно 5,5 мас.% стеарата магния.

В соответствии с одним из вариантов осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции являются композициями с регулируемым высвобождением лекарственного вещества и включают от приблизительно 20 до приблизительно 40 мас.% тонкоизмельченного эплеренона; от приблизительно 30 до приблизительно 50 мас.% лактозы; от приблизительно 9,5 до приблизительно 29,5 мас.% микрокристаллической целлюлозы; от приблизительно 1 до приблизительно 16 мас.% высокомолекулярной гидроксипропилметилцеллюлозы и от приблизительно 0,5 до приблизительно 13 мас.% низкомолекулярной гидроксипропилметилцеллюлозы.

Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мас.% талька и от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мас.% стеарата магния. В соот-

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции являются композициями с регулируемым высвобождением лекарственного вещества и включают от приблизительно 20 до приблизительно 40 мас.% тонкоизмельченного эплеренона; от приблизительно 20,5 до приблизительно 40,5 мас.% лактозы; от приблизительно 5 до приблизительно 25 мас.% микрокристаллической целлюлозы; от приблизительно 10 до приблизительно 30 мас.% высокомолекулярной гидроксипропилметилцеллюлозы и от приблизительно 0,5 до приблизительно 13 мас.% низкомолекулярной гидроксипропилметилцеллюлозы.

Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мас.% талька и от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мас.% стеарата магния. В соответствии с предпочтительным вариантом низкомолекулярная гидроксипропилметилцеллюлоза имеет вязкость от приблизительно 2 до приблизительно 8 сП, в соответствии с более предпочтительным вариантом от приблизительно 2 до приблизительно 6 сП, в то время как 2% вязкость высокомолекулярной гидроксипропилметилцеллюлозы составляет от приблизительно 3500 до приблизительно 5600 сП, как тоже обсуждалось ранее. Упомянутые композиции в соответствии с предпочтительным вариантом имеют форму стандартных дозированных таблеток.

В соответствии с более предпочтительным вариантом упомянутые фармацевтические композиции, соответствующие этому варианту осуществления настоящего изобретения, включают от приблизительно 28 до приблизительно 32 мас.% тонкоизмельченного эплеренона; от приблизительно 28,5 до приблизительно 32,5 мас.% лактозы; от приблизительно 13 до приблизительно 17 мас.% микрокристаллической целлюлозы; от приблизительно 18 до приблизительно 22 мас.% высокомолекулярной гидроксипропилметилцеллюлозы и от приблизительно 2 до приблизительно 5 мас.% низкомолекулярной гидроксипропилметилцеллюлозы. Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 0,1 до приблизительно 3 мас.% талька и от приблизительно 0,1 до приблизительно 2,5 мас.% стеарата магния.

В соответствии с другим вариантом фармацевтические композиции, соответствующие этому варианту осуществления настоящего изобретения, включают от приблизительно 25 до приблизительно 150 мг тонкоизмельченного эплеренона; от приблизительно 12,5 до приблизительно 190 мг лактозы; от приблизительно 2 до приблизительно 100 мг микрокристаллической целлюлозы; от приблизительно 10 до приблизительно 80 мг высокомолекулярной гидро-

ксипропилметилцеллюлозы и от приблизительно 1 до приблизительно 25 мг низкомолекулярной гидроксипропилметилцеллюлозы.

Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 мг талька и от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг стеарата магния. В соответствии с предпочтительным вариантом низкомолекулярная гидроксипропилметилцеллюлоза имеет вязкость от приблизительно 2 до приблизительно 8 сП, в соответствии с более предпочтительным вариантом от приблизительно 2 до приблизительно 6 сП, в то время как 2% вязкость высокомолекулярной гидроксипропилметилцеллюлозы составляет от приблизительно 3500 до приблизительно 5600 сП, как тоже обсуждалось ранее.

В соответствии с другим вариантом фармацевтические композиции, соответствующие этому варианту осуществления настоящего изобретения, включают от приблизительно 95 до приблизительно 105 мг тонкоизмельченного эплеренона; от приблизительно 128 до приблизительно 139 мг лактозы; от приблизительно 60 до приблизительно 70 мг микрокристаллической целлюлозы; от приблизительно 10 до приблизительно 25 мг высокомолекулярной гидроксипропилметилцеллюлозы и от приблизительно 5 до приблизительно 15 мг низкомолекулярной гидроксипропилметилцеллюлозы.

Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 0,5 до приблизительно 8 мг талька и от приблизительно 0,1 до приблизительно 7 мг стеарата магния. В соответствии с предпочтительным вариантом эти композиции имеют форму стандартных дозированных таблеток.

В соответствии с более предпочтительным вариантом упомянутые фармацевтические композиции, соответствующие этому варианту осуществления настоящего изобретения, включают от приблизительно 98 до приблизительно 102 мг тонкоизмельченного эплеренона; от приблизительно 131 до приблизительно 136 мг лактозы; от приблизительно 63 до приблизительно 67 мг микрокристаллической целлюлозы; от приблизительно 18 до приблизительно 22 мг высокомолекулярной гидроксипропилметилцеллюлозы и от приблизительно 8 до приблизительно 12 мг низкомолекулярной гидроксипропилметилцеллюлозы. Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 2 до приблизительно 5 мг талька и от приблизительно 0,5 до приблизительно 3 мас.% стеарата магния.

В соответствии с другим вариантом фармацевтические композиции, соответствующие этому варианту осуществления настоящего изобретения, включают от приблизительно 45 до приблизительно 55 мг тонкоизмельченного эп-

зительно 5 до приблизительно 15 мг низкомолекулярной гидроксипропилметилцеллюлозы.

Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 0,5 до приблизительно 8 мг талька и от приблизительно 0,1 до приблизительно 7 мг стеарата магния. В соответствии с предпочтительным вариантом эти композиции имеют форму стандартных дозированных таблеток.

В соответствии с более предпочтительным вариантом упомянутые фармацевтические композиции, соответствующие этому варианту осуществления настоящего изобретения, включают от приблизительно 98 до приблизительно 102 мг тонкоизмельченного эплеренона; от приблизительно 99,5 до приблизительно 103,5 мг лактозы; от приблизительно 48 до приблизительно 52 мг микрокристаллической целлюлозы; от приблизительно 64,5 до приблизительно 68,5 мг высокомолекулярной гидроксипропилметилцеллюлозы; и от приблизительно 8 до приблизительно 12 мг низкомолекулярной гидроксипропилметилцеллюлозы. Эти фармацевтические композиции факультативно могут дополнительно включать от приблизительно 2 до приблизительно 5 мг талька и от приблизительно 0,5 до приблизительно 3 мас.% стеарата магния.

В соответствии с другим вариантом фармацевтические композиции, соответствующие этому варианту осуществления настоящего изобретения, включают лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, тальк и стеарат магния.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения упомянутые фармацевтические композиции высвобождают *in vitro* как минимум около 50% эплеренона, входящего в состав упомянутой композиции, в течение как минимум приблизительно 1,5 ч, в соответствии с предпочтительным вариантом в течение как минимум приблизительно 1,75 ч и в соответствии с более предпочтительным вариантом в течение приблизительно 2 ч.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения упомянутые фармацевтические композиции высвобождают *in vitro* как минимум около 50% эплеренона, входящего в состав упомянутой композиции, в течение как минимум приблизительно 3,5 ч, в соответствии с предпочтительным вариантом в течение как минимум приблизительно 3,75 ч и в соответствии с более предпочтительным вариантом в течение приблизительно 4 ч.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения упомянутые фармацевтические композиции высвобождают *in vitro* как минимум около 50% эплеренона, входящего в состав упомянутой композиции, в течение как минимум приблизительно 5,5 ч, в соответствии с предпочтительным вариан-

том в течение как минимум приблизительно 5,75 ч и в соответствии с более предпочтительным вариантом в течение приблизительно 6 ч.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения упомянутые фармацевтические композиции включают тонкоизмельченный эплеренон и один или несколько носителей, имеют пероральную стандартную дозированную форму, пригодную для одноразового либо двухразового перорального введения в день, и высвобождают *in vitro* приблизительно 50% или более эплеренона, входящего в состав упомянутой композиции, в течение как минимум приблизительно 1,5 ч после приема упомянутой композиции внутрь. В соответствии с еще более предпочтительным вариантом эти фармацевтические композиции включают эплеренон и один или несколько носителей, выбранных из группы, включающей моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, тальк и стеарат магния. Особое предпочтение отдается тому, чтобы различные компоненты упомянутой матрицы с регулируемым высвобождением лекарственного вещества присутствовали в количествах либо массовых долях, указанных ранее.

Другие активные ингредиенты

Упомянутые фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, пригодны также для введения других соединений 9,11-эпокси-20-спироксана, в частности тех соединений 9,11-эпокси-20-спироксана, которые являются антагонистами альдостерона. Эти фармацевтические композиции могут быть получены, как указано далее в этой заявке, посредством замещения эплеренона сопоставимой массовой долей необходимого 9,11-эпокси-20-спироксана. Соединения 9,11-эпокси-20-спироксана, использованные для получения таких фармацевтических композиций, могут быть получены, например, в соответствии с описанием, приведенным в патенте США № 4,559,332 (Гроб (Grob) и др.). К числу таких 9,11-эпокси-20-спироксанов относятся, однако, ими не ограничиваются, представленные далее соединения

9 α ,11 α -эпокси-7 α -метоксикарбонил-15 β ,
16 β -метилен-20-спирокс-4-ен-3,21-дион;

9 α ,11 α -эпокси-7 α -изопропоксикарбонил-
20-спирокс-4-ен-3,21-дион;

9 α ,11 α -эпокси-7 α -этоксикарбонил-20-
спирокс-4-ен-3,21-дион;

9 α ,11 α -эпокси-6 β ,7 β -метилен-20-спирокс-
4-ен-3,21-дион;

9 α ,11 α -эпокси-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -бис-метилен-
20-спирокс-4-ен-3,21-дион;

9 α ,11 α -эпокси-17 β -гидрокси-6 β ,7 β -мети-
лен-3-оксо-17 α -прегн-4-ен-21-карбоновая ки-
слота;

метиловый эфир 9 α ,11 α -эпокси-17 β -
гидрокси-6 β ,7 β -метилен-3-оксо-17 α -прегн-4-ен-
21-карбоновой кислоты;

метилловый эфир 9 α ,11 α -эпокси-17 β -гидрокси-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -бис-метилен-3-оксо-17 α -прегн-4-ен-21-карбоновой кислоты;

9 α ,11 α -эпокси-6 β ,7 β -метилен-20-спирока-1,4-диен-3,21-дион;

9 α ,11 α -эпокси-17 β -гидрокси-7 α -метокси-карбонил-3-оксо-17 α -прегн-4-ен-21-карбоновая кислота;

диметилловый эфир 9 α ,11 α -эпокси-17 β -гидрокси-3-оксо-17 β -прегн-4-ен-7 α ,21-дикарбоновой кислоты;

9 α ,11 α -эпокси-17 β -гидрокси-7 α -изопропoxикарбонил-3-оксо-17 α -прегн-4-ен-21-карбоновая кислота;

9 α ,11 α -эпокси-17 β -гидрокси-7 α -этокси-карбонил-3-оксо-17 α -прегн-4-ен-21-карбоновая кислота;

9 α ,11 α -эпокси-6 α ,7 α -метилен-20-спирока-4-ен-3,21-дион;

диметилловый эфир 9 α ,11 α -эпокси-17 β -гидрокси-3-оксо-17 α -прегн-4-ен-7 α ,21-дикарбоновой кислоты; и

диметилловый эфир 9 α ,11 α -эпокси-17 β -гидрокси-15 β ,16 β -метилен-3-оксо-17 α -прегн-4-ен-7 α ,21-дикарбоновой кислоты;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Способы лечения

Настоящее изобретение направлено также на терапевтические способы лечения состояния либо расстройства, при которых показано лечение блокатором рецепторов альдостерона, причем упомянутые способы включают пероральное введение одной или нескольких упомянутых фармацевтических композиций, описание которых было приведено ранее, пациенту, нуждающемуся в этом. Схема приема лекарственного средства с целью предотвращения, облегчения либо улучшения упомянутого состояния либо расстройства в соответствии с предпочтительным вариантом предусматривает одно- либо двухразовое пероральное введение лекарственного средства в день, в соответствии с более предпочтительным вариантом введение обсуждавшихся ранее 25, 50, 100 либо 150 мг пероральных стандартных доз эплеренона, однако, может изменяться в соответствии с различными факторами. К числу этих факторов относятся тип, возраст, масса, пол, диета и медицинское состояние упомянутого пациента, а также тяжесть заболевания. Таким образом, фактически применяемая схема приема лекарственного средства может изменяться в широких пределах и, следовательно, отклоняться от предпочтительной схемы приема лекарственного средства, упоминавшейся ранее.

Начальное лечение пациента, страдающего от состояния либо расстройства, при котором показано лечение блокатором рецепторов альдостерона, может начинаться с указанных ранее доз. Лечение, как правило, продолжается по мере необходимости в течение периода време-

ни, составляющего от нескольких недель до нескольких месяцев или лет, до тех пор, пока упомянутое состояние либо расстройство не удастся поставить под контроль либо ликвидировать. Повседневное наблюдение за пациентами, подвергаемыми лечению композициями, раскрытыми в данном описании, может осуществляться любыми способами, хорошо известными в данной области, для определения эффективности лечения. Постоянный анализ таких данных позволяет вносить изменения в лечебную схему в процессе осуществления лечения, благодаря чему в любое время вводится оптимальное эффективное количество соединений, соответствующих настоящему изобретению, и благодаря чему также может быть определена продолжительность лечения. Таким образом, лечебная схема/схема применения лекарственного средства могут рационально изменяться в ходе лечения для того, чтобы вводилось минимальное количество эплеренона, демонстрирующее удовлетворительную эффективность, и чтобы упомянутое введение продолжалось в течение такого периода времени, который был бы необходимым для успешного лечения упомянутого состояния либо расстройства.

Настоящим изобретением дополнительно предусматривается использование тонкоизмельченного эплеренона и целлюлозного носителя для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики опосредованных альдостероном состояний или расстройств.

Способ получения лекарственной формы

Настоящее изобретение направлено также на способы получения фармацевтических композиций, включающих тонкоизмельченный эплеренон. При необходимости получения таблеток либо капсул могут применяться такие способы, как мокрая грануляция, сухая грануляция, прямое прессование либо включение лекарственного вещества в желатиновую капсулу.

Мокрая грануляция представляет собой предпочтительный способ получения таблеток из фармацевтических композиций, соответствующих настоящему изобретению. В соответствии со способом мокрой грануляции тонкоизмельченный эплеренон (и, в случае необходимости, любой носитель) первоначально измельчается либо тонко измельчается до требуемого размера частиц с помощью обычной мельницы либо дробилки. Такие способы измельчения либо дробления хорошо известны в данной области, так же как и способы определения размера полученных частиц и гранулометрического состава.

Как обсуждалось ранее, снижение размера D₉₀ частиц эплеренона (т.е. размера как минимум 90% частиц эплеренона) в упомянутой композиции производится в пределах до менее чем приблизительно 400 мкм и более чем 25 мкм, в соответствии с предпочтительным вариантом до менее чем приблизительно 200 мкм, в

соответствии с более предпочтительным вариантом до менее чем приблизительно 150 мкм, в соответствии с еще более предпочтительным вариантом до менее чем приблизительно 100 мкм и в соответствии с еще более предпочтительным вариантом до менее чем приблизительно 90 мкм. Особо предпочтительный размер D_{90} частиц составляет от приблизительно 30 до приблизительно 110 мкм, а еще более предпочтительный от приблизительно 30 до приблизительно 50 мкм. В соответствии с другими предпочтительными вариантами осуществления настоящего изобретения особо предпочтительный размер D_{90} частиц составляет от приблизительно 50 до приблизительно 110 мкм, а еще более предпочтительный от приблизительно 75 до приблизительно 125 мкм. Тонкоизмельченный эплеренон с частицами такого размера может значительно повысить биологическую доступность эплеренона.

Тонкоизмельченный эплеренон, использованный в настоящем описании в иллюстративных целях, имеет, как правило, значение размера D_{90} в пределах от приблизительно 30 до приблизительно 110 мкм. В некоторых конкретных примерах указан примерный гранулометрический состав.

Гранулометрические составы определялись с помощью приведенных далее способов.

Оборудование и реактивы

1. Лазерная дифракционная установка для определения гранулометрического состава Sym-ratec™ системы HELOS в режиме работы с сухим порошком, модель H0790, оборудованная подающим устройством VIBRI™ и дисперсионной системой RODOS™.

2. Объектив с фокусным расстоянием (200-500) мм.

3. Кукурузный крахмал (добавление к фармакопее США) (иллюстративный эталонный стандарт: $D_{90}=31,54$ мкм, $D_{75}=20,50$ мкм, $D_{50}=15,15$ мкм и $D_{10}=7,44$ мкм).

4. Контрольный образец тонкоизмельченного эплеренона (иллюстративно: $D_{90}=22,01$ мкм, $D_{75}=13,35$ мкм, $D_{50}=7,57$ мкм и $D_{10}=10,8$ мкм).

Точки распределения: 5, 10, 50, 75, 90 и 95%.

Для сбора данных:

Аналитическая процедура:

1. Проверить либо установить объектив.

2. Используя кукурузный крахмал (добавление к фармакопее США) (эталонный стандарт), произвести проверку работоспособности прибора в соответствии со стандартной процедурой.

3. Выполнить разовую проверку контрольного образца тонкоизмельченного эплеренона и убедиться в том, что гранулометрический состав подобен предшествующим проверкам.

4. Отвесить приблизительно 500 мг образца и произвести тройное определение гранулометрического состава.

5. Вычислить среднее, стандартное отклонение и процент относительного стандартного отклонения в каждой точке распределения.

6. Зарегистрировать средний размер частиц, стандартное отклонение и n при 5-, 10-, 50-, 75-, 90- и 95-процентных квантилей к целому.

После этого измельченный либо тонкоизмельченный эплеренон смешивают, например, в мешалке-грануляторе с большими сдвиговыми усилиями, планетарной мешалке, сдвоенном насосе-смесителе либо мешалке типа сигма, с одним либо несколькими носителями. Упомянутое лекарственное средство на этом этапе обычно смешивают с разбавителем(ями), дезинтегратором(ами), связывающим(и) веществом(ами) и факультативно увлажняющим(и) компонентом(ами), хотя один или несколько носителей можно добавить (сразу либо частями) на более позднем этапе.

Например, в случае использования в качестве разбавителя микрокристаллической целлюлозы, было установлено, что добавление части микрокристаллической целлюлозы на упомянутом этапе смешивания и добавление остальной части после этапа высушивания, обсуждающегося далее, повышает твердость и/или снижает хрупкость полученных таблеток. В подобной ситуации в соответствии с предпочтительным вариантом от приблизительно 40 до приблизительно 50% микрокристаллической целлюлозы добавляют внутригранулярно и от приблизительно 50 до приблизительно 60% микрокристаллической целлюлозы добавляют внегранулярно. Наряду с этим, данный этап упомянутого способа в соответствии с предпочтительным вариантом включает смешивание эплеренона, лактозы, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и факультативно лаурилсульфата натрия. Было установлено, что этап смешивания продолжительностью 3 мин может обеспечить получение сухой порошковой смеси, имеющей достаточно однородное распределение эплеренона.

