(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 05 159 T2** 2004.07.22

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 165 136 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 05 159.5**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/05633**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 912 174.0**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/51642**
(86) PCT-Anmeldetag: **03.03.2000**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **08.09.2000**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.01.2002**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **10.09.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **22.07.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61K 45/06**
A61K 38/55, A61P 9/00

(30) Unionspriorität:
122977 P **05.03.1999** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
G.D. Searle LLC, Chicago, Ill., US

(74) Vertreter:
Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert, 80539 München

(72) Erfinder:
ALEXANDER, C., John, Winnetka, US; RONIKER, Barbara, Chicago, US; DESAI, Subhash, Wilmette, US

(54) Bezeichnung: **KOMBINATIONSTHERAPIE VON ANGIOTENSIN-KONVERTIERENDEM ENZYM HEMMER UND EPOXY-STEROIDALEM ALDOSTERON ANTAGONIST ZUR BEHANDLUNG VON KARDIOVASKULÄREN ERKRANKUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Querverweis auf verwandte Anmeldungen

[0001] Diese Anmeldung beansprucht die Priorität der vorläufigen U.S.-Anmeldung Ser. Nr. 60/122 997, eingereicht am 05. März 1999, und der vorläufigen U.S.-Anmeldung Ser. Nr. 60/122 998, eingereicht am 05. März 1999.

Gebiet der Erfindung

[0002] Kombinationen aus einem Inhibitor für das Angiotensin-umwandelnde Enzym und einem Epoxy-steroidalen Aldosteron-Rezeptorantagonisten werden zur Verwendung bei der Behandlung von Kreislaufstörungen, mit Einschluss von kardiovaskulären Erkrankungen, wie Herzinsuffizienz, Bluthochdruck und kongestive Herzinsuffizienz beschrieben. Von besonderem Interesse sind Therapien, bei denen als Epoxy-steroidale Aldosteron-Rezeptorantagonisten-Verbindung Eplerenon in Kombination mit einem Inhibitor für das Angiotensin-umwandelnde Enzym verwendet wird.

Hintergrund der Erfindung

[0003] Myokard- (oder Herz)-Versagen (bzw. -Insuffizienz) stellt, ob es nun die Konsequenz von vorhergegangenen(m) Myokardinfarkt(en), von einer mit Bluthochdruck einhergehenden Herzerkrankung oder einer primären Kardiomyopathie ist, ein Hauptgesundheitsproblem von weltweitem Umfang dar. Das Auftreten eines symptomatischen Herzversagens hat im Verlauf der letzten mehreren Dekaden stetig zugenommen.

[0004] Klinisch ausgedrückt, besteht eine dekompensierte Herzinsuffizienz aus einer Konstellation von Zeichen und Symptomen, die von gestauten Organen und hyperdurchströmten Geweben herrühren, um das kongestive Herzinsuffizienz(CHF)-Syndrom zu bilden. Die Stauung wird zum großen Teil durch einen erhöhten venösen Druck und durch eine inadäquate Natrium (Na^+)-Sekretion, bezogen auf das mit der Nahrung zugeführte Na^+, bewirkt, und sie steht in wichtiger Beziehung zu den zirkulierenden Gehalten von Aldosteron (ALDO). Eine abnormale Retention von Na^+ erfolgt auf dem Wege über die tubulären epithelialen Zellen durch das Nephron hindurch, mit Einschluss des späteren Teils des distalen Tubus und der kortikalen Kollektorkanäle, wo die ALDO-Rezeptorstellen vorhanden sind.

[0005] ALDO ist das stärkste Mineralcorticoidhormon des Körpers. Wie aus der Bezeichnung Mineralcorticoid hervorgeht, hat dieses Steroidhormon eine Mineral-regulierende Aktivität. Es fördert die Na^+-Reabsorption nicht nur in der Niere, sondern auch aus dem unteren gastrointestinalen Trakt und den Speichel- und Schweißdrüsen, die alle klassische, auf ALDO reagierende Gewebe darstellen. Das ALDO reguliert auch die Na^+- und Wasserresorption auf Kosten der Kalium (K^+)- und Magnesium (Mg^{2+})-Exkretion.

[0006] Das Aldosteron spielt eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie des Herzversagens (HF) (Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH, Relation of the renin-angiotensinaldosterone system to clinical state in congestive heart failure. Circulation 1981; 63 (3): 645– 651). Das Aldosteron fördert die Natriumretention, den Magnesium- und Kaliumverlust (was zu Arrhythmien und plötzlichem Herztod beiträgt), die sympathische Aktivierung und die parasympathische Hemmung, die myokardiale und vaskuläre Fibrose, die Barorezeptor-Dysfunktion, eine verschlechterte arterielle Compliance und eine vaskuläre Schädigung (Wang W., Chronic administration of aldosterone depresses barorepeptor reflex function in the dog. Hypertension 1994; 24(5): 571–575). Chronische Erhöhungen der Werte des zirkulierenden Aldosterons führen zu einer Bildung von fibrösem Gewebe in dem Herzen und den Gefäßen, was zu progressivem HF beiträgt. (Weber KT, et al., Collagen in the hypertrophied pressureoverloaded myocardium. Cir 1987; 75: 140–147). Eine Erhöhung der myokardialen Kollagenproduktion und eine darauffolgende linksventrikuläre (LV) Hypertrophie führt zu einer Myokardsteife, zu einer reduzierten ventrikulären und vaskulären Compliance, einer verschlechterten diastolischen Füllung, einer diastolischen und systolischen Dysfunktion, Ischämie, und schließlich zu HF. Eine myokardiale Fibrose kann auch zu Arrhythmien und zu plötzlichem Tod führen. Das Aldosteron blockiert die myokardiale Norepinephrin-Aufnahme, es erhöht das Plasma-Norepinephrin und es fördert die ventrikuläre ektopische Aktivität. (Struthers AD, Aldosterone escape during ACE inhibitor therapy in chronic heart failure. Eur Heart J 1995; 16 (Suppl N): 103–106; Struthers AD., Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. J Cardiac Failure 1996; 2(1): 47–54). Das Alodsteron beeinträchtigt die Barorezeptorfunktion und bewirkt cerebrale und renale Gefäßschäden sowie eine endotheliale Dysfunktion (Struthers AD., Aldosterone escape during ACE inhibitor therapy in chronic heart failure. Eur Heart J 1995; 16 (Suppl N): 103–106). Es ist auch gezeigt worden, dass das Aldosteron die Plasminogen-Aktivatorinhibitorwerte erhöht und dadurch eine Fibrinolyse hemmen kann.

[0007] Das ALDO kann auch Reaktionen in nicht-epithelialen Zellen hervorrufen. Hervorgerufen durch eine chronische Erhöhung des Plasma-ALDO-Spiegels, der gegenüber der Na^+-Aufnahme durch die Nahrung un-

angemessen ist, können diese Reaktionen nachteilige Konsequenzen auf die Struktur des kardiovaskulären Systems haben. Daher kann das ALDO zu der progressiven Natur des Myokardinfarkts aus mehreren Gründen beitragen.

[0008] Mehrere Faktoren regulieren die ALDO-Synthese und den Stoffwechsel, und viele davon sind bei Patienten mit Myokardversagen wirksam. Diese schließen Renin- sowie nicht-Reninabhängige Faktoren (z. B. K^+, ACTH) ein, die die ALDO-Synthese fördern. Der Leberblutfluss trägt durch Regulierung der Clearence des zirkulierenden ALDO dazu bei, seine Plasmakonzentration zu bestimmen, die ein wichtiger Faktor