После этого к полученной сухой порошковой смеси добавляют воду и полученную смесь перемешивают в течение дополнительного периода времени. Вода может добавляться к упомянутой смеси сразу, постепенно в течение периода времени либо несколькими порциями в течение периода времени. В соответствии с предпочтительным вариантом вода добавляется постепенно в течение периода времени, в соответствии с предпочтительным вариантом как минимум в течение от приблизительно 3 до приблизительно 5 мин. Дополнительный период смешивания, составляющий обычно как минимум от приблизительно 1 до приблизительно 3 мин, после завершения добавления воды, обеспечивает однородное распределение воды в

упомянутой смеси и получение соответственным образом увлажненной гранулированной смеси.

Предпочтение, как правило, отдается тому, чтобы полученная влажная гранулированная смесь включала от приблизительно 25 до приблизительно 45 мас.% воды. Хотя для некоторых лекарственных форм может быть приемлемо более низкое либо более высокое влагосодержание, более низкое влагосодержание, как правило, снижает эффективность этапа получения гранул, имеющих необходимую сжимаемость и текучесть, в то время как более высокое влагосодержание, как правило, ведет к увеличению размера гранул.

После этого полученную влажную гранулированную смесь сушат, например, в печи либо в сушилке с кипящим слоем, в соответствии с предпочтительным вариантом в сушилке с кипящим слоем. В случае необходимости упомянутая влажная гранулированная смесь может подвергаться мокрому помолу, экструдироваться либо сфероидизироваться перед сушкой, хотя мокрый помол является предпочтительным. Для процесса сушки производится регулирование таких условий, как температура воздуха на входе и продолжительность сушки с целью достижения необходимого уровня влажности смеси, подвергаемой сушке. При повышении влагосодержания от приблизительно 2 до приблизительно 4% наблюдалось снижение начальной твердости таблеток.

После этого, при приготовлении гранул к прессованию производится уменьшение размера сухих гранул. Может быть использовано традиционное оборудование для уменьшения размера частиц, например, вибраторы либо мельницы с рифлеными вальцами.

После этого сухие гранулы помещаются в подходящий насос-смеситель, такой как сдвоенный насос-смеситель, и добавляют смазывающее вещество, вещество, препятствующее прилипанию и любые дополнительные носители. Несмотря на то, что продолжительность смешивания зависит, отчасти, от используемого технологического оборудования, было установлено, что предпочтительная продолжительность смешивания составляет как минимум от приблизительно 5 до 25 мин. В предпочтительном варианте осуществления данного этапа настоящего изобретения к упомянутым гранулам добавляют тальк и оставшуюся часть микрокристаллической целлюлозы и полученную смесь перемешивают в течение дополнительного периода времени, в соответствии с предпочтительным вариантом в течение периода времени, достаточного для обеспечения относительного стандартного отклонения показателей однородности смеси в пределах приблизительно 6% или меньше.

После этого к полученной смеси добавляют стеарат магния и полученную смесь переме-

шивают в течение дополнительного периода времени. Как отмечалось ранее, в тех случаях, когда разбавители включали микрокристаллическую целлюлозу, установили, что добавление части микрокристаллической целлюлозы на этом этапе вызывало значительное повышение твердости таблеток. В дополнение к этому, установили, что увеличение количества стеарата магния снижало твердость таблеток и увеличивало хрупкость и время дезинтеграции.

После этого полученную перемешанную смесь прессовали в таблетки (либо включали лекарственное вещество в желатиновые капсулы, если необходимо было получение капсул) необходимой массы и твердости с использованием оснастки необходимого размера. Могут быть использованы традиционные способы прессования и включения лекарственного вещества в желатиновые капсулы, известные рядовым специалистам в данной области. В случае необходимости получения таблеток с покрытием могут быть использованы традиционные способы нанесения покрытий, известные рядовым специалистам в данной области.

Приведенные далее примеры иллюстрируют аспекты настоящего изобретения, однако, они не должны рассматриваться как ограничения. Далее подробно обсуждаются экспериментальные процедуры, использованные для получения представленных данных. Символы и условные обозначения, использованные в этих примерах, соответствуют символам и условным обозначениям, используемым в современной фармацевтической литературе. Если не указано иное, (i) все проценты, упоминаемые в этих примерах, представляют собой массовые проценты от общей массы композиции, (ii) общая масса композиции для капсул представляет собой общую массу засыпки капсул и не включает массу использованной капсулы, (iii) таблетки с покрытием покрываются традиционным покровным материалом, таким как Opadry® White (белый) YS-1-18027A (или другого цвета), и массовая доля покрытия составляет около 3% от общей массы таблетки с покрытием.

Пример 1. 25 мг таблетка с немедленным высвобождением лекарственного вещества.

Была получена 25 мг таблетка с немедленным высвобождением лекарственного вещества (диаметр таблетки 7/32" (5,55625 мм)) следующего состава:

Таблица 1

Ингредиент	Мас.% от массы таблетки	Кол-во, мг
Эплеренон	29,41	25,00
Лактозы моногидрат (№ 310, добавление к фармакопее США)	42,00	35,70
Микрокристаллическая целлюлоза (добавление к фармакопее США, Avicel® PH101)	18,09 (7,50% внутригранулярно плюс 10,59% внегранулярно)	15,38
Кроскармеллоза натрия (добавление к фармакопее США, Ac-Si-Sol™)	5,00	4,25

Гидроксипропилметилцеллюлоза (№ 2910, фармакопей США, Pharmacoat™ 603)	3,00	2,55
Лаурилсульфат натрия (добавление к фармакопее США)	1,00	0,85
Тальк (фармакопей США)	1,00	0,85
Стеарат магния (добавление к фармакопее США)	0,50	0,42
Итого	100	85
Opadry® White (белый) YS-1-18027A	3,00	2,55
(Альтернативный вариант: Opadry® Yellow (желтый) YS-1-12524-A)	(4,50)	(3,825)

Лактозы моногидрат, использованный в каждом из примеров данной заявки, коммерчески доступен от компании Formost Farms, Baraboo, штат Висконсин. В каждом примере данной заявки была использована микрокристаллическая целлюлоза марки Avicel® и Кроскармеллоза натрия марки Ac-Si-Sol™. Оба упомянутые соединения коммерчески доступны от компании FMC Corporation, Chicago, штат Иллинойс. В каждом примере данной заявки была использована гидроксипропилметилцеллюлоза марки Pharmacoat™. Это соединение коммерчески доступно от компании Shin-Etsu Chemical Co. Ltd. Лаурилсульфат натрия, использованный в каждом примере данной заявки, коммерчески доступен от компании Henkel Corporation, Cincinnati, штат Огайо. Тальк, использованный в каждом примере данной заявки, коммерчески доступен от компании Cyprus Foote Mineral Co., Kings Mountain, штат Северная Каролина, или от компании Luzenac America, Inc., Englewood, штат Колорадо. Стеарат магния, использованный в каждом примере данной заявки, коммерчески доступен от компании Mallinckrodt Inc., St. Louis, штат Миссури. Покровный материал Opadry® White (белый) YS-1-18027A (и другие покрытия), использованный для получения таблеток с покрытием, раскрытых в примерах данной заявки, представляет собой готовый к применению покровный материал, коммерчески доступный от компании Colorcon, West Point, штат Пенсильвания.

Пример 2. 50 мг таблетка с немедленным высвобождением лекарственного вещества.

Была получена 50 мг таблетка с немедленным высвобождением лекарственного вещества (диаметр таблетки 9/32" (7,14375 мм)) следующего состава:

Таблица 2

Ингредиент	Мас.% от массы таблетки	Кол-во, мг
Эплеренон	29,41	50,00
Лактозы моногидрат (№ 310, добавление к фармакопее США)	42,00	71,40
Микрокристаллическая целлюлоза (добавление к фармакопее США, Avicel® PH101)	18,09 (7,50% внутривнутригранулярно плюс 10,59% внегранулярно)	30,75
Кроскармеллоза натрия (добавление к фармакопее США, Ac-Si-Sol™)	5,00	8,50
Гидроксипропилметилцеллюлоза (№ 2910, фармакопей США, Pharmacoat™ 603)	3,00	5,10

Лаурилсульфат натрия (добавление к фармакопее США)	1,00	1,70
Тальк (фармакопей США)	1,00	1,70
Стеарат магния (добавление к фармакопее США)	0,50	0,85
Итого	100	170
Opadry® White (белый) YS-1-18027A	3,00	5,10
(Альтернативный вариант: Opadry® Pink (розовый) YS-1-14762-A)	(3,00)	(5,10)

Пример 3. 100 мг таблетка с немедленным высвобождением лекарственного вещества.

Была получена 100 мг таблетка с немедленным высвобождением лекарственного вещества (диаметр таблетки 12/32" (9,525 мм)) следующего состава:

Таблица 3

Ингредиент	Мас.% от массы таблетки	Кол-во, мг
Эплеренон	29,41	100,00
Лактозы моногидрат (№ 310, добавление к фармакопее США)	42,00	142,80
Микрокристаллическая целлюлоза (добавление к фармакопее США, Avicel® PH101)	18,09 (7,50% внутривнутригранулярно плюс 10,59% внегранулярно)	61,50
Кроскармеллоза натрия (добавление к фармакопее США, Ac-Si-Sol™)	5,00	17,00
Гидроксипропилметилцеллюлоза (№ 2910, фармакопей США, Pharmacoat™ 603)	3,00	10,20
Лаурилсульфат натрия (добавление к фармакопее США)	1,00	3,40
Тальк (фармакопей США)	1,00	3,40
Стеарат магния (добавление к фармакопее США)	0,50	1,70
Итого	100	340
Opadry® White (белый) YS-1-18027A	3,00	10,20
(Альтернативный вариант: Opadry® Red (красный) YS-1-15585-A)	(4,50)	(3,825)

Пример 4. 10 мг капсула с немедленным высвобождением лекарственного вещества.

Была получена 10 мг капсулированная лекарственная форма с немедленным высвобождением лекарственного вещества следующего состава:

Таблица 4

Ингредиент	Кол-во, мг	Масса репрезентативной загрузки, кг
Эплеренон	10,0	1,00
Водный раствор лактозы (добавление к фармакопее США)	306,8	30,68
Микрокристаллическая целлюлоза (добавление к фармакопее США)	60,0	6,00
Тальк (фармакопей США)	10,0	1,00
Кроскармеллоза натрия (добавление к фармакопее США)	8,0	0,80
Лаурилсульфат натрия (добавление к фармакопее США)	2,0	0,20
Коллоидный диоксид кремния (добавление к фармакопее США)	2,0	0,20
Стеарат магния (добавление к фармакопее США)	1,2	0,12
Общая масса засыпки капсулы	400,0	40,00
Твердая желатиновая капсула, размер № 0, молочно-белого цвета	1 капсула	100000 капсул

Пример 5. 25 мг капсула с немедленным высвобождением лекарственного вещества.

Была получена 25 мг капсулированная лекарственная форма с немедленным высвобождением лекарственного вещества следующего состава:

Таблица 5

Ингредиент	Кол-во, мг	Масса репрезентативной загрузки, кг
Эплеренон	25,0	2,50
Водный раствор лактозы (добавление к фармакопее США)	294,1	29,41
Микрокристаллическая целлюлоза (добавление к фармакопее США)	57,7	5,77
Тальк (фармакопее США)	10,0	1,00
Кроскармеллоза натрия (добавление к фармакопее США)	8,0	0,80
Лаурилсульфат натрия (добавление к фармакопее США)	2,0	0,20
Коллоидный диоксид кремния (добавление к фармакопее США)	2,0	0,20
Стеарат магния (добавление к фармакопее США)	1,2	0,12
Общая масса засыпки капсулы	400,0	40,00
Твердая желатиновая капсула, размер № 0, молочно-белого цвета	1 капсула	100000 капсул

Пример 6. 50 мг капсула с немедленным высвобождением лекарственного вещества.

Была получена 50 мг капсулированная лекарственная форма с немедленным высвобождением лекарственного вещества следующего состава:

Таблица 6

Ингредиент	Кол-во, мг	Масса репрезентативной загрузки, кг
Эплеренон	50,0	5,00
Водный раствор лактозы (добавление к фармакопее США)	273,2	27,32
Микрокристаллическая целлюлоза (добавление к фармакопее США)	53,6	5,36
Тальк (фармакопее США)	10,0	1,00
Кроскармеллоза натрия (добавление к фармакопее США)	8,0	0,80
Лаурилсульфат натрия (добавление к фармакопее США)	2,0	0,20
Коллоидный диоксид кремния (добавление к фармакопее США)	2,0	0,20
Стеарат магния (добавление к фармакопее США)	1,2	0,12
Общая масса засыпки капсулы	400,0	40,00
Твердая желатиновая капсула, размер № 0, молочно-белого цвета	1 капсула	100000 капсул

Пример 7. 100 мг капсула с немедленным высвобождением лекарственного вещества.

Была получена 100 мг капсулированная лекарственная форма с немедленным высвобождением лекарственного вещества следующего состава:

Таблица 7

Ингредиент	Кол-во, мг	Масса репрезентативной загрузки, кг
Эплеренон	100,0	10,00
Водный раствор лактозы (добавление к фармакопее США)	231,4	23,14
Микрокристаллическая целлюлоза (добавление к фармакопее США)	45,4	4,54
Тальк (фармакопее США)	10,0	1,00

Кроскармеллоза натрия (добавление к фармакопее США)	8,0	0,80
Лаурилсульфат натрия (добавление к фармакопее США)	2,0	0,20
Коллоидный диоксид кремния (добавление к фармакопее США)	2,0	0,20
Стеарат магния (добавление к фармакопее США)	1,2	0,12
Общая масса засыпки капсулы	400,0	40,00
Твердая желатиновая капсула, размер № 0, молочно-белого цвета	1 капсула	100000 капсул

Пример 8. 200 мг капсула с немедленным высвобождением лекарственного вещества.

Была получена 200 мг капсулированная лекарственная форма с немедленным высвобождением лекарственного вещества следующего состава:

Таблица 8

Ингредиент	Кол-во, мг	Масса репрезентативной загрузки, кг
Эплеренон	200,0	20,00
Водный раствор лактозы (добавление к фармакопее США)	147,8	14,78
Микрокристаллическая целлюлоза (добавление к фармакопее США)	29,0	2,90
Тальк (фармакопее США)	10,0	1,00
Кроскармеллоза натрия (добавление к фармакопее США)	8,0	0,80
Лаурилсульфат натрия (добавление к фармакопее США)	2,0	0,20
Коллоидный диоксид кремния (добавление к фармакопее США)	2,0	0,20
Стеарат магния (добавление к фармакопее США)	1,2	0,12
Общая масса засыпки капсулы	400,0	40,00
Твердая желатиновая капсула, размер № 0, молочно-белого цвета	1 капсула	100000 капсул

Пример 9. Пероральный раствор.

Получили серию пероральных растворов, содержащих 2,5 мг/л эплеренона, следующего состава: до 20% этанола (в объемном отношении); до 10% пропиленгликоля (в объемном отношении); от приблизительно 10 до 70% глицерина (в объемном отношении); и от приблизительно 30 до 70% воды (в объемном отношении).

Получили еще одну серию пероральных растворов, содержащих 2,5 мг/л эплеренона, в состав которых дополнительно входит этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль 400, глицерин и 70 мас.% сорбита.

Еще один пероральный раствор получили следующим образом. 15% раствор гидроксипропил-β-циклодекстрина (20 мл) вносят в колбу, содержащую эплеренон (100 мг). Упомянутую колбу, содержащую полученную смесь, помещают на водяную баню/вибратор с регулируемой температурой при температуре 65°C и взбалтывают в течение 20 мин. Колбу снимают с водяной бани и охлаждают до комнатной температуры в течение приблизительно 5 мин. К смеси, находящейся в упомянутой колбе, добавляют яблочный сок (60 мл, коммерчески дос-

тупный) и содержимое колбы аккуратно перемешивают.

Пероральные растворы данного примера особо пригодны для лечения, например, неходячих больных, педиатрических пациентов и пациентов, испытывающих затруднения при приеме твердых дозированных лекарственных форм, например, таблеток и капсул.

Пример 10. Таблетки.

Таблетки, включающие 100 мг дозу эплеренона и имеющие состав, представленный в табл. 10А, были получены способом мокрой грануляции (общая масса загрузки 70 г). Время дезинтеграции этих 100 мг таблеток составляет приблизительно 16 мин и средняя твердость этих таблеток составляет приблизительно (16-17) кП.

Таблица 10А

Ингредиент	Мас. доля, %
Эплеренон	30,0
Водный раствор лактозы	25,0
Avicel [®] , PH 101	37,5
Ac-Di-Sol [™]	2,0
Pharmacoat [™] 603	3,0
Лаурилсульфат натрия (добавление к фармакопее США)	1,0
Тальк	1,0
Стеарат магния	0,5
Итого	100

Состав, приведенный в табл. 10А, в последующем модифицировался посредством изменения массовой доли Ac-Di-Sol[™] в упомянутом составе в пределах от 2 до 5% при сохранении соотношения массовых долей лактозы/Avicel[®] на уровне 25/37,5. Таблетки, включающие 100 мг дозу эплеренона и имеющие эти модифицированные составы, были получены методом мокрой грануляции (общая масса загрузки 70 г). Средние показатели дезинтеграции для этих таблеток, включающих 100 мг дозу эплеренона, представлены в приведенной далее табл. 10В. Следствием увеличения массовой доли Ac-Di-Sol[™] до 5% было сокращение времени дезинтеграции до менее 10 мин. Другие изменения в состав не вносились.

Таблица 10В

Ac-Di-Sol [™] Массовая доля, %	Время дезинтеграции, мин
2	14,1±0,74
3	13,90±0,34
4	13,84±0,62
5	6,88±0,48

В последующем упомянутый состав подвергался дополнительным изменениям, приведенным далее в табл. 10С, для оценки влияния на время дезинтеграции добавления дезинтегратора внегранулярно (т.е. упомянутый ингредиент добавляется после того, как влажная гранулированная смесь была просушена), а также

внутригранулярно (т.е. упомянутый ингредиент присутствует в упомянутой смеси на этапе мокрой грануляции). Соотношение массовых долей лактозы/Avicel[®] для этих составов также регулировалось в пределах от приблизительно 43/17,5 до приблизительно 45/17,5, для повышения сжимаемости упомянутых композиций. Таблетки, включающие 100 мг дозу эплеренона и имеющие эти модифицированные составы, были получены методом мокрой грануляции (общая масса загрузки 70 г). Средние показатели дезинтеграции для этих таблеток, включающих 100 мг дозу эплеренона, представлены в приведенной далее табл. 10С. Добавление 5% Ac-Di-Sol[™] либо добавление 1,5% Ac-Di-Sol[™] внутригранулярно/1,5% Ac-Di-Sol[™] внегранулярно/10% Avicel[®] повышало время дезинтеграции в пределах от приблизительно 7 до приблизительно 9 мин. Натрий(крахмал)гликолят марки Explotab[™], использованный в упомянутых составах, коммерчески доступен от компании Mendel.

Таблица 10С

Массовая доля дезинтеграции, %	Время дезинтеграции, мин
2% Ac-Di-Sol [™] внутригранулярно	12,6±0,49
2% Ac-Di-Sol [™] внутригранулярно/ 1% Ac-Di-Sol [™] внегранулярно	9,98±1,15
1,5% Ac-Di-Sol [™] внутригранулярно/ 1,5% Ac-Di-Sol [™] внегранулярно	11,98±0,54
2% Ac-Di-Sol [™] внутригранулярно/ 2% Ac-Di-Sol [™] внегранулярно	9,96±0,31
4% Ac-Di-Sol [™] внутригранулярно/ 1% Ac-Di-Sol [™] внегранулярно	8,36±0,64
4% Ac-Di-Sol [™] внутригранулярно/ 1% Ac-Di-Sol [™] внегранулярно в 1% растворе лаурилсульфата натрия	8,48±0,53
2% Explotab [™] внутригранулярно	17,32±0,71
1,5% Ac-Di-Sol [™] внутригранулярно/ 1,5% Explotab [™] внегранулярно	12,38±0,41
1,5% Ac-Di-Sol [™] внутригранулярно/ 1,5% Ac-Di-Sol [™] внегранулярно/ 10% Avicel [®] внегранулярно	7,90±0,53

Размеры загрузки для 2% Ac-Di-Sol[™] внутригранулярного/1% Ac-Di-Sol[™] внегранулярного состава и 5% Ac-Di-Sol[™] внутригранулярного состава, обсуждавшиеся ранее, были пересчитаны с 70 г до 2 кг. Таблетки, включающие 100 мг дозу эплеренона и имеющие эти составы, были получены методом мокрой грануляции. Результаты для этих таблеток, включающих 100 мг дозу эплеренона, представлены в приведенной далее табл. 10D. Упомянутый термин "продолжительность грануляции", использованный в этом примере и в других примерах данной заявки, обозначает общее время добавления воды и перемешивания после добавления.

Таблица 10D

Измеренный параметр	70 г загрузка (2% Ac-Di-Sol™ внутригранулярно/1% Ac-Di-Sol™ внегранулярно)	2 кг загрузка (2% Ac-Di-Sol™ внутригранулярно/1% Ac-Di-Sol™ внегранулярно)	2 кг загрузка (5% Ac-Di-Sol™ внутригранулярно)
Добавленная вода, %	35	27,48	40,82
Продолжительность грануляции, мин	5,16	5,16	5,00
Продолжительность сушки, мин	32	23	30
Влагосодержание, %	2,0	2,15	2,2
Плотность гранул, г/см ³	0,55	0,632	0,62
Твердость таблеток, кП	16,57	9,41	10,27
Толщина, мм	4,38	4,39	4,33
% хрупкости	0,357	0,264	-
Время дезинтеграции, мин	-	12,86	9,15

* См. табл. 10C

У таблеток, полученных из 2 кг загрузки, наблюдалось снижение твердости по сравнению с таблетками, полученными из 70 г загрузки. Учитывая подобное снижение твердости, 5% Ac-Di-Sol™ внутригранулярный состав модифицировали посредством удаления 10% внутригранулярной Avicel® с заменой ее 10% внегранулярной Avicel®. Таблетки, включающие 100 мг дозу эплеренона и имеющие 5% Ac-Di-Sol™ внутригранулярный состав или 5% Ac-Di-Sol™ внутригранулярный/7,5% Avicel® внутригранулярный/10% Avicel® внегранулярный состав, были получены методом мокрой грануляции (общая масса загрузки 2 кг). Экспериментальные результаты для этих таблеток, включающих 100 мг дозу эплеренона, представлены в приведенной далее табл. 10E. Вследствие удаления 10% внутригранулярной микрокристаллической целлюлозы и замены ее 10% внегранулярной микрокристаллической целлюлозой: (i) снизилась плотность, (ii) увеличилась твердость таблеток, (iii) сократилось время дезинтеграции, и (iv) сократилось водопотребление этапа мокрой грануляции.

Таблица 10E

Измеренный параметр	2 кг загрузка (5% Ac-Di-Sol™ внутригранулярно)	2 кг загрузка (5% Ac-Di-Sol™ внутригранулярно/10% Avicel® внегранулярно)
Добавленная вода, %	40,82	36,59
Продолжительность грануляции, мин	5	4,5
Плотность гранул, г/см ³	0,62	0,535
Твердость таблеток, кП	11 (низкая сила сжатия), 11 (высокая сила сжатия)	14,5 (низкая сила сжатия), 18 (высокая сила сжатия)
Время дезинтеграции, мин	9,15	6,31

* См. табл. 10C

5% Ac-Di-Sol™ внутригранулярный/7,5% Avicel® внутригранулярный/10% Avicel® внегранулярный состав был получен, как показано

в табл. 10F. Таблетки, включающие 100 мг дозу эплеренона и имеющие этот состав, были получены методом мокрой грануляции (общая масса загрузки 2 кг и 10 кг).

Таблица 10F

Ингредиент	Мас. доля, %
Эплеренон	30
Водный раствор лактозы	42
Avicel®, PH 101	7,5 внутригранулярно/10 внегранулярно
Ac-Di-Sol™	5
Pharmacoat™ 603	3
Лаурилсульфат натрия (добавление к фармакопее США)	1
Тальк	1
Стеарат магния	0,5
Итого	

* См. табл. 10C

Экспериментальные результаты для этих таблеток, включающих 100 мг дозу эплеренона, представлены в приведенной далее табл. 10G. Пересчет этой лекарственной формы был сделан без снижения твердости таблетки с сохранением времени дезинтеграции на уровне приблизительно 7 мин.

Таблица 10G

Измеренный параметр	2 кг загрузка	10 кг загрузка
Добавленная вода, %	36,59	30,52
Продолжительность грануляции, мин	4,5	5,25
Продолжительность сушки, мин	27	11
Плотность гранул, г/см ³	0,535	0,549
Твердость таблеток, кП	11,71	12,84
Толщина, мм	4,47	4,37
% хрупкости	0,223	0,38
Время дезинтеграции, мин	6,31	7,00

Пример 11. Таблетка с регулируемым высвобождением лекарственного вещества в течение 2 ч.

Была получена таблетка с регулируемым высвобождением лекарственного вещества (масса таблетки 333,3 мг; круглая, стандартная, вогнутая, 12/32" (9,525 мм)), включающая 100 мг дозу эплеренона. Упомянутая таблетка имела следующий состав:

Таблица 11

Ингредиент	Мас.% от массы таблетки
Эплеренон	30,0
Лактозы моногидрат	40,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel®, PH 101)	19,5
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel® K4M Premium)	6,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Pharmacoat™ 603)	3,0
Тальк	1,0
Стеарат магния	0,5
Итого	100

Пример 12. Таблетка с регулируемым высвобождением лекарственного вещества в течение 4 ч.

Были получены таблетки с регулируемым высвобождением лекарственного вещества (круглые, стандартные, вогнутые), включающие 50 мг (9/32" (7,14375 мм)), 100 мг (12/32" (9,525 мм)) и 150 мг (14/32" (11,1125 мм)) дозу эплеренона. Упомянутые таблетки имели следующий состав:

Таблица 12

Ингредиент	Мас.% от массы таблетки		
	50 мг	100 мг	150 мг
Эплеренон	30,0	30,0	30,0
Лактозы моногидрат	27,0	35,7	37,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel [®] , PH 101)	13,5	17,8	18,5
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel [®] K4M Premium)	25,0	12,0	10,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Pharmacoat [™] 603)	3,0	3,0	3,0
Тальк	1,0	1,0	1,0
Стеарат магния	0,5	0,5	0,5
Итого	100	100	100

Пример 13. Таблетка с регулируемым высвобождением лекарственного вещества в течение 6 ч.

Была получена таблетка с регулируемым высвобождением лекарственного вещества (масса таблетки 333,3 мг; круглая, стандартная, вогнутая, 12/32" (9,525 мм)), включающая 100 мг дозу эплеренона. Упомянутая таблетка имела следующий состав:

Таблица 13

Ингредиент	Мас.% от массы таблетки
Эплеренон	30,0
Лактозы моногидрат	30,5
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel [®] , PH 101)	15,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel [®] K4M Premium)	20,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Pharmacoat [™] 603)	3,0
Тальк	1,0
Стеарат магния	0,5
Итого	100

Пример 14. Таблетки.

Методом мокрой грануляции (общая масса загрузки 1 кг) были получены таблетки, включающие 100 либо 200 мг дозу эплеренона и имеющие один из составов, приведенных в представленной далее табл. 14А. Кроме того, методом мокрой грануляции (общая масса загрузки 2 кг) были получены таблетки, включающие 100 мг дозу либо 200 мг дозу эплеренона и имеющие состав С, приведенный в табл. 14А.

Таблица 14А

Ингредиент	Мас. доля от массы таблетки, %					
	А	В	С	Д	Е	Ф
Эплеренон	30	30	30	30	30	30
Лактозы моногидрат	10	40	10	40	25	25

Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel [®] , PH 101)	50,5	20,5	35,5	5,5	28	28
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel [®] K4M Premium)	5	5	20	20	12,5	12,5
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Pharmacoat [™] 603)	3	3	3	3	3	3
Тальк	1	1	1	1	1	1
Стеарат магния	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Итого	100	100	100	100	100	100

У таблеток, полученных из 2 кг загрузки (состав С), наблюдалось снижение твердости и сжимаемости по сравнению с таблетками, полученными из 1 кг загрузки (состав С). Полученные из 2 кг загрузки таблетки, включавшие 100 мг дозу эплеренона, имели среднюю твердость приблизительно 7 кП. Полученные из 1 кг загрузки таблетки, включавшие 200 мг дозу эплеренона, имели среднюю твердость приблизительно 9 кП. При проведении сравнительных испытаний было замечено, что грануляты-плацебо с высокой массовой долей микрокристаллической целлюлозы (например, около 65,5%) в таблетки не прессовались. В отношении 2 кг загрузки также было сделано наблюдение, заключающееся в том, что следствием грануляции в течение приблизительно (10-12) мин была потеря воды вследствие испарения в процессе грануляции, по сравнению с 1 кг загрузки.

После этого были получены таблетки, включавшие 100 мг дозу эплеренона и имевшие приведенный ранее состав С или состав С с соотношением массовых долей лактозы и Avicel[®], измененным на обратное. Таблетки были получены методом мокрой грануляции (общая масса загрузки 70 г) с различной продолжительностью грануляции. Таблетки прессовали с помощью одностороннего вырубного пресса F3. Как показано в приведенной далее табл. 14В, сочетание более длительной грануляции и более высокого содержания микрокристаллической целлюлозы привело к снижению твердости. Чувствительность к условиям грануляции уменьшилась после того, как соотношение лактозы/микрокристаллической целлюлозы (10/35,5) было заменено на 30,5/15.

Таблица 14В

Соотношение лактозы/Avicel [®]	Влажносто-держание, %	Твердость, кП	Хрупкость, %	Продолжительность грануляции*, мин
10/35,5	1,37	17,84	0,1783	5 (однократное добавление воды)
10/35,5	2,65	10,65	0,846	6,5 (многократное добавление воды)
10/35,5	3,2	18,75	0,230	4,6 (однократное добавление воды)
30,5/15	1	16,18	0,1047	4,1 (однократное добавление воды)
30,5/15	2,01	15,90	0,0824	3,85 (однократное добавление воды)
30,5/15	3,95	15,77	0,2947	4,46 (однократное добавление воды)
30,5/15	1,12	14,86	0,365	4,13 (однократное добавление воды)

30,5/15	2,57	14,41	0,263	6,91 (однократное добавление воды)
30,5/15	1,99	14,28	0,243	6,91 (многократное добавление воды)

* Продолжительность грануляции=добавление воды+продолжительность последующего перемешивания

Методом мокрой грануляции (общая масса загрузки 70 г) были получены таблетки с регулируемым высвобождением лекарственного вещества ("CR"), включающие 100 мг дозу эплеренона и имеющие один из составов, приведенных в представленной далее табл. 14С. После этого определяли среднее время растворения *in vitro* каждой композиции в 1% растворе додецилсульфата натрия в воде. Таблетка с регулируемым высвобождением лекарственного вещества в течение 2 ч, включавшая 100 мг дозу эплеренона, в течение 2 ч растворилась на 37%. Таблетка с регулируемым высвобождением лекарственного вещества в течение 4 ч, включавшая 100 мг дозу эплеренона, в течение 4 ч растворилась на 42%. Таблетка с регулируемым высвобождением лекарственного вещества в течение 6 ч, включавшая 100 мг дозу эплеренона, в течение 6 ч растворилась на 54%.

Таблица 14С

Ингредиент	Мас.% от массы таблетки		
	2 ч*	4 ч*	6 ч*
Эплеренон	30	30	30
Лактозы моногидрат	40	36	30,5
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel [®] , PH 101)	17,5	15,5	15
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel [®] K4M Premium)	8	14	20
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Pharmacoat [™] 603)	3	3	3
Тальк	1	1	1
Стеарат магния	0,5	0,5	0,5
Итого	100	100	100

* Таблетка с регулируемым высвобождением лекарственного вещества в течение 2 (4, 6) ч

Методом мокрой грануляции с пересчетом загрузки (общая масса загрузки 2 и 10 кг) были получены таблетки с регулируемым высвобождением лекарственного вещества в течение 2, 4 и 6 ч, включавшие 100 мг дозу эплеренона. Упомянутые таблетки имели такой же состав, что и указанный в табл. 14С, за исключением того, что массовые доли высокомолекулярной гидроксипропилметилцеллюлозы (Methocel[®] K4M Premium) и микрокристаллической целлюлозы в составе таблеток с регулируемым высвобождением лекарственного вещества в течение 2 и 4 ч составляли 6 и 12% и 19,5 и 17,5% соответственно. В табл. 14D, 14Е и 14F представлены экспериментальные результаты. Профили растворения могут дополнительно регулироваться посредством соответствующего подбора концентраций высокомолекулярной гидроксипропилметилцеллюлозы. В дополнение к этому, по мере увеличения размера частиц гидрокси-

пропилметилцеллюлозы время растворения уменьшается. Это, вероятно, обусловлено слабой гидратацией гидроксипропилметилцеллюлозной матрицы при увеличении размера частиц. Меньший размер частиц, с другой стороны, обуславливает быструю гидратацию матрицы и, тем самым, более медленную скорость высвобождения лекарственного вещества.

Таблица 14D

Измеренный параметр	Таблетка с регулируемым высвобождением лекарственного вещества в течение 2 ч (100 мг доза эплеренона)		
	70 г загрузка ¹	2 кг загрузка	10 кг загрузка
Добавленная вода, %	38,57	30,71	29,71
Продолжительность грануляции, мин	4,00	4,07	4,00
Продолжительность сушки, мин	60	30	11
Влагосодержание, %	2,0	1,28	1,62
Плотность гранул, г/см ³	0,55	0,58	0,63
Твердость таблеток, кП	14,05	13,79	11,37
Толщина, мм	4,58	4,40	4,4
% хрупкости	0,351	0,263	0,39

¹ Состав таблеток, полученных из 70 г загрузки, представлен в табл. 14С

Таблица 14Е

Измеренный параметр	Таблетка с регулируемым высвобождением лекарственного вещества в течение 4 ч (100 мг доза эплеренона)		
	70 г загрузка ¹	2 кг загрузка	10 кг загрузка
Добавленная вода, %	41,42	29,67	31,26
Продолжительность грануляции, мин	4,00	4,25	6,25
Продолжительность сушки, мин	45	27	11
Влагосодержание, %	1,2	2,21	1,18
Плотность гранул, г/см ³	0,536	0,513	0,60
Твердость таблеток, кП	14,8	11,5	12,4
Толщина, мм	4,59	4,4	4,58
% хрупкости	0,219	0,323	0,213

¹ Состав таблеток, полученных из 70 г загрузки, представлен в табл. 14С

Таблица 14F

Измеренный параметр	Таблетка с регулируемым высвобождением лекарственного вещества в течение 6 ч (100 мг доза эплеренона)		
	70 г загрузка ¹	2 кг загрузка	10 кг загрузка
Добавленная вода, %	45,71	37,3	35,35
Продолжительность грануляции (мин)	4,13	4,00	5,5
Продолжительность сушки, мин	45	35	12
Влагосодержание, %	1,12	1,4	0,68
Плотность гранул, г/см ³	0,523	0,536	0,561
Твердость таблеток, кП	14,9	13,7	12,4
Толщина, мм	4,64	4,56	4,58
% хрупкости	0,365	0,141	0,12

Получали композиции, включавшие различные количества гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС), прессовали с получением таблеток различных размеров и определяли время растворения. Массовая доля гидроксипропилметилцеллюлозы каждой композиции приведена в представленных далее табл. 14G и 14H. Массовые доли эплеренона, Pharmacoat™ 603, талька и стеарата магния составляли 30, 3, 1 и 0,5% соответственно. Соотношение лактозы/микрористаллической целлюлозы равнялось 2:1; количество лактозы и микрористаллической целлюлозы соответствующим образом регулировалось для компенсации изменений концентрации гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС). В представленных далее табл. 14G и 14H приведены средние значения времени растворения упомянутых композиций в 1% растворе додецилсульфата натрия. В табл. 14G представлено среднее время, в течение которого уровень растворения таблеток *in vitro* достигал 50%, в то время как в табл. 14H представлен уровень растворения *in vitro* в 1% растворе додецилсульфата натрия в течение 24 ч. В общем, скорость растворения возрастала при уменьшении размера таблеток и/или в том случае, когда таблетке вместо стандартной круглой формы придавали колпачкообразную форму.

Таблица 14G

Доза (размер пуансона)	Приблизительное время 50% растворения <i>in vitro</i> , ч				
	6% НРМС	15% НРМС	25% НРМС	35% НРМС	45% НРМС
25 мг (7/32")	-	-	3,12	4,35	5,78
62 мг (10/32")	-	4,00	-	-	7,54
100 мг (12/32")	2,41	-	5,88	-	4,24
125 мг (13/32")	-	5,5	-	21,33	-
150 мг (14/32")	4,11	3,00	16,62	-	-

Таблица 14H

Доза (размер пуансона)	Растворение в течение 24 ч, %				
	6% НРМС	15% НРМС	25% НРМС	35% НРМС	45% НРМС
25 мг (7/32")	-	-	107	102	83
62 мг (10/32")	-	98	-	86	69
100 мг (12/32")	104	-	68	-	80
125 мг (13/32")	-	83	-	52	-
150 мг (14/32")	101	131	56	-	-

В табл. 14I дополнительно обобщены результаты вышеприведенной табл. 14G относительно композиций с регулируемым высвобождением лекарственного вещества в течение 4 ч. Основываясь на экспериментальных данных, для получения времени 50% растворения *in vitro* в 1% растворе додецилсульфата натрия (DT_{50}), равного приблизительно 4 ч, с 25, 50, 100 и 150 мг дозами эплеренона могут быть использованы 35, 25, 12 и 10% концентрации гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС).

Таблица 14I

Доза эплеренона, мг	Мас. доля гидроксипропилметилцеллюлозы, %	Размер пуансона (круглый, нормальные условия)	Масса таблетки, мг	Высвобождение соответствовало $DT_{50}=4$ ч
25	30	7/32"	83,3	нет
25	35	7/32"	83,3	да
50	20	9/32"	166,6	нет
50	25	9/32"	166,6	да
100	12	12/32"	333,3	да
150	6	14/32"	500	нет
150	10	14/32"	500	да

Пример 15. Тест на дезинтеграцию.

6 одинаковых таблеток раздельно помещали в каждую из 6 трубок с сетчатым дном прибора "качающаяся корзинка". Водяную баню предварительно нагревали до температуры $37\pm 2^\circ\text{C}$ и эту температуру поддерживали в течение всего времени определения дезинтеграции. На водяную баню помещали 1000 мл химический стакан. В этот стакан наливали такое количество воды, что сетчатое дно трубок находилось как минимум на глубине 2,5 см в течение всего времени определения дезинтеграции. Корзинку погружали в воду во время 0 мин и повторно поднимали и опускали до завершения определения, причем сетчатое дно трубок постоянно оставалось как минимум на расстоянии 2,5 см от поверхности воды. Временем дезинтеграции для каждой таблетки считается время, в течение которого вся таблетка полностью пройдет через сетчатое дно трубки. Средние результаты для проверенных таблеток каждого типа приведены в табл. 15.

Таблица 15

Таблетка	Время дезинтеграции
Пример 1: таблетка, включающая 25 мг дозу эплеренона (с покрытием)	8 мин, 6 с
Пример 1: таблетка, включающая 25 мг дозу эплеренона (без покрытия)	6 мин, 16 с
Пример 2: таблетка, включающая 50 мг дозу эплеренона (с покрытием)	9 мин, 17 с
Пример 2: таблетка, включающая 50 мг дозу эплеренона (без покрытия)	7 мин, 39 с
Пример 3: таблетка, включающая 100 мг дозу эплеренона (с покрытием)	10 мин, 30 с
Пример 3: таблетка, включающая 100 мг дозу эплеренона (без покрытия)	8 мин, 24 с

Пример 16. "Тест-растворение" таблеток с немедленным высвобождением лекарственного вещества.

Скорость растворения таблеток примеров 1, 2 и 3 (как с покрытием, так и без покрытия) в 1% растворе додецилсульфата натрия определяли с помощью прибора U.S.P.II (с лопастями). В качестве растворяющей жидкости использовали 1000 мл раствора 1% додецилсульфата натрия/99% воды. Температуру упомянутого раствора поддерживали на уровне $37\pm 0,5^\circ\text{C}$ и перемешивали при проведении теста со скоростью 50 об./мин. Испытанию подвергли 12 одинаковых таблеток. Каждую из 12 таблеток отдельно

помещали в один из 12 стандартных сосудов для проведения "тест-растворения" во время 0 мин. Во время 15, 30, 45 и 60 мин из каждого сосуда отбирали 5 мл аликвоту раствора. Пробы из каждого сосуда фильтровали и определяли оптическую плотность каждой из них (УФ-спектрофотометр; кварцевые кюветы с 2 мм длиной пробега; 243 нм или максимальная длина волны УФ-излучения; контрольное испытание: растворяющая среда). Степень растворения в процентах определяли, исходя из результатов измерения оптической плотности. Результаты "тест-растворения" приведены в табл. 16А.

Таблица 16А

Таблетка	Растворение (%) в различные моменты времени, мин			
	15	30	45	60
Пример 1: таблетка, включающая 25 мг дозу эплеренона (с покрытием)	92	99	100	101
Пример 1: таблетка, включающая 25 мг дозу эплеренона (без покрытия)	92	98	99	99
Пример 2: таблетка, включающая 50 мг дозу эплеренона (с покрытием)	90	100	102	103
Пример 2: таблетка, включающая 50 мг дозу эплеренона (без покрытия)	89	97	98	98
Пример 3: таблетка, включающая 100 мг дозу эплеренона (с покрытием)	82	95	97	98
Пример 3: таблетка, включающая 100 мг дозу эплеренона (без покрытия)	84	94	96	96

Подобное же исследование провели с использованием таблеток с покрытием, включающих 100 мг дозу эплеренона, полученных, как обсуждалось в примере 3, имевших размер D_{90} частиц эплеренона, равный 45 мкм, как в примере 3, 165 и 227 мкм. При проведении каждого исследования использовали не 12 таблеток, как ранее, а 6 таблеток. Результаты этого исследования представлены в приведенной далее табл. 16В. Гранулометрический состав трех образцов приведен в представленной далее табл. 16С.

Таблица 16В

Таблетка	Растворение (%) в различные моменты времени, мин				
	15	30	45	60	90
Пример 3: $D_{90}=45$ мкм	69	87	93	95	97
Пример 3: $D_{90}=165$ мкм	57	80	90	95	102
Пример 3: $D_{90}=227$ мкм	47	69	80	87	100

Таблица 16С

Значение D	Гранулометрический состав тонкоизмельченного эплеренона, мкм		
	$D_{90}=45$	$D_{90}=165$	$D_{90}=227$
D_5	1,7	4	6,5
D_{10}	2,7	9	18
D_{50}	13,3	75	102
D_{75}	27	119	164
D_{90}	44,7	165	227
D_{95}	58,3	196	265

Пример 17. "Тест-растворение" таблеток с регулируемым высвобождением лекарственного вещества.

Испытания таблеток с регулируемым высвобождением лекарственного вещества, включающих 100 мг дозу эплеренона (примеры 11 и 13), а также таблеток с регулируемым высвобождением лекарственного вещества, включающих 50, 100 и 150 мг дозу эплеренона (пример 12), проводили с использованием процедуры примера 16 и 1% раствора додецилсульфата натрия. Средние результаты "тест-растворения" приведены в табл. 17.

Таблица 17

Время, ч	Таблетка с регулируемым высвобождением лекарств. вещества в течение 2 ч (пример 11: 100 мг доза эплеренона)	Таблетка с регулируемым высвобождением лекарственного вещества в течение 4 ч			Таблетка с регулируемым высвобождением лекарств. вещества в течение 6 ч (пример 13: 100 мг доза эплеренона)
		Доза 50 мг	Доза 100 мг	Доза 150 мг	
0,5	5	6	7	7	4
1	8	12	13	13	7
2	18	25	27	26	15
3	29	38	40	39	24
4	48	51	53	51	33
6	86	74	74	71	49
8	100	87	91	87	64
9	-	97	101	100	-
24	104	-	-	-	105

Пример 18. Гранулометрический анализ.

В табл. 18 приведены результаты гранулометрического анализа небольших загрузок фармацевтических композиций примеров 1, 11, 12 и 13, подвергавшихся мокрой грануляции перед прессованием в таблетки. В колонке "Интегральный процент загрузки" указан процент общей загрузки, размер частиц которой превышает указанный номер сита.

Таблица 18

№ сита, мкм	Немедл. высвобождение* (композиция примера 1)	Регулир. высвобождение в течение 2 ч (композиция примера 11)	Регулир. высвобождение в течение 4 ч (композиция примера 12-100 мг доза)	Регулир. высвобождение в течение 6 ч (композиция примера 13)
Подситная фракция	100,00	100,00	100,00	100,0
63 (сито № 230 (0,063 мм))	91,13	88,68	88,37	84,11
106 (сито № 140 (0,104 мм))	79,97	76,53	70,92	68,26
180 (сито № 80 (0,178 мм))	57,10	65,71	52,88	51,12
250 (сито № 60 (0,248 мм))	35,19	57,81	42,62	41,58
300 (сито № 50 (0,297 мм))	22,54	51,64	36,34	35,07
425 (сито № 40 (0,420 мм))	8,85	40,60	27,31	26,21

Пример 19. Анализ объемной плотности.

В табл. 19 приведены средние результаты анализа объемной плотности нескольких небольших загрузок фармацевтических композиций примеров 1, 11, 12 и 13, подвергавшихся мокрой грануляции перед прессованием в таблетки.

Таблица 19

Композиция	Объемная плотность, г/мл ³
Пример 1: немедленное высвобождение	0,568
Пример 11: регулируемое высвобождение в течение 2 ч	0,622
Пример 11: регулируемое высвобождение в течение 4 ч	0,565
Пример 1: регулируемое высвобождение в течение 4 ч	0,473
Пример 1: регулируемое высвобождение в течение 4 ч	0,487
Пример 1: регулируемое высвобождение в течение 4 ч	0,468
Пример 1: регулируемое высвобождение в течение 6 ч	0,528

Пример 20. Программа анализа таблеток.

В табл. 20 приведены результаты программы анализа таблеток ("TAP analysis") для образцов таблеток, имеющих состав примеров 1, 2, 3, 11, 12 и 13.

Таблица 20

Таблетки, подвергавшиеся испытанию (N=10)	Средняя масса, мг	Средняя толщина, мм	Твердость, кП
Пример 1: 25 мг доза (немедленное высвобождение*, пленочное покрытие)	88,5	3,3157	7,64
Пример 1: 25 мг доза (немедленное высвобождение, без пленочного покрытия)	85,5	3,2845	4,55
Пример 2: 50 мг доза (немедленное высвобождение, без пленочного покрытия)	170,5	4,0297	7,3t
Пример 2: 50 мг доза (немедленное высвобождение, пленочное покрытие)	176,0	4,093	10,95
Пример 3: 100 мг доза (немедленное высвобождение, без пленочного покрытия)	340,7	4,4902	9,92
Пример 3: 100 мг доза (немедленное высвобождение, пленочное покрытие)	349,6	4,546	13,91
Пример 11: 100 мг доза (регулируемое высвобождение в течение 2 ч*)	329,7	4,412	11,53
Пример 12: 50 мг доза (регулируемое высвобождение в течение 4 ч*)	160,0	4,1723	10,55
Пример 12: 100 мг доза (регулируемое высвобождение в течение 4 ч)	331,4	4,6672	14,62
Пример 12: 150 мг доза (регулируемое высвобождение в течение 4 ч)	498,7	5,4440	11,63
Пример 13: 100 мг доза (регулируемое высвобождение в течение 6 ч)	335,1	4,8242	11,05

* см. примечания к табл. 19

Пример 21. Испытание на хрупкость.

20 таблеток взвешивали и помещали во вращающийся барабан. Вначале из барабана и таблеток удаляли постороннюю пыль. Барабан вращали в течение 10 мин с частотой как минимум 25 об./мин. Барабан останавливали, таблет-

ки вынимали. Рыхлую пыль с таблеток и разрушенные таблетки удаляли, целые таблетки взвешивали. Вычисляли процент потери экспериментальных образцов примеров 1, 2, 3, 11, 12 и 13. Полученные результаты приведены в представленной далее табл. 21.

Таблица 21

Таблетки	Процент потери
Пример 1: 100 мг доза (немедленное высвобождение*)	0,177
Пример 2: 50 мг доза (немедленное высвобождение)	0,236
Пример 3: 25 мг доза (немедленное высвобождение)	0,000
Пример 11: 100 мг доза (регулируемое высвобождение в течение 2 ч*)	0,42
Пример 12: 100 мг доза (регулируемое высвобождение в течение 4 ч)	0,33
Пример 13: 100 мг доза (регулируемое высвобождение в течение 6 ч)	0,12

Пример 22. Получение таблеток с немедленным высвобождением лекарственного вещества.

Ингредиенты фармацевтических композиций, соответствующих настоящему изобретению, для мелких партий препаратов могут быть получены в соответствии с принятой фармацевтической производственной практикой способом, представленным на карте технологического процесса на фиг. 1А и фиг. 1В.

Далее представлен иллюстративный способ получения лекарственной формы с использованием исходных материалов табл. 22. Способ может осуществляться с использованием как одной загрузки, так и двух или более одновременно.

Таблица 22

Ингредиент	Мас.% от массы таблетки	Кол-во исходного материала, кг/загрузку
Эплеренон	29,41	4,412
Лактозы моногидрат (№ 310, добавление к фармакопее США)	42,00	6,3
Микрокристаллическая целлюлоза (внутригранулярная) (добавление к фармакопее США, Avicel® PH101)	7,50	1,125
Кроскармеллоза натрия (добавление к фармакопее США, Ac-Si-Sol™)	5,00	0,75
Гидроксипропилметилцеллюлоза (№ 2910, фармакопее США, Pharmacoat™ 603)	3,00	0,45
Лаурилсульфат натрия (добавление к фармакопее США)	1,00	0,15
Стерильная вода для орошения		
Тальк (фармакопее США)	1,00	0,15
Микрокристаллическая целлюлоза (внегранулярная) (добавление к фармакопее США, Avicel® PH101)	10,59	1,588
Стеарат магния (добавление к фармакопее США)	0,50	0,075
Итого	100,00	15,00

Помол. Помол эплеренона осуществляли на струйной мельнице. Значения D_{10} , D_{50} и D_{90} полученного измельченного эплеренона составляли 2,65, 23,3 и 99,93 мкм соответственно. Иными словами, 10, 50 и 90% частиц эплеренона имели размер меньше чем 2,65, 23,3 и 99,93 мкм соответственно. Для промышленных масштабов предпочтение отдается штифтовой мельнице.

Сухое смешивание. В 65 л гранулятор Niro™ Fielder в следующем порядке загружали лактозу, эплеренон, Avicel®, Ac-Di-Sol™, Pharmacoat™ 603 и лаурилсульфат натрия. Эти материалы смешивали до однородности (около 3 мин) с основной лопастью и ножом ударного типа, выставленными на медленное вращение. В промышленных масштабах может быть использована такая машина, как гранулятор Bukler Perkins™ 1000L.

Мокрая грануляция. Сухую порошковую смесь подвергали мокрой грануляции с использованием воды, соответствующей требованиям фармакопеи США. Основная лопасть и нож ударного типа гранулятора были выставлены на ускоренное вращение. В полученную смесь в течение около 3 мин с помощью водяного насоса Masterflex™, модель 7524-00 (трубопровод 24" (609,59 мм)) добавили 5 кг воды. Воду добавляли со скоростью приблизительно 1,66 кг/мин. Полученную влажную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 мин для обеспечения равномерного распределения воды в полученном грануляте. Мокрая гранулированная смесь включала около 38 мас.% воды.

Сушка. Мокрый гранулят помещали в сушилку с кипящим слоем Freund™ Flo-coater (FLF-15). Температуру воздуха на входе поддерживали на уровне приблизительно 68°C и гранулят сушили в сушилке с кипящим слоем для снижения влажности до уровня 0,5-2,5%. Уровень влажности контролировали с помощью анализатора влажности Computrac™.

Сухой рассев. Сухие гранулы пропускали через мельницу с рифлеными вальцами (сито № 20 (0,840 мм), ножи вперед, частота вращения 2400 об./мин).

Смешивание и смазывание. Сухие гранулы загружали в V-образный насос-смеситель РК (2 фута³ (56,6338 дм³)). На гранулы засыпали тальк и внегранулярную Avicel® 101 с последующим перемешиванием полученной смеси до однородного состояния (в течение около 10 мин). На полученную смесь высыпали стеарат магния и дополнительно перемешивали в течение 3 мин. Для промышленного производства может использоваться проточный насос-смеситель Croff™.

Прессование. После этого полученные гранулы прессовали с помощью настольного пресса Killian™ с оснасткой соответствующего размера с получением таблеток необходимой массы и твердости. Целевая масса, размер и

твердость 25, 50 и 100 мг таблеток приведены в представленной далее табл. 22А.

Таблица 22А

Доза эплеренона, мг	Масса таблетки, мг	Размер оснастки, дюймы (круглые, стандартные, вогнутые)	Диапазон целевой твердости, кП
25	85	7/32	3-9
50	170	9/32	5-14
100	340	12/32	8-16

Нанесение пленочного покрытия. Стерильную воду для орошения заливали в емкость из нержавеющей стали, оборудованную электрической мешалкой с крыльчаткой из нержавеющей стали (Lightnin™ TSM 2500). Мешалку включали с соответствующей скоростью. В перемешиваемую воду медленно добавляли Opadry® white (белый) (YS-1-18027-A), избегая образования пены, с получением раствора с соотношением Opadry®:вода 15:85. Перемешивание продолжали в течение 30 мин или до полного диспергирования покровного материала и получения однородной суспензии. В процессе нанесения покрытия полученную суспензию продолжали медленно перемешивать. Покрытие на таблетки наносили обычным способом, используя машину для нанесения покрытий Vector™ Hi Coater VHC-1355, имеющую 35 л дражировочный котел и два пульверизатора.

Пример 23. Получение таблетки с регулируемым высвобождением лекарственного вещества.

Далее изложен иллюстративный процесс получения лекарственной формы с использованием исходных материалов табл. 23. Упомянутый процесс может осуществляться как с одной, так и с двумя или более загрузками одновременно.

Таблица 23

Ингредиент	Мас.% от массы таблетки (таблетка включает 100 мг дозу эплеренона)	Масса загрузки, кг
Эплеренон	30,0	3,0
Лактозы моногидрат	34,0	3,4
Микрористаллическая целлюлоза (Avicel® PH101)	19,5	1,95
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel® K4M Premium)	12,0	1,2
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Pharmacoat™ 603)	3,0	0,3
Тальк	1,0	0,1
Стеарат магния	0,5	0,05
Итого	100	10

Сухое смешивание. В 60 л насос-смеситель Baker Perkins™ в следующем порядке загружали лактозу, тонкоизмельченный эплеренон, Avicel®, Methocel® K4M и Pharmacoat™ 603. Эти материалы перемешивали в течение 3 мин с основной лопастью и ножом ударного типа, выставленными на медленное вращение.

Мокрая грануляция. Сухую порошковую смесь подвергали мокрой грануляции с использованием воды, соответствующей требованиям

фармакопеи США. Основная лопасть и нож ударного типа гранулятора были выставлены на ускоренное вращение. В полученную смесь в течение около 3 мин с помощью водяного насоса Aeromatic™ добавили около 3,1 кг воды. Воду добавляли со скоростью приблизительно 995 г/мин. Полученную влажную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 мин для обеспечения равномерного распределения воды в полученном грануляте. Мокрая гранулированная смесь включала около 31 мас.% воды.

Сушка. Мокрый гранулят помещали в сушилку с кипящим слоем Aeromatic™. Температуру воздуха на входе поддерживали на уровне приблизительно 60°C и гранулят сушили в сушилке с кипящим слоем для снижения влажности до уровня 1-3%. Уровень влажности контролировали с помощью анализатора влажности Computrac™.

Сухой рассев. Сухие гранулы пропускали через мельницу с рифлеными вальцами (D6A) (сито № 20 (0,840 мм), ножи вперед, средняя частота вращения (1500-2500 об./мин)). Измельченные гранулы собирали в полиэтиленовые мешки.

Смазывание. Сухие гранулы загружали в V-образный насос-смеситель РК. (2 фута³ (56,6338 дм³)). На гранулы засыпали талк и перемешивали в течение 5 мин. После этого на гранулят высыпали стеарат магния и перемешивали в течение 3 мин. Полученный гранулят выгружали из насоса-смесителя в волоконный барабан, обтянутый двойными полиэтиленовыми мешками.

Прессование. Полученные гранулы пресовали с помощью настольного пресса Korsch™ с оснасткой 12/32", позволяющей получать стандартные круглые вогнутые таблетки. Целевая масса и целевая твердость для 100 мг таблеток составляла 333,3 мг и (11-13) кП соответственно.

Нанесение пленочного покрытия. Воду (соответствующую требованиям фармакопеи США) заливали в емкость из нержавеющей стали и медленно перемешивали с помощью электрической мешалки с крыльчаткой из нержавеющей стали. В перемешиваемую воду медленно добавляли Opadry® (white (белый): YS-1-18027-A). Скорость перемешивания увеличивали по мере необходимости для диспергирования Opadry® в воде (10% Opadry®/90% воды (в массовом отношении)), избегая образования пены. Перемешивание продолжали в течение 30 мин или до полного диспергирования покровного материала и получения однородной суспензии. В процессе нанесения покрытия полученную суспензию продолжали медленно перемешивать.

Нанесение покрытия. Использовали машину для нанесения покрытий Compulab™, имеющую 36" (914,38 мм) дражировочный котел и один пульверизатор. Воздух для распыления

подавали под давлением 45 фунтов/дюйм² (3,164 кг/см²). Таблетки взвешивали и определяли количество покровной суспензии, необходимое для нанесения на таблетку из расчета увеличения ее массы на 3%. Таблетки загружали в дражировочный котел и подключали подачу воздуха с расходом 700 футов³ (19821,830 дм³). Таблетки нагревали в течение приблизительно 10 мин с периодическим толчковым перемешиванием каждые 2 мин. Температура воздуха на входе составляла 65°C. Температура воздуха на выходе составляла около 45°C. Дражировочный котел запускали со скоростью 10 об./мин и приступали к распылению покровного материала. Скорость распыления составляла 50 г/мин. Прохождение процесса контролировали посредством определения и регистрации параметров нанесения покрытия в определенные промежутки времени. Процесс нанесения покрытия осуществляли до завершения нанесения необходимого количества покровной суспензии, после чего распыление прекращали. Дражировочный котел продолжал вращаться в течение от 2 до 5 мин. Воздухонагреватель отключали и дражировочный котел останавливали. Таблетки охлаждали в течение 10 мин; содержимое дражировочного котла в процессе охлаждения подвергали толчковому перемешиванию каждые 2 мин. Таблетки с нанесенным покрытием выгружали из дражировочного котла в волоконные барабаны, обтянутые двойными полиэтиленовыми мешками.

Пример 24. Определение фармакокинетических характеристик и безвредности разовой дозы.

Фармакокинетические характеристики, безвредность и антиальдостероновую активность разовых 10, 50, 100, 300 и 1000 мг пероральных доз эплеренона определяли посредством проведения одноцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебоконтролируемого исследования.

Установили, что эплеренон в плазме существует в равновесии с неактивной формой эплеренона с разомкнутым лактоновым кольцом. Определяли также фармакокинетические характеристики этой неактивной формы эплеренона с разомкнутым лактоновым кольцом. В исследовании было использовано семь параллельных экспериментальных групп, включавших по восемь здоровых мужчин. Каждый субъект получал одну разовую дозу следующего типа: (i) 10 мг дозу эплеренона (одна капсула с 10 мг дозой), (ii) 50 мг дозу эплеренона (две капсулы с 25 мг дозой), (iii) 100 мг дозу эплеренона (одна капсула с 100 мг дозой), (iv) 300 мг дозу эплеренона (три капсулы со 100 мг дозой), (v) 1000 мг дозу эплеренона (пять капсул с 200 мг дозой), (vi) 50 мг дозу спиринолактона, или (vii) плацебо. Фармакокинетические профили определяли, используя измеренные уровни эплеренона, фор-

мы эплеренона с разомкнутым лактоновым кольцом и спиронолактона в крови и моче.

Антиальдостероновую активность определяли, исходя из уровней натрия и калия в моче после повторного введения флудрокортизона. Безопасность определяли, исходя из результатов лабораторных испытаний, по показателям жизненно важных функций, а также по наличию и типу негативных явлений.

Введенные капсулы эплеренона соответствовали капсулам (либо комбинациям капсул), раскрытым в вышеприведенных примерах 4, 5, 7 и 8. В качестве плацебо была использована обычная капсула, содержащая лактозу. Спиринолактон, использованный в этом исследовании, был получен от компании Searle Canada (Oakville, Онтарио). Использованный в этом исследовании флудрокортизон представлял собой коммерчески доступные таблетки флудрокортизона (Florinef[®], Squibb BV).

Субъекты, воздерживавшиеся от приема пищи в течение 10 ч перед введением дозы, получали разовую пероральную дозу одного из экспериментальных лекарственных средств вместе с приблизительно 180 мл воды в 08.00 ч. Все субъекты получили 1,0 мг дозу флудрокортизона за 9 ч до введения упомянутого экспериментального лекарственного средства; 0,5 мг дозу флудрокортизона во время введения упомянутого экспериментального лекарственного средства; 0,1 мг дозу флудрокортизона через 2, 4, 6, 8, 10, 12 и 14 ч после введения упомянутого экспериментального лекарственного средства; и 0,5 мг дозу флудрокортизона через 16 ч после введения упомянутого экспериментального лекарственного средства. Каждую дозу флудрокортизона вводили со 150 мл воды, за исключением 1,0 мг дозы, которая была введена с 200 мл воды.

Перед введением дозы (за 1 ч) и затем через 2, 3, 4 и 24 ч после введения экспериментального лекарственного средства снималась электрокардиограмма в 12 отведениях. Перед введением дозы (за 1 ч) и затем через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч после введения экспериментального лекарственного средства определяли температуру тела (перорально), частоту дыхания, частоту пульса и кровяное давление (после нахождения в положении сидя в течение 3 мин). Пробы крови отбирали за -0,25 ч (до введения дозы) и через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 28, 32, 48, 72 и 96 ч после введения дозы. Пробы мочи собирали в следующее время: от -9 до 0 ч; от 0 до 2 ч; от 2 до 4 ч; от 4 до 6 ч; от 6 до 8 ч; от 8 до 10 ч; от 10 до 12 ч; от 12 до 14 ч; от 14 до 16 ч; и от 16 до 24 ч.

Пробы плазмы, отбирившиеся у субъектов после введения эплеренона, анализировали на концентрацию эплеренона и форму эплеренона с разомкнутым лактоновым кольцом. Пробы плазмы субъектов, которым вводили спиронолактон, анализировали на концентрацию спиро-

нолактона и его активных метаболитов: канренона, 7 α -тиометилспиролактона и 6 β -гидрокси-7 α -тиометилспиролактона. Поднабор проб плазмы анализировали также на уровни тестостерона. Собранную мочу анализировали для определения концентрации и количества эплеренона и формы эплеренона с разомкнутым лактоновым кольцом, выделенного количества натрия и калия, а также log₁₀ соотношения натрия/калия в моче. Средние результаты, полученные на субъектах, принимавших участие в исследовании, приведены в представленных далее табл. 24А-24J. Клинически значимых изменений при объективных исследованиях, показателей жизненно важных функций или результатов клинических лабораторных исследований не наблюдалось. Все отрицательные явления имели незначительную степень тяжести.

Таблица 24А

Время после введения дозы, ч	Концентрация эплеренона или спиронолактона в плазме, нг/мл					
	10 мг (Epl.*)	50 мг (Epl.)	100 мг (Epl.)	300 мг (Epl.)	1000 мг (Epl.)	50 мг (Spi.*)
-0,25	0	0	0	0	0	0
0,5	130,4	552,5	758,0	1619,6	3176,3	10,5
1,0	177,0	720,6	1224,6	2676,3	5258,8	23,6
2,0	158,6	692,9	1363,8	2775,0	5940,0	14,4
3,0	125,4	591,5	1113,5	2225,0	6810,0	14,3
4,0	105,7	456,6	900,1	1951,3	6218,8	4,8
6,0	65,3	269,6	558,5	1266,6	4150,0	0
8,0	34,4	146,4	275,3	842,9	2827,5	0
12,0	6,0	49,4	124,0	333,0	1335,1	0
16,0	6,0	18,3	41,9	141,9	646,8	0
24,0	1,7	3,0	13,1	38,3	208,0	0
28,0	0	1,8	6,1	21,1	107,1	0
32,0	0	0	3,0	11,3	61,7	0
48,0	0	0	0	1,7	22,3	0
72,0	0	0	0	0	1,4	0
96,0	0	0	0	0	0	0

* Epl.=эплеренон; Spi.=спиронолактон

Данные, полученные для экспериментальных доз эплеренона, демонстрируют линейную зависимость между дозой эплеренона и концентрацией в плазме.

Таблица 24В

Фармакокинетический параметр	Значение фармакокинетического параметра (Epl.=эплеренон)				
	10 мг (Epl.*)	50 мг (Epl.)	100 мг (Epl.)	300 мг (Epl.)	1000 мг (Epl.)
Площадь под кривой [(нг/мл)ч]	941,5	4017,0	7943,4	18451,4	56435,3
C _{max} , мкг/мл	191,3	797,0	1505,0	2967,5	7261,3
T _{max} , ч	1,3	1,4	1,5	1,5	2,5
T _{1/2} , ч	2,1	2,9	4,9	3,7	15,1
Среднее время существования в плазме, ч	3,9	4,2	4,9	5,5	7,0
Пероральное выведение, л/ч	13,3	13,7	13,1	17,6	18,4

Таблица 24С

Время после введения дозы, ч	Концентрация формы эплеренона с разомкнутым лактоновым кольцом в плазме, нг/мл				
	10 мг (Epl.) ¹	50 мг (Epl.)	100 мг (Epl.)	300 мг (Epl.)	1000 мг (Epl.)
-0,25	0	0	0	0	0
0,5	1,2	24,3	33,9	123,0	191,3
1,0	1,0	34,5	50,3	203,2	359,9
2,0	0	27,1	48,8	177,9	405,8

3,0	0	22,5	40,3	141,4	453,3
4,0	0	17,5	30,6	116,7	392,3
6,0	0	9,5	19,0	74,0	285,3
8,0	0	3,3	6,5	45,1	167,9
12,0	0	0	0	15,3	73,7
16,0	0	0	0	2,1	36,9
24,0	0	0	0	0	8,3
28,0	0	0	0	0	3,2
32,0	0	0	0	0	1,8
48,0	0	0	0	0	0
72,0	0	0	0	0	0

¹ Большую часть концентрация была ниже уровня определения в анализе; Epl.=эплеренон

Концентрация эплеренона в плазме в (15-20) раз превышала концентрацию в плазме формы эплеренона с разомкнутым лактоновым кольцом.

Таблица 24D

Фармакокинетический параметр	Значение фармакокинетического параметра (форма эплеренона с разомкнутым лактоновым кольцом)				
	10мг (Epl.*)	50мг (Epl.)	100мг (Epl.)	300мг (Epl.)	1000 мг (Epl.)
Площадь под кривой [(нг/мл)ч]	-	142,8	246,8	1065,1	3483,5
C _{max} , мкг/мл	-	36,4	60,4	211,8	521,5
T _{max} , ч	-	1,0	1,1	1,3	2,5
T _{1/2} , ч	-	2,7	2,7	2,8	2,6
Среднее время существования в плазме, ч	-	2,8	3,3	4,2	5,7
Пероральное выведение, л/ч		491,3	445,2	299,8	330,7

* Epl.=эплеренон

Таблица 24E

Время после введения дозы, ч	Концентрация эплеренона или спиронолактона в плазме, нг/мл						
	Плацебо	10 мг (Epl.*)	50 мг (Epl.)	100 мг (Epl.)	300 мг (Epl.)	1000 мг (Epl.)	50 мг (Spi.*)
-0,25	5,6	5,2	6,5	6,4	5-7	6,5	5,5
0,5	-	5,5	-	-	-	-	-
1,0	5,0	4,6	6,0	5,6	5,5	5,7	5,6
2,0	5,1	4,6	6,1	5,8	5,3	5,4	5,1
3,0	-	-	7,1	-	-	6,9	-
4,0	4,4	4,3	5,1	4,8	5,2	5,1	4,3
6,0	3,5	3,6	4,4	3,8	4,1	4,5	3,3
8,0	3,4	3,6	4,3	3,8	4,5	4,7	3,5
12,0	3,4	3,2	4,5	4,0	4,3	4,0	3,6
24,0	6,1	5,3	7,4	6,0	6,3	7,2	6,0
48,0	5,1	4,7	6,1	6,0	5,7	6,5	5,2

* См. примечания к табл. 24B

Таблица 24F

Период отбора проб	Концентрация (количество) эплеренона, выделенного с мочой, нг/мл, мкг				
	10 мг (Epl.*)	50 мг (Epl.)	100 мг (Epl.)	300 мг (Epl.)	1000 мг (Epl.)
от -9 до 0 ч	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
от 0 до 2 ч	278,0 (21,6)	1252,2 (99,2)	2623,3 (360,2)	9370,1 (677,7)	17858,6 (1482,0)
от 2 до 4 ч	191,1 (35,8)	1064,6 (175,3)	2305,6 (407,6)	6465,9 (873,7)	24460,3 (5983,3)
от 4 до 6 ч	107,2 (16,5)	518,3 (60,6)	1157,3 (285,1)	3865,2 (672,6)	13899,7 (4041,5)
от 6 до 8 ч	63,8 (7,6)	307,3 (30,7)	627,6 (158,8)	2237,8 (337,0)	8782,1 (2083,0)
от 8 до 10 ч	0 (0)	172,4 (27,6)	362,9 (69,1)	1208,6 (307,9)	4491,0 (1853,9)
от 10 до 12 ч	0 (0)	72,7 (16,5)	146,6 (44,7)	542,4 (162,4)	2361,1 (1177,2)

от 12 до 14 ч	0 (0)	23,1 (11,3)	110,3 (26,6)	419,6 (97,4)	3183,7 (892,8)
от 14 до 16 ч	0 (0)	21,6 (1,5)	36,5 (6,6)	292,6 (52,2)	1405,2 (340,5)
от 16 до 24 ч	0 (0)	13,1 (4,0)	7,1 (2,7)	126,4 (50,4)	658,0 (366,0)
от 0 до 24 ч	(78,8)	(410,6)	(1271,4)	(2872,3)	(17246,6)

* См. примечания к табл. 24B

Таблица 24G

Период отбора проб	Концентрация (количество) формы эплеренона с разомкнутым лактоновым кольцом, выделенной с мочой, нг/мл, мкг				
	10 мг (Epl.*)	50 мг (Epl.)	100 мг (Epl.)	300 мг (Epl.)	1000 мг (Epl.)
от -9 до 0 ч	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
от 0 до 2 ч	1781,8 (130,9)	9833,2 (689,1)	12079,2 (1079,2)	47865,1 (3357,2)	60184,4 (4589,2)
от 2 до 4 ч	854,1 (144,5)	6839,0 (801,3)	9309,8 (1355,4)	27970,5 (3923,5)	56341,5 (12603,2)
от 4 до 6 ч	532,7 (77,3)	3789,4 (404,3)	3712,5 (796,7)	16280,0 (2357,3)	28771,3 (4881,4)
от 6 до 8 ч	513,3 (50,3)	2776,2 (268,0)	2688,1 (507,1)	11626,0 (1718,3)	27599,7 (5904,1)
от 8 до 10 ч	130,3 (25,1)	1091,0 (156,3)	1400,6 (246,7)	4425,1 (1053,8)	9952,4 (3566,2)
от 10 до 12 ч	44,8 (11,0)	461,6 (91,3)	536,5 (154,5)	1965,5 (580,9)	4822,7 (2212,1)
от 12 до 14 ч	38,8 (7,4)	264,9 (64,0)	431,6 (98,2)	1841,2 (426,7)	5549,0 (1932,3)
от 14 до 16 ч	26,4 (3,2)	359,9 (33,7)	241,4 (51,1)	1448,3 (259,8)	3877,4 (920,4)
от 16 до 24 ч	0 (0)	131,0 (42,8)	133,1 (58,8)	721,8 (287,8)	2835,8 (1381,6)
от 0 до 24 ч	(433,3)	(2431,2)	(4077,9)	(12699,9)	(39017,9)

* См. примечания к табл. 24B

Выделение общего эплеренона (т.е. эплеренона и его формы с разомкнутым лактоновым кольцом) с мочой составляло приблизительно 5% дозы для всех введенных доз. Общий эплеренон почти полностью выделялся с мочой в первые 24 ч после введения дозы.

Таблица 24H

Период отбора проб	log ₁₀ соотношения натрия/калия в моче						
	Плацебо	10 мг (Epl.*)	50 мг (Epl.)	100 мг (Epl.)	300 мг (Epl.)	1000 мг (Epl.)	50 мг (Spi.*)
от -9 до 0 ч	0,920	0,918	0,960	0,874	1,026	0,985	1,006
от 0 до 2 ч	0,675	0,313	0,703	0,463	0,761	0,956	0,657
от 2 до 4 ч	0,643	0,435	0,901	0,795	1,140	1,313	0,860
от 4 до 6 ч	0,448	0,401	0,900	0,901	1,231	1,398	0,904
от 6 до 8 ч	0,590	0,616	0,906	0,970	1,451	1,594	1,023
от 8 до 10 ч	0,583	0,578	0,769	0,735	1,265	1,451	0,865
от 10 до 12 ч	0,625	0,614	0,797	0,564	1,123	1,389	0,821

* См. примечания к табл. 24B

Введение агониста альдостерона, флудрокортизона, вызывало снижение log₁₀ соотношения натрия/калия в моче. Введение 50 мг или большей дозы эплеренона реверсировало эффект флудрокортизона в течение 12 ч с соответствующим увеличением выделения натрия.

Таблица 24I

Период отбора проб	Выделение натрия с мочой, ммоль						
	Плацебо	10 мг (Epl.*)	50 мг (Epl.)	100 мг (Epl.)	300 мг (Epl.)	1000 мг (Epl.)	50 мг (Spi.*)
от -9 до 0 ч	28,8	33,4	29,2	25,7	32,8	32,8	29,1
от 0 до 2 ч	6,5	4,8	6,1	5,6	5,8	9,3	4,1
от 2 до 4 ч	7,2	7,3	10,3	11,7	15,7	28,1	8,5
от 4 до 6 ч	5,9	4,3	10,2	15,0	21,9	29,9	9,4

от 6 до 8 ч	6,0	6,2	9,0	17,9	23,3	36,1	14,8
от 8 до 10 ч	7,2	7,0	9,4	13,0	25,6	46,8	13,4
от 10 до 12 ч	8,1	7,1	10,6	7,3	16,1	29,3	8,4
от 12 до 14 ч	9,6	10,0	11,7	10,2	17,5	44,2	11,5
от 14 до 16 ч	6,7	4,2	4,0	4,2	8,6	17,0	5,9
от 16 до 24 ч	5,3	6,8	7,3	6,6	10,0	18,8	11,8

* См. примечания к табл. 24В

Таблица 24J

Период отбора проб	Выделение калия с мочой, ммоль						
	Плацебо	10 мг (Epl.)*	50 мг (Epl.)	100 мг (Epl.)	300 мг (Epl.)	1000 мг (Epl.)	50 мг (Spi.)*
от -9 до 0 ч	34,2	36,8	29,9	33,8	29,9	34,1	26,9
от 0 до 2 ч	10,3	12,8	10,0	13,7	8,4	9,8	7,5
от 2 до 4 ч	14,9	17,4	13,6	15,1	10,9	13,9	11,8
от 4 до 6 ч	15,9	13,9	12,7	17,2	12,4	12,2	10,2
от 6 до 8 ч	12,0	12,9	11,3	15,2	7,9	9,9	13,3
от 8 до 10 ч	15,5	16,7	15,5	18,2	14,0	16,6	17,9
от 10 до 12 ч	16,2	15,6	16,3	15,0	12,2	12,1	12,5
от 12 до 14 ч	20,5	24,9	23,3	21,6	19,3	21,8	20,6
от 14 до 16 ч	13,1	13,3	9,6	11,4	10,5	9,3	11,4
от 16 до 24 ч	25,3	27,6	28,3	29,3	21,5	25,7	27,9

* См. примечания к табл. 24В

Полученные данные демонстрируют линейную зависимость между дозой эплеренона и антиальдостероновой активностью. При увеличении дозы эплеренона увеличивалось выделение натрия с мочой и \log_{10} соотношение натрия/калия в моче.

Пример 25. Исследование абсорбирования, распределения, метаболизма и удаления из организма.

Для определения профилей абсорбирования, распределения, метаболизма и удаления из организма разовой 100 мг дозы перорального раствора эплеренона было проведено исследование с разовой дозой и открытой маркировкой. Определяли также фармакокинетические характеристики неактивной формы эплеренона с разомкнутым лактоновым кольцом.

Исследование проводили на восьми здоровых мужчинах. Каждый субъект получил разовую 100 мг пероральную дозу раствора [^{14}C] эплеренона (удельная активность 0,75 мКи/мг). Пробы плазмы, слюны, выдыхаемого воздуха, мочи и фекалий собирали через определенные промежутки времени и анализировали на уровень радиоактивности и концентрацию эплеренона и его формы с разомкнутым лактоновым кольцом. Безвредность определяли по результатам лабораторных испытаний, показателям жизненно важных функций, а также по количеству и типу отрицательных явлений.

Упомянутые субъекты, в течение ночи перед введением дозы воздерживавшиеся от приема пищи, в 08.00 ч получили разовую 100 мг пероральную дозу водного перорального раствора эплеренона с радиоактивной меткой, восстановленную в смеси 80 мл яблочного сока/гидроксипропил- β -циклодекстрина. Субъекты принимали внутрь по 200 мл воды через 1, 2 и 3 ч после введения дозы.

Перед введением дозы (за 1 ч) и затем через 2, 3, 4 и 24 ч после введения эксперимен-

тального лекарственного средства снималась электрокардиограмма в 12 отведениях. Перед введением дозы (за 0,5 ч) и затем через 0,5, 1, 4 и 24 ч после введения экспериментального лекарственного средства определяли температуру тела (перорально), частоту дыхания, частоту пульса и кровяное давление (после нахождения в положении сидя в течение 3 мин). Пробы крови отбирали за -0,5 ч (до введения дозы) и через 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72 и 96 ч после введения дозы. Пробы мочи собирали в следующее время: от -12 до 0 ч; от 0 до 2 ч; от 2 до 4 ч; от 4 до 8 ч; от 8 до 12 ч; от 12 до 24 ч; от 24 до 48 ч; от 72 до 96 ч; от 96 до 120 ч; от 120 до 144 ч; и от 144 до 168 ч. Отдельные фекальные пробы собирали, начиная сразу же после введения дозы, и продолжали до 08.00 ч восьмого дня. В дополнение к этому, одна фекальная проба была отобрана перед введением дозы. Пробы слюны отбирали за 0,5 ч перед введением дозы и затем через 0,5, 1, 2, 4, 6, 12 и 24 ч после введения дозы. Пробы выдыхаемого воздуха отбирали за 0,5 ч перед введением дозы и затем через 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 и 72 ч после введения дозы.

Полученные данные показывают, что удаление эплеренона из организма происходит метаболическим путем, а не посредством выведения не претерпевшего изменений эплеренона. Средний процент выведенной дозы (по общему уровню радиоактивности) с мочой и фекалиями составлял 66,6 и 32,0%, соответственно. Большая часть радиоактивности проб мочи и фекалий была обусловлена метаболитами, в то время как на долю эплеренона приходилось лишь менее 15%. Средний процент дозы, выведенной с мочой в виде эплеренона и его формы с разомкнутым лактоновым кольцом, составлял 1,65 и 4,98%, соответственно. Средний процент дозы, выведенной с фекалиями в виде эплеренона и его формы с разомкнутым лактоновым кольцом, составлял 0,807 и 2,46% соответственно. Клинически значимых изменений при объективных исследованиях, показателей жизненно важных функций или результатов клинических лабораторных исследований не наблюдалось. Серьезных отрицательных явлений не наблюдалось.

Обнаружимых концентраций общей радиоактивности в пробах выдыхаемого воздуха, отбирившихся в любое время от любого субъекта, выявлено не было. Средний процент общей радиоактивности, связанной с белками плазмы в пробах, отбирившихся через 1,5 ч, составлял 49,4%. Средняя концентрация общей радиоактивности в этих пробах составляла 2,39 мкг/мл. При введении [^{14}C] эплеренона в образцы замороженной контрольной плазмы, процент связанного эплеренона составлял 40,4% при концентрации 14,5 мкг/мл.

Средние результаты отдельных испытаний представлены в приведенных далее табл. 25А, 25В, 25С и 25D.

Таблица 25А

Фармакокинетический параметр	Общая радиоактивность		
	Плазма (+СКО*)	Цельная кровь (+СКО*)	Слюна (+СКО*)
Площадь под кривой, нг экв. ч/мл	18400±1200	12800±800	7960±500
C _{max} , нг экв./мл	2490±110	1770±80	2170±280
T _{max} , ч	1,3±0,2	1,1±0,2	0,6±0,1

* СКО - средняя квадратическая ошибка

Таблица 25В

Время после введения дозы, ч	Концентрация в плазме, нг/мл	
	Эплеренон	Форма эплеренона с разомкнутым лактоновым кольцом
-0,5	0	0
0,5	1345,0	63,2
1,0	1617,5	78,0
1,5	1591,3	70,8
2,0	1418,8	59,9
2,5	1258,1	51,0
3,0	1176,3	46,9
4,0	1001,4	41,9
6,0	595,5	23,0
8,0	390,6	13,0
12,0	148,6	1,9
16,0	68,0	0
24,0	17,3	0
36,0	0	0
48,0	0	0
72,0	0	0
96,0	0	0

Таблица 25С

Время после введения дозы, ч	Фармакокинетические параметры плазмы	
	Эплеренон	Форма эплеренона с разомкнутым лактоновым кольцом
AUC ₍₀₋₉₆₎ [(нг/мл)ч]	9537,2	352,2
C _{max} , мкг/мл	1721,3	82,8
T _{max} , ч	1,3	1,1
T _{1/2} , ч	3,8	3,1
Среднее время существования в плазме, ч	4,8	3,4
Пероральное выведение, л/ч	11,4	306,3

Таблица 25D

Период отбора проб	Выделение с мочой			
	Эплеренон		Форма эплеренона с разомкнутым лактоновым кольцом	
	Концентрация, нг/мл	Кол-во, мкг	Концентрация, нг/мл	Кол-во, мкг
от -12 до 0 ч	0	0	0	0
от 0 до 2 ч	2933,4	457,5	9004,8	1345,3
от 2 до 4 ч	1635,2	622,0	4235,1	1249,6
от 4 до 8 ч	1067,0	314,0	4717,1	1349,8
от 8 до 12 ч	388,9	158,0	1555,7	596,2
от 12 до 24 ч	99,5	95,7	438,0	400,0
от 24 до 48 ч	0	0	22,2	38,8
от 48 до 72 ч	0	0	0	0

Более 90% радиоактивности в моче было выделено в течение первых 24 ч, что свидетельствует об ускоренном удалении эплеренона и его метаболитов из организма. Основной уровень радиоактивности мочи и фекалий был обу-

словлен метаболитами, что свидетельствует об экстенсивном обмене веществ в печени.

Пример 26. Исследование биологической доступности.

Биологическую доступность и безвредность пяти различных лекарственных форм (каждая из которых включала 100 мг дозу эплеренона) определяли посредством проведения рандомизированного пятифакторного пересекающегося исследования с открытой маркировкой разовой дозы на группе здоровых взрослых людей. Упомянутые субъекты получили пять разовых доз лекарственных форм, включающих 100 мг эплеренона, в следующем виде: (i) одна 100 мг капсула эплеренона с немедленным высвобождением (IR) лекарственного вещества; (ii) одна 100 мг таблетка эплеренона с немедленным высвобождением (IR) лекарственного вещества; (iii) одна 100 мг таблетка эплеренона с регулируемым высвобождением (CR) лекарственного вещества с 50% растворением *in vitro* в течение 2 ч; (iv) одна 100 мг таблетка эплеренона с регулируемым высвобождением (CR) лекарственного вещества с 50% растворением *in vitro* в течение 4 ч; и (v) одна 100 мг таблетка эплеренона с регулируемым высвобождением (CR) лекарственного вещества с 50% растворением *in vitro* в течение 6 ч. Исследование было начато на 13 субъектах, однако лишь 9 субъектам упомянутое экспериментальное лекарственное средство было введено во всех пяти разновидностях. Введение упомянутых разновидностей экспериментального лекарственного средства осуществляли с интервалом в семь дней. Конкретный фармацевтический состав каждой лекарственной формы приведен в табл. 26А.

Таблица 26А

Ингредиент	Мас.% от массы таблетки/капсулы				
	Капсула НВЛВ*	Таблетка НВЛВ	Таблетка ¹ РВЛВ 2 ч	Таблетка ² РВЛВ 4 ч	Таблетка ³ РВЛВ 6 ч
Эплеренон	25	30	30	30	30
Лактозы моногидрат	57,86 (Лактоза Fast-Flo™)	42	40	34	30,5
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel® PH101)	11,34 (Avicel® PH102)	17,5 (7,5% intra ⁴ плюс 10% extra ⁴)	19,5	19,5	15
Кроскармеллоза натрия (Ac-Si-Sol™)	2	5	-	-	-
Methocel® K4M Premium	-	-	6	12	20
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Pharmacoat™ 603)	-	3	3	3	3
Лаурилсульфат натрия	0,5	1	-	-	-
Тальк	2,5	1	1	1	1
Стеарат магния	0,3	0,5	0,5	0,5	0,5
Коллоидный диоксид кремния	0,5	-	-	-	-
Итого	100	100	100	100	100

¹ 50% растворение *in vitro* в течение 2 ч.

² 50% растворение in vitro в течение 4 ч.

³ 50% растворение in vitro в течение 6 ч.

* Обработка.

⁴ intra=внутригранулярно; extra=внегранулярно;

НВЛВ=с немедленным высвобождением лекарственного вещества;

РВЛВ=с регулируемым высвобождением лекарственного вещества в течение N ч.

Упомянутые субъекты, воздерживавшиеся от еды в течение 8 ч и от воды в течение 1 ч перед введением каждой дозы, получали разовую пероральную дозу одного из экспериментальных лекарственных средств в 1, 8, 15, 22 и 29 день в одной из пяти рандомизированных последовательностей обработки (ABDCE, BCAED, CDEAB, DECBA и EABDC). Лекарственное средство вводили со 180 мл воды в 08.00 ч. Пробы крови отбирали за -0,5 ч (перед введением дозы) и через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36 и 48 ч после введения дозы. Пробы мочи собирали и смешивали в периоды времени между (0-24) ч и (24-48) ч после введения дозы. Раздельные анализы плазмы и мочи на эплеренон и его неактивную форму с разомкнутым лактоновым кольцом были выполнены в Phoenix International Life Sciences, Квебек, Канада. Концентрацию эплеренона и его неактивной формы с разомкнутым лактоновым кольцом в плазме и моче определяли посредством обоснованной для данного случая процедуры высокоэффективного жидкостного хроматографирования ("HPLC") на упомянутую неактивную форму с разомкнутым лактоновым кольцом. Нижние пределы обнаружения в моче как для эплеренона, так и для его неактивной формы составляли приблизительно 50 нг/мл. Полученные средние результаты приведены в представленных далее табл. 26B, 26C, 26D и 26E. В табл. 26F приведен гранулометрический состав тонкоизмельченного эплеренона в микронах для нескольких препаратов, использованных в этом примере.

Таблица 26B

Время после введения дозы, ч	Концентрация эплеренона в плазме, нг/мл				
	Капсула НВЛВ	Таблетка НВЛВ	Таблетка РВЛВ 2 ч	Таблетка РВЛВ 4 ч	Таблетка РВЛВ 6 ч
-0,5	3,0	0	0	0	0
0,5	939,3	818,2	287,2	144,1	53,5
1,0	1335,8	1413,0	579,2	337,1	176,1
2,0	1560,7	1616,6	973,8	569,0	393,8
3,0	1426,8	1402,1	1111,5	718,3	555,1
4,0	1292,3	1130,2	1109,2	826,1	616,3
6,0	851,3	759,6	933,2	753,2	525,6
8,0	536,9	506,4	690,1	691,7	524,7
10,0	386,3	328,3	540,3	631,1	430,6
12,0	250,9	227,1	417,3	597,5	429,9
16,0	124,3	121,8	229,0	390,1	357,2
24,0	33,2	52,6	81,2	171,0	168,3
36,0	7,1	6,5	17,2	29,4	39,8
48,0	11,8	6,5	6,6	11,4	12,6

НВЛВ=с немедленным высвобождением лекарственного вещества;

РВЛВ=с регулируемым высвобождением лекарственного вещества в течение N ч.

Таблица 26C

Фармакокинетический параметр	Фармакокинетические параметры эплеренона в плазме				
	Капсула НВЛВ*	Таблетка НВЛВ	Таблетка РВЛВ 2 ч	Таблетка РВЛВ 4 ч	Таблетка РВЛВ 6 ч
AUC ₍₀₋₄₈₎ [(нг/мл)ч]	12042,69	12092,16	11949,27	13263,23	10663,00
AUC _(0-1,0C) [(нг/мл)ч]	11944,77	11981,35	11706,29	13061,75	10588,93
AUC _(0-∞) [(нг/мл)ч]	11224,29	12188,89	12045,98	13402,55	10815,43
C _{max} , мкг/мл	1704,90	1668,76	1152,65	878,87	709,91
C _{max} /AUC _(0-∞) , ч ⁻¹	0,16	0,17	0,11	0,07	0,08
T _{max} , ч	1,84	1,34	3,34	4,56	7,55
T _{1/2} , ч	4,08	4,10	5,17	5,41	6,01
XU ₍₀₋₂₄₎ , мг	1,82	1,98	1,81	1,57	1,47
XU ₍₂₄₋₄₈₎ , мг	0,01	0,06	0,00	0,16	0,17
XU ₍₀₋₄₈₎ , мг	1,83	2,04	1,81	1,73	1,64

НВЛВ=с немедленным высвобождением лекарственного вещества;

РВЛВ=с регулируемым высвобождением лекарственного вещества в течение N ч.

Таблица 26D

Время после введения дозы, ч	Концентрация формы эплеренона с разомкнутым лактоновым кольцом в плазме, нг/мл				
	Капсула НВЛВ	Таблетка НВЛВ	Таблетка РВЛВ 2 ч	Таблетка РВЛВ 4 ч	Таблетка РВЛВ 6 ч
-0,5	0	0	0	0	0
0,5	46,5	39,2	9,7	2,9	0,0
1,0	65,4	68,1	24,5	13,3	3,9
2,0	71,1	78,7	43,8	22,9	14,3
3,0	65,0	66,1	47,1	29,5	21,4
4,0	57,5	54,2	47,2	39,3	22,4
6,0	42,3	39,7	46,8	35,5	21,8
8,0	23,8	25,8	33,3	33,4	25,4
10,0	19,5	14,4	26,5	30,2	18,2
12,0	10,6	7,8	20,5	29,0	18,7
16,0	3,9	3,2	10,2	16,4	14,6
24,0	0,0	1,2	1,7	4,9	4,3
36,0	0	0	0	0	1,0
48,0	0	0	0	0	0

НВЛВ=с немедленным высвобождением лекарственного вещества;

РВЛВ=с регулируемым высвобождением лекарственного вещества в течение N ч.

Таблица 26E

Фармакокинетический параметр	Фармакокинетические параметры формы эплеренона с разомкнутым лактоновым кольцом в плазме				
	Капсула НВЛВ*	Таблетка НВЛВ	Таблетка РВЛВ 2 ч	Таблетка РВЛВ 4 ч	Таблетка РВЛВ 6 ч
AUC ₍₀₋₄₈₎ [(нг/мл)ч]	533,56	502,83	527,62	554,71	402,03
AUC _(0-1,0C) [(нг/мл)ч]	504,91	475,75	489,86	495,61	356,94
C _{max} , мкг/мл	66,73	81,81	51,16	44,26	32,59
T _{max} , ч	1,89	1,67	4,34	4,79	7,67
XU ₍₀₋₂₄₎ , мг	5,94	6,43	6,81	6,42	4,83
XU ₍₂₄₋₄₈₎ , мг	0,16	0,32	0,25	0,70	0,74
XU ₍₀₋₄₈₎ , мг	6,10	6,75	7,06	7,12	5,56

НВЛВ=с немедленным высвобождением лекарственного вещества;

РВЛВ=с регулируемым высвобождением лекарственного вещества в течение N ч.

Таблица 26F

Значение D	Гранулометрический состав тонкоизмельченного эплеренона, мкм	
	Капсула с немедленным высвобождением лекарственного вещества	Таблетка с немедленным высвобождением лекарственного вещества, таблетки с регулируемым высвобождением лекарственного вещества в течение 2, 4 и 6 ч
D ₅	2	3
D ₁₀	3	5
D ₅₀	18	33
D ₇₅	39	63
D ₉₀	82	96
D ₉₅	114	119

Пример 27. Изучение эффекта приема пищи.

Для определения фармакокинетических профилей эплеренона в условиях приема пищи и голодания, также для определения безвредности и переносимости эплеренона было проведено рандомизированное пересекающееся исследование с открытой маркировкой. Безвредность оценивали, основываясь на количестве негативных явлений, показателях жизненно важных функций и результатах клинических лабораторных испытаний. Двенадцать здоровых мужчин произвольно разделяли на группы для приема разовой 100 мг дозы эплеренона на 1 день и 8 день в следующих условиях (i) во время голодания либо (ii) сразу же после завтрака с высоким содержанием жиров. Упомянутым субъектам перорально вводили разовую 100 мг дозу эплеренона в форме капсулы, описанной в примере 7, вместе с (200-240) мл воды в 08.00 ч на 1 день и 8 день. Субъекты, произвольно выделенные в группу для приема завтрака с высоким содержанием жиров, должны были съесть всю еду за 20 мин до введения лекарственного средства. Еда с высоким содержанием жиров включала приблизительно 33 г белка, 75 г жира, 58 г углеводов и 1000 калорий. Пробы крови отбирали за -0,5 ч (перед введением дозы) и через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 28, 32, 48 и 72 ч после введения дозы, и анализировали для определения концентрации эплеренона и его формы с разомкнутым лактоновым кольцом. Клинически значимые изменения показателей жизненно важных функций либо результатов объективного обследования отсутствовали. Все негативные явления имели незначительную степень тяжести. Средние результаты представлены в приведенных далее табл. 27A и 27B.

Таблица 27A

Время после введения дозы, ч	Концентрация в плазме, нг/мл			
	Голодание		Завтрак с высоким содержанием жиров	
	Эплеренон	Форма эплеренона с разомкнутым лактоновым кольцом	Эплеренон	Форма эплеренона с разомкнутым лактоновым кольцом
-0,5	0	0	0	0
0,5	1010,500	69,163	71,225	2,300
1,0	1562,667	91,208	366,192	17,392
2,0	1393,333	70,600	712,250	36,964
3,0	1174,417	58,833	1038,167	56,742

4,0	955,167	45,042	1239,750	66,817
6,0	586,583	31,773	946,000	51,675
8,0	387,583	18,708	672,833	30,950
12,0	150,850	5,519	282,250	12,708
16,0	68,783	0	130,467	2,540
24,0	17,667	0	39,008	0
28,0	7,617	0	21,733	0
32,0	3,283	0	7,508	0
48,0	0	0	1,908	0
72,0	0	0	0	0

Таблица 27B

Фармакокинетический параметр	Значение фармакокинетических параметров в плазме			
	Голодание		Завтрак с высоким содержанием жиров	
	Эплеренон	Форма эплеренона с разомкнутым лактоновым кольцом	Эплеренон	Форма эплеренона с разомкнутым лактоновым кольцом
AUC ₍₀₋₉₆₎ [(нг/мл)ч]	9202,063	430,624	10171,631	470,137
C _{max} , мкг/мл	1634,167	100,158	1334,333	73,858
T _{max} , ч	1,292	3,076	3,750	3,198
T _{1/2} , ч	3,369	3,750	3,71	1,125

Поедание завтрака с высоким содержанием жиров вызывало (как в случае эплеренона, так и его формы с разомкнутым лактоновым кольцом) снижение C_{max} и возрастание T_{max}, но оказывало минимальное либо вообще не оказывало воздействия на AUC₀₋₉₆ и T_{1/2}. Полученные результаты указывают на то, что пища с высоким содержанием жиров оказывает минимальное воздействие на степень абсорбирования эплеренона, однако, она снижает скорость его абсорбирования. Соответственно введение эплеренона можно производить без учета времени приема пищи, поскольку влияние пищи имеет минимальное клиническое значение.

Пример 28. Исследование многократного приема лекарственного средства. Переносимость многократных пероральных доз и фармакокинетику нескольких доз эплеренона определяли посредством проведения двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого, последовательного группового анализа с возрастающей пероральной дозой на 40 здоровых мужчинах (5 групп по 8 человек). Экспериментальное лекарственное средство вводили тремя последовательными групповыми дозами, причем каждая группа включала эплеренон, спиринолактон и плацебо. В первый день была введена разовая 100 мг (одна 100 мг доза), 300 мг (три 100 мг капсулы) или 1000 мг (пять 200 мг капсул) доза эплеренона, 1000 мг доза спиринолактона или плацебо. Упомянутые 100 и 200 мг капсулы соответствовали капсулам, описание которых было приведено в примерах 7 и 8 соответственно. После 48 ч интервала, экспериментальное лекарственное средство вводили один раз в день в течение 11 дней. Антиальдостероновую активность определяли после введения флудрокортизона на 12 день и 13 день.

Фармакокинетические данные по плазме приведены в представленной далее табл. 28.

Таблица 28

Доза эплеренона Фармакокинетический параметр	Значение фармакокинетических параметров			
	Эплеренон		Форма эплеренона с разомкнутым лактоновым кольцом	
	Разовая доза	Многоразовая доза	Разовая доза	Многоразовая доза
100 мг доза				
AUC ₍₀₋₉₆₎ [(нг/мл)ч]	11349	11772	613	663
C _{max} , мкг/мл	1747	1904	108	129
T _{max} , ч	1,8	1,1	1,7	0,7
T _{1/2} , ч	3,9	4,0	3,5	3,3
300 мг доза				
AUC ₍₀₋₉₆₎ [(нг/мл)ч]	23890	26514	1844	2200
C _{max} , мкг/мл	3227	3582	292	364
T _{max} , ч	2,4	1,8	1,6	1,3
T _{1/2} , ч	4,6	4,6	3,0	3,5
1000 мг доза				
AUC ₍₀₋₉₆₎ [(нг/мл)ч]	62053	63249	5912	6310
C _{max} , мкг/мл	6685	7394	782	830
T _{max} , ч	2,0	1,4	1,7	1,3
T _{1/2} , ч	8,7	6,2	3,7	4,8

Концентрации эплеренона в плазме обнаруживались через 24 ч после введения во всех экспериментальных группах. Концентрации эплеренона в плазме и средние значения площади под кривой (AUC), приведенные в соответствие с дозой, после разового либо многократного введения экспериментального лекарственного средства указывают на отсутствие дозозависимой пропорциональности в диапазоне (100-1000) мг доз. Результаты, полученные для формы эплеренона с разомкнутым лактоновым кольцом, соответствовали дозозависимой пропорциональности после разового или многократного введения экспериментального лекарственного средства. В целом, существенного либо связанного с дозой накопления эплеренона или его формы с разомкнутым лактоновым кольцом не наблюдалось.

Выделение общего эплеренона (т.е. эплеренона и его формы с разомкнутым лактоновым кольцом) с мочой составляло приблизительно 5% дозы для всех введенных доз. Общий эплеренон почти полностью выделялся с мочой в первые 24 ч после введения дозы. Эплеренон значительно повышал \log_{10} соотношение натрия/калия в моче в дозах от 100 до 1000 мг после разового введения. Однако постоянного увеличения \log_{10} соотношения натрия/калия в моче после многократного введения эплеренона или спиронолактона не наблюдалось. После введения разовых доз эплеренона значительного изменения концентраций натрия и калия в сыворотке не наблюдалось, однако, после многократного введения наблюдалось временное снижение концентрации натрия и возрастание концентрации калия. Эплеренон вызывал дозозависимое увеличение средних уровней ренина (активного и общего) в плазме и уровней альдосте-

рона в сыворотке, однако не оказывал постоянного, пролонгированного либо дозозависимого воздействия на большинство половых гормонов и профили тиреотропина.

Пример 29. Анализ лечения гипертензии.

Безвредность и эффективность ряда доз эплеренона при лечении гипертензии относительно плацебо оценивали посредством проведения многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого, параллельного группового исследования. Спиринолактон (50 мг, дважды в день) был включен в качестве активного эталонного лекарственного средства. 470 пациентов произвольно разделили на 8 групп, которые получали следующее: (i) плацебо, 2 раза в день; (ii) эплеренон, 50 мг, 4 раза в день; (iii) эплеренон, 100 мг, 4 раза в день; (iv) эплеренон, 400 мг, 4 раза в день; (v) эплеренон, 25 мг, 2 раза в день; (vi) эплеренон, 50 мг, 2 раза в день; (vii) эплеренон, 200 мг, 2 раза в день; и (viii) спиронолактон, 50 мг, 2 раза в день. Основной переменной эффективности было изменение диастолического кровяного давления в манжетке (Δ DBP; в положении сидя), измерявшееся по конечным уровням в плазме после восьми недель двойной слепой обработки. Второстепенными измерявшимися переменными были изменение конечного систолического кровяного давления (Δ SBP; в положении сидя), изменение среднего 24 ч диастолического кровяного давления (Δ DBP) и изменение среднего 24 ч систолического кровяного давления (Δ SBP). Основные и второстепенные переменные анализировали для сравнения схем приема лекарственного средства (2 раза в день/4 раза в день) по каждой группе доз эплеренона, а также для сравнения эплеренона и спиронолактона с плацебо. Изменения уровней ренина в плазме и альдостерона в сыворотке после восьми недель лечения также подвергались анализу как второстепенные критерии эффективности.

После 8 недель лечения все дозы эплеренона снизили, по сравнению с плацебо, диастолическое и систолическое давление в манжетке. При более высоких дозах эплеренона наблюдалось большее снижение диастолического и систолического кровяного давления. В общем, при обеих схемах приема лекарственного средства (4 раза в день/2 раза в день) наблюдалось эквивалентное снижение уровней кровяного давления. При двукратной схеме приема лекарственного средства, однако, наблюдалась тенденция к большему снижению. Подобные же изменения наблюдались и в конечных 24 ч амбулаторных уровнях кровяного давления. В ходе проведения исследования средние отклонения частоты сердечных сокращений от исходного уровня были минимальными во всех экспериментальных группах, причем наибольшее среднее увеличение и снижение частоты сердечных сокращений составляло +2 удара/мин и -1,8 удара/мин соот-

ветственно. В соответствии с антагонистическим воздействием на рецепторы альдостерона, наблюдалось возрастание уровня альдостерона как в экспериментальной группе, получавшей эплеренон, так и в экспериментальной группе, получавшей спиронолактон (по сравнению с экспериментальной группой, получавшей плацебо), а также увеличение уровней как общего, так и активного ренина. Безвредность оценивали путем сравнения количества негативных явлений, симптомов при воздержании, результатов анализа мочи, результатов лабораторных гематологических и биохимических исследований экспериментальной группы с группой, получавшей плацебо.

Во всех экспериментальных группах, получавших эплеренон, наблюдалось небольшое, однако, устойчивое увеличение уровня калия и снижение уровня натрия. В экспериментальных группах, получавших эплеренон, наблюдалось

увеличение азота мочевины крови, уровней мочевой кислоты и снижение pH мочи, по сравнению с экспериментальной группой, получавшей плацебо. Каждая из схем приема эплеренона пациентами переносилась хорошо. Отрицательных побочных явлений при дозе 1000 мг, максимальной вводившейся дозе, не наблюдалось.

Конкретные фармацевтические композиции каждой эплереноновой капсулы приведены в примерах 5, 6, 7 и 8. В качестве плацебо была использована традиционная капсула, содержащая лактозу. Спиринолактон, использованный при проведении упомянутого исследования, был получен от компании Searle Canada (Oakville, Онтарио).

Средние результаты, полученные на пациентах, участвовавших в упомянутом исследовании, представлены в приведенных далее табл. 29А и 29В.

Таблица 29А

Лечебная схема	Основная переменная эффективности: изменение конечного диастолического кровяного давления в манжетке (Δ DBP) (мм рт.ст., в положении сидя)	Второстепенные переменные эффективности		
		Изменение конечного систолического кровяного давления в манжетке (Δ SBP) (мм рт.ст., в положении сидя)	Среднее 24 ч изменение диастолического кровяного давления (Δ DBP) (мм рт.ст.)	Среднее 24 ч изменение систолического кровяного давления (Δ SBP) (мм рт.ст.)
Плацебо	-1,0	2,0	0,6	0,0
Эплеренон, 50 мг, 4 раза в день	-4,4	-4,6	-4,6	-7,1
Эплеренон, 100 мг, 4 раза в день	-4,5	-8,0	-6,1	-9,7
Эплеренон, 400 мг, 4 раза в день	-8,9	-14,1	-7,6	-13,0
Эплеренон, 25 мг, 2 раза в день	-4,5	-8,9	-3,9	-7,4
Эплеренон, 50 мг, 2 раза в день	-7,8	-11,8	-7,2	-12,6
Эплеренон, 200 мг, 2 раза в день	-9,4	-15,9	-9,3	-15,9
Спиринолактон, 50 мг, 2 раза в день	-9,5	-17,6	-8,9	-15,7

Среднее снижение диастолического кровяного давления приблизительно 5% или больше, наблюдалось в течение приблизительно (12-24) ч после введения упомянутого экспериментального лекарственного средства.

Таблица 29В

Лечебная схема	Уровень активного ренина в плазме: среднее отклонение от исходного уровня, мЕд/л	Уровень альдостерона в сыворотке: среднее отклонение от исходного уровня, нг/дл
Плацебо	2,2	1,0
Эплеренон, 50 мг, 4 раза в день	2,9	6,0
Эплеренон, 100 мг, 4 раза в день	13,9	10,5
Эплеренон, 400 мг, 4 раза в день	21,2	19,2
Эплеренон, 25 мг, 2 раза в день	1,2	7,3
Эплеренон, 50 мг, 2 раза в день	15,0	10,0
Эплеренон, 200 мг, 2 раза в день	32,0	32,8
Спиринолактон, 50 мг, 2 раза в день	13,3	19,2

Среднее увеличение концентрации ренина в плазме приблизительно 10% или больше, наблюдалось в течение приблизительно (12-24) ч после введения упомянутого экспериментального лекарственного средства. Среднее увеличение концентрации альдостерона в плазме приблизительно 50% или больше наблюдалось в течение приблизительно (12-24) ч после введения упомянутого экспериментального лекарственного средства.

Пример 30. Эффект размера частиц эплеренона.

Эффект размера частиц исходного материала, эплеренона, использовавшегося в фармацевтической композиции, на концентрацию эплеренона в плазме и относительную биологическую доступность, исследовали на собаках. Четверем здоровым коротконогим гончим-самкам массой от 8 до 12 кг внутривенно вводили одну капсулу с немедленным высвобождением (IR) лекарственного вещества, в которой находилась лекарственная форма, описание которой

приведено в представленной далее табл. 30А, затем 10 мл воды.

Таблица 30А

Ингредиент	Мас.% от мас-сы таблетки	Кол-во, мг
Эплеренон	50,00	200,00
Лактоза, Fast-Flo™	36,95	147,80
Водный раствор микрокристаллической целлюлозы (Avicel® PH102)	7,25	29,00
Лаурилсульфат натрия	0,50	2,00
Кроскармеллоза натрия	2,00	8,00
Тальк	2,50	10,00
Коллоидный диоксид кремния	0,50	2,00
Стеарат магния	0,30	1,20
Итого	100,00	400,00
Капсулы, размер № 0, молочно-белого цвета	1 капсула	

За (15-20) ч до введения упомянутой капсулы собак прекращали кормить; после введения дозы лекарственного средства они не получали корма как минимум в течение 4 ч. Пробы крови (приблизительно 3 мл) отбирали венепункцией в охлажденные пробирки с гепарином через 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 и 24 ч после введения дозы. Отобранные пробы крови сразу же помещали на лед. Плазму от форменных элементов отделяли посредством приблизительно 15 мин центрифугирования. Полученные образцы плазмы замораживали при температуре приблизительно -20°C и хранили до проведения анализа. Анализ осуществляли посредством жидкостного хроматографирования/масс-спектрометрии/масс-спектрокопии.

Это исследование проводили на тех же четырех собаках для трех лекарственных форм, которые различались лишь размером частиц исходного материала (эплеренона). В трех экспериментальных лекарственных формах использовали исходный материал (эплеренон), имеющий размер частиц D_{90} (т.е. размер как минимум 90% частиц) менее чем приблизительно 212 мкм, менее чем приблизительно 86 мкм и менее чем приблизительно 36 мкм соответственно. Введение каждой упомянутой лекарственной формы осуществляли как минимум с пятидневным промежуточным периодом, предназначенным для вымывания (выведения) предшествующей лекарственной формы из организма. Следствием снижения размера частиц D_{90} исходного материала (эплеренона) от приблизительно 212 до менее чем приблизительно 86 мкм было почти 100% увеличение относительной биологической доступности. Средние результаты представлены в приведенных далее табл. 30В и 30С.

Таблица 30В

Время, ч	Концентрация эплеренона в сыворотке крови, мкг/мл		
	$D_{90}=212$ мкм	$D_{90}=86$ мкм	$D_{90}=36$ мкм
0	0	0	0
0,5	1,83	3,65	1,99
1,0	2,40	6,18	5,86
2,0	3,77	6,89	6,77
3,0	2,85	5,70	6,60

4,0	2,61	4,39	5,56
6,0	1,63	3,11	3,31
8,0	1,10	1,90	2,09
24,0	0,0252	0,032	0,0706

Таблица 30С

Фармакокинетический параметр	Значение фармакокинетического параметра		
	$D_{90}=212$ мкм	$D_{90}=86$ мкм	$D_{90}=36$ мкм
C_{max} , мкг/мл	3,98	7,02	7,39
T_{max} , ч	1,50	1,75	2,25
AUC [(мкг/мл)ч]	26,6	49,2	53,1
Относительная биологическая доступность, %	53,25	100	107,9

Определения

Упомянутый термин "носитель" обозначает материал, включенный в состав фармацевтической композиции для придания последней определенных желательных свойств. Например, в случае таблетки, носитель может добавляться для замедления скорости растворения, маскировки плохого вкуса либо улучшения внешнего вида таблетки.

Упомянутый термин "матрица" либо "матричная система" обозначает комбинацию всех носителей данной лекарственной формы, в которую включается активное лекарственное средство.

Упомянутый термин " $AUC_{(0-48)}$ " обозначает площадь под кривой зависимости "концентрация в плазме-время" от t 0 до t 48 в единицах [(нг/мл)ч], определенную с помощью линейной формулы трапеций.

Упомянутый термин " $AUC_{(0-LQC)}$ " обозначает площадь под кривой зависимости "концентрация в плазме-время" от t 0 до последней количественно определяемой концентрации ("LQC") в единицах [(нг/мл)ч], определенную с помощью формулы трапеций.

Упомянутый термин " C_{max} " обозначает максимальную наблюдаемую концентрацию.

Упомянутый термин " T_{max} " обозначает время, на которое приходится C_{max} .

Упомянутый термин " $T_{1/2}$ " обозначает конечный период полувыведения, в единицах времени, определенный посредством простой регрессии зависимости между натуральной логарифмической ($\log(\ln)$) концентрацией и временем для частных значений на "завершающей фазе" кривой "концентрация-время". $T_{1/2}$ вычисляли как $-\ln(2)/(-\beta)$.

Упомянутый термин " $AUC_{(0-\infty)}$ " вычисляется как $AUC_{(0-LQC)} + LQC/(-\beta)$, где LQC - последняя количественно определяемая концентрация в плазме, β - наклон из вычисления $T_{1/2}$.

Упомянутый термин " $C_{max}/AUC_{(0-LQC)}$ " обозначает скорость абсорбирования.

Упомянутый термин " $XU(0-\tau)$ " обозначает общее количество эплеренона (либо неактивной формы эплеренона с разомкнутым лактоновым кольцом) в моче в течение каждого периода отбора проб ((0-24) ч, (24-48) ч и (0-48) ч), вычис-

ленное как концентрация лекарственного средства в моче, умноженная на объем мочи.

Упомянутый термин "MRT" обозначает среднее время существования, вычисленное как площадь под моментной кривой ($AUMC_{(0-96)}$), деленная на $AUC_{(0-96)}$.

Упомянутый термин "CL/F" обозначает кажущееся (пероральное) выведение, вычисленное как $(1000 \times \text{доза в мг}) / AUC_{(0-96)}$.

Поскольку в вышеупомянутые лекарственные формы и методы могут вноситься различные изменения без отклонения от объема настоящего изобретения, предполагается, что весь материал, содержащийся в вышеприведенном описании, должен рассматриваться как иллюстративный, а не истолковываться в ограничивающем смысле. Все патентные документы, перечисленные в настоящем описании, включены в него как ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая эплеренон в количестве от приблизительно 10 до приблизительно 1000 мг и фармацевтически приемлемый носитель, причем распределение размеров частиц эплеренона таково, что D_{90} частиц эплеренона составляет от приблизительно 25 до приблизительно 400 мкм.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая эплеренон в количестве от приблизительно 20 до приблизительно 400 мг.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая эплеренон в количестве от приблизительно 25 до приблизительно 150 мг.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая

от приблизительно 24 до приблизительно 35 мас.% эплеренона;

от приблизительно 25 до приблизительно 45 мас.% лактозы;

от приблизительно 10 до приблизительно 25 мас.% микрокристаллической целлюлозы и

от приблизительно 5 до приблизительно 50 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, где упомянутый носитель является целлюлозным и упомянутый целлюлозный носитель выбирают из группы, включающей облагороженную целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, алкилцеллюлозу, а также их производные и соли.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая одно или несколько фармацевтически приемлемых связывающих веществ, где упомянутое связывающее вещество или связывающие вещества присутствуют в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 25% от общей массы композиции.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, где упомянутые связывающие вещества выбирают из группы, включающей аравийскую ка-

медь, трагакант, сахарозу, желатин, глюкозу, крахмал, целлюлозы, альгиновую кислоту, соли альгиновой кислоты, алюмосиликат магния, полиэтиленгликоль, камеди, полисахаридные кислоты, бентониты, поливинилпирролидон, полиметакрилаты, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, этилцеллюлозу и набухший крахмал.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая один или несколько фармацевтически приемлемых разбавителей, где упомянутый разбавитель или разбавители присутствуют в количестве от приблизительно 5 до приблизительно 99% от общей массы композиции.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, где упомянутые разбавители выбирают из группы, включающей лактозу, крахмал, маннит, сорбит, декстрозу, микрокристаллическую целлюлозу, двухосновный фосфат кальция, разбавители на основе сахарозы, кондитерский сахар, одноосновный гидросульфат кальция, дигидросульфат кальция, тригидролактат кальция, декстраты, инозит, гидролизованные сухие вещества зерновых, амилозу, порошковую целлюлозу, карбонат кальция, глицин и бентонит.

10. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая один или несколько фармацевтически приемлемых дезинтеграторов, где упомянутые дезинтеграторы присутствуют в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 30% от общей массы композиции.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, где упомянутые дезинтеграторы выбирают из группы, включающей крахмалы, натрий (крахмал)гликолят, глины, целлюлозы, альгинаты, набухшие крахмалы зерновых, кросповидон и камеди.

12. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая один или несколько фармацевтически приемлемых увлажняющих компонентов, где упомянутый увлажняющий компонент или увлажняющие компоненты присутствуют в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 15% от общей массы композиции.

13. Фармацевтическая композиция по п.12, где упомянутые увлажняющие компоненты выбирают из группы, включающей олеиновую кислоту, глицерилмоностеарат, сорбитанмоноолеат, сорбитанмонолаурат, триэтанолamina олеат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат, олеат натрия и лаурилсульфат натрия.

14. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая одно или несколько фармацевтически приемлемых смазывающих веществ, где упомянутое смазывающее вещество или смазывающие вещества присутствуют в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% от общей массы композиции.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, где упомянутые смазывающие вещества выбирают из группы, включающей глицерилбегенат,

стеараты, стеариновую кислоту, гидрогенизированные растительные масла, тальк, воски, Stearowet™, борную кислоту, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, DL-лейцин, полиэтиленгликоли, олеат натрия, лаурилсульфат натрия и лаурилсульфат магния.

16. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая одно или несколько фармацевтически приемлемых веществ, препятствующих прилипанию, или компонентов, повышающих скольжение, где упомянутое вещество, препятствующее прилипанию или вещества, препятствующие прилипанию или компоненты, повышающие скольжение, присутствуют в количестве от приблизительно 0,25 до приблизительно 10% от общей массы композиции.

17. Фармацевтическая композиция по п.16, где упомянутые вещества, препятствующие прилипанию, или компоненты, повышающие скольжение, выбирают из группы, включающей тальк, кукурузный крахмал, DL-лейцин, лаурилсульфат натрия и стеараты металлов.

18. Фармацевтическая композиция по п.6, где упомянутый эплеренон присутствует в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 95% от общей массы композиции.

19. Фармацевтическая композиция по п.18, содержащая один либо несколько носителей, выбранных из группы, включающей разбавители, связывающие вещества, дезинтеграторы, увлажняющие компоненты, смазывающие вещества и вещества, препятствующие прилипанию, или компоненты, повышающие скольжение.

20. Фармацевтическая композиция по п.18, содержащая гидроксипропилметилцеллюлозу.

21. Фармацевтическая композиция по п.18, содержащая лактозу.

22. Фармацевтическая композиция по п.18, содержащая микрокристаллическую целлюлозу.

23. Фармацевтическая композиция по п.18, содержащая кроскармеллозу натрия.

24. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая

лактозу в количестве от приблизительно 5 до приблизительно 90% от общей массы композиции;

микрокристаллическую целлюлозу в количестве от приблизительно 5 до приблизительно 90% от общей массы композиции; и

гидроксипропилметилцеллюлозу в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 10% от общей массы композиции.

25. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая

от приблизительно 1 до приблизительно 90 мас.% эплеренона;

от приблизительно 5 до приблизительно 90 мас.% лактозы;

от приблизительно 5 до приблизительно 90 мас.% микрокристаллической целлюлозы и

от приблизительно 0,5 до приблизительно 10 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы.

26. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая

от приблизительно 19 до приблизительно 40 мас.% эплеренона;

от приблизительно 32 до приблизительно 52 мас.% лактозы;

от приблизительно 8 до приблизительно 28 мас.% микрокристаллической целлюлозы и

от приблизительно 1 до приблизительно 8 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы.

27. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая

от приблизительно 24 до приблизительно 35 мас.% эплеренона;

от приблизительно 37 до приблизительно 47 мас.% лактозы;

от приблизительно 13 до приблизительно 23 мас.% микрокристаллической целлюлозы;

от приблизительно 2 до приблизительно 6 мас.% кроскармеллозы натрия и

от приблизительно 2 до приблизительно 4 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы.

28. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая

от приблизительно 28 до приблизительно 31 мас.% эплеренона;

от приблизительно 41 до приблизительно 43 мас.% моногидрата лактозы;

от приблизительно 17 до приблизительно 19 мас.% микрокристаллической целлюлозы;

от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5 мас.% кроскармеллозы натрия и

от приблизительно 2,5 до приблизительно 3,5 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы.

29. Препаративная форма композиции по п.1, представляющая собой таблетку единичной дозы, покрытую либо не покрытую оболочкой, причем упомянутая таблетка, не покрытая оболочкой, либо упомянутая покрытая оболочкой

таблетка перед покрытием оболочкой содержит

приблизительно 29,4 мас.% эплеренона;

приблизительно 42 мас.% лактозы;

приблизительно 18,1 мас.% микрокристаллической целлюлозы;

приблизительно 5 мас.% кроскармеллозы натрия;

приблизительно 3 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы;

приблизительно 1 мас.% лаурилсульфата натрия;

приблизительно 1 мас.% талька и

приблизительно 0,5 мас.% стеарата магния.

30. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая

от приблизительно 23 до приблизительно 27 мг эплеренона;

от приблизительно 34 до приблизительно 38 мг лактозы;

от приблизительно 14 до приблизительно 17 мг микрокристаллической целлюлозы;

от приблизительно 3 до приблизительно 6 мг кроскармеллозы натрия;

от приблизительно 1 до приблизительно 4 мг гидроксипропилметилцеллюлозы;

от приблизительно 0,25 до приблизительно 1,5 мг лаурилсульфата натрия;

от приблизительно 0,25 до приблизительно 1,5 мг талька; и

от приблизительно 0,1 до приблизительно 1 мг стеарата магния.

31. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая

от приблизительно 48 до приблизительно 52 мг эплеренона;

от приблизительно 70 до приблизительно 73 мг лактозы;

от приблизительно 29 до приблизительно 33 мг микрокристаллической целлюлозы;

от приблизительно 6 до приблизительно 10 мг кроскармеллозы натрия;

от приблизительно 4 до приблизительно 6 мг гидроксипропилметилцеллюлозы;

от приблизительно 1 до приблизительно 2,5 мг лаурилсульфата натрия;

от приблизительно 1 до приблизительно 2,5 мг талька; и

от приблизительно 1 до приблизительно 1,5 мг стеарата магния.

32. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая

от приблизительно 98 до приблизительно 102 мг эплеренона;

от приблизительно 141 до приблизительно 145 мг лактозы;

от приблизительно 60 до приблизительно 64 мг микрокристаллической целлюлозы;

от приблизительно 16 до приблизительно 18 мг кроскармеллозы натрия;

от приблизительно 9 до приблизительно 11 мг гидроксипропилметилцеллюлозы;

от приблизительно 3 до приблизительно 4 мг лаурилсульфата натрия;

от приблизительно 3 до приблизительно 4 мг талька и

от приблизительно 1 до приблизительно 2 мг стеарата магния.

33. Препаративная форма композиции по п.1, представляющая собой пероральную лекарственную форму единичной дозы.

34. Препаративная форма композиции по п.1, представляющая собой таблетку либо капсулу единичной дозы.

35. Препаративная форма композиции по п.1, представляющая собой таблетку единичной дозы.

36. Препаративная форма по п.35, отличающаяся тем, что упомянутая таблетка единичной дозы представляет собой таблетку единичной дозы, покрытую оболочкой.

37. Препаративная форма композиции по п.1, представляющая собой пероральную таб-

летку или капсулу единичной дозы, содержащую 25, 50 или 100 мг дозу эплеренона.

38. Фармацевтическая композиция, содержащая эплеренон в количестве от приблизительно 10 до приблизительно 1000 мг и фармацевтически приемлемый носитель, причем распределение размеров частиц эплеренона таково, что D_{90} частиц эплеренона составляет от приблизительно 25 до приблизительно 400 мкм, и пригодная для перорального введения 1 или 2 раза в день в качестве блокатора рецепторов альдостерона.

39. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что она обеспечивает терапевтический эффект как блокатор рецепторов альдостерона у человека в течение периода времени, составляющего от приблизительно 12 до приблизительно 24 ч после приема внутрь.

40. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что она обеспечивает терапевтический эффект как блокатор рецепторов альдостерона в течение периода времени, составляющего приблизительно 24 ч после приема внутрь.

41. Фармацевтическая композиция по п.1, причем, по меньшей мере, 50% эплеренона, входящего в состав этой композиции, высвобождается *in vitro* в течение 20 мин в 0,1N HCl.

42. Препаративная форма композиции по п.41, представляющая собой пероральную таблетку либо капсулу единичной дозы, пригодную для перорального введения 1 или 2 раза в день.

43. Препаративная форма композиции по п.1, представляющая собой пероральную таблетку либо капсулу единичной дозы, пригодную для перорального введения один раз в день, причем, по меньшей мере, 50% эплеренона, входящего в состав упомянутой композиции, высвобождается *in vitro* в течение 15 мин в 0,1N HCl.

44. Способ изготовления препаративной формы фармацевтической композиции по п.33, заключающийся в том, что упомянутую композицию непосредственно заключают в капсулы либо непосредственно прессуют в таблетки.

45. Способ изготовления препаративной формы фармацевтической композиции по п.33, отличающийся тем, что упомянутую композицию подвергают мокрой грануляции и заключают в капсулы либо прессуют в таблетки.

46. Способ изготовления препаративной формы фармацевтической композиции по п.33, отличающийся тем, что упомянутую композицию подвергают сухой грануляции и заключают в капсулы либо прессуют в таблетки.

47. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что D_{90} частиц эплеренона, используемых для получения упомянутой фармацевтической композиции, составляет от приблизительно 25 до приблизительно 200 мкм.

48. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что D_{90} частиц эплеренона,

используемых для получения упомянутой фармацевтической композиции, составляет от приблизительно 25 до приблизительно 150 мкм.

49. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что D_{90} частиц эплеренона, используемых для получения упомянутой фармацевтической композиции, составляет от приблизительно 30 до приблизительно 110 мкм.

50. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что D_{90} частиц эплеренона, используемых для получения упомянутой фармацевтической композиции, составляет от приблизительно 30 до приблизительно 50 мкм.

51. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что D_{90} частиц эплеренона, используемых для получения упомянутой фармацевтической композиции, составляет от приблизительно 50 до приблизительно 150 мкм.

52. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что D_{90} частиц эплеренона, используемых для получения упомянутой фармацевтической композиции, составляет от приблизительно 75 до приблизительно 125 мкм.

53. Фармацевтическая композиция, содержащая эплеренон в количестве от приблизительно 10 до приблизительно 1000 мг и фармацевтически приемлемый носитель, причем распределение размеров частиц эплеренона таково, что D_{90} частиц эплеренона составляет от приблизительно 25 до приблизительно 400 мкм, и вызывающая среднее повышение концентрации ренина в сыворотке крови человека после приема упомянутой композиции внутрь, составляющее, по меньшей мере, приблизительно 10%, в течение периода времени от приблизительно 12 до 24 ч.

54. Фармацевтическая композиция, содержащая эплеренон в количестве от приблизительно 10 до приблизительно 1000 мг и фармацевтически приемлемый носитель, причем распределение размеров частиц эплеренона таково, что D_{90} частиц эплеренона составляет от приблизительно 25 до приблизительно 400 мкм, и вызывающая среднее повышение концентрации альдостерона в сыворотке крови человека после приема упомянутой композиции внутрь, составляющее, по меньшей мере, приблизительно 50%, в течение периода времени от приблизительно 12 до 24 ч.

55. Фармацевтическая композиция, содержащая эплеренон в количестве от приблизительно 10 до приблизительно 1000 мг и фармацевтически приемлемый носитель, причем распределение размеров частиц эплеренона таково, что D_{90} частиц эплеренона составляет от приблизительно 25 до приблизительно 400 мкм, и вызывающая среднее снижение диастолического кровяного давления у человека после приема упомянутой композиции внутрь, составляющее, по меньшей мере, приблизительно 5%, в течение периода времени от приблизительно 12 до 24 ч.

56. Способ лечения состояния или расстройства, при котором показано лечение блокатором рецепторов альдостерона, включающий пероральное введение композиции по п.1 пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

57. Способ по п.56, где упомянутым состоянием или расстройством является сердечная недостаточность.

58. Способ по п.56, где упомянутым состоянием или расстройством является гипертензия.

59. Способ по п.56, где упомянутым состоянием или расстройством является отек, связанный с печеночной недостаточностью.

60. Способ по п.56, где упомянутым состоянием или расстройством является постинфарктное состояние.

61. Способ лечения состояния или расстройства, при котором показано лечение блокатором рецепторов альдостерона, включающий пероральное введение композиции по п.18 пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

62. Способ лечения состояния или расстройства, при котором показано лечение блокатором рецепторов альдостерона, включающий пероральное введение композиции по п.26 пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

63. Способ получения фармацевтической композиции, содержащей эплеренон, включающий

мокрую грануляцию эплеренона, распределение размеров частиц которого таково, что D_{90} частиц эплеренона составляет от приблизительно 25 до приблизительно 400 мкм, и одного или нескольких носителей с получением влажной гранулированной смеси; и

получение пероральной дозированной формы упомянутой фармацевтической композиции из упомянутой влажной гранулированной смеси.

64. Способ по п.63, где упомянутую фармацевтическую композицию получают в пероральной лекарственной форме единичной дозы, содержащей эплеренон в количестве приблизительно 25, 50 или 100 мг.

65. Применение композиции, содержащей эплеренон, распределение размеров частиц которого таково, что D_{90} частиц эплеренона составляет от приблизительно 25 до приблизительно 400 мкм, и целлюлозный носитель, при изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики опосредованных альдостероном состояний или расстройств.

66. Фармацевтическая композиция, содержащая эплеренон в количестве от приблизительно 10 до приблизительно 1000 мг и фармацевтически приемлемый носитель, причем распределение размеров частиц эплеренона таково, что D_{90} частиц эплеренона составляет от приблизительно 25 до приблизительно 400 мкм, представляющая собой пероральную дозированную форму, и, по меньшей мере, 50% эпле-

рена, входящего в состав этой композиции, высвобождается *in vitro* в течение, по меньшей мере, приблизительно 1,5 ч в 1% растворе додецилсульфата натрия.

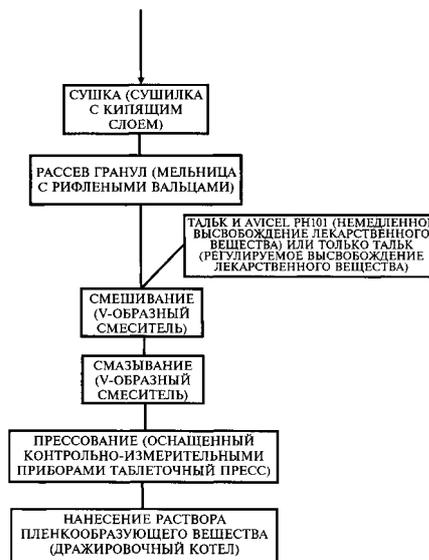
67. Фармацевтическая композиция, содержащая эплеренон в количестве от приблизительно 10 до приблизительно 1000 мг и фармацевтически приемлемый носитель, причем распределение размеров частиц эплеренона таково, что D_{90} частиц эплеренона составляет от приблизительно 25 до приблизительно 400 мкм, представляющая собой пероральную дозированную форму, и, по меньшей мере, 50% эплеренона, входящего в состав этой композиции, высвобождается *in vitro* в течение, по меньшей



Фиг. 1А

мере, приблизительно 3,5 ч в 1% растворе додецилсульфата натрия.

68. Фармацевтическая композиция, содержащая эплеренон в количестве от приблизительно 10 до приблизительно 1000 мг и фармацевтически приемлемый носитель, причем распределение размеров частиц эплеренона таково, что D_{90} частиц эплеренона составляет от приблизительно 25 до приблизительно 400 мкм, представляющая собой пероральную дозированную форму, и, по меньшей мере, 50% эплеренона, входящего в состав этой композиции, высвобождается *in vitro* в течение, по меньшей мере, приблизительно 5,5 ч в 1% растворе додецилсульфата натрия.



Фиг. 1В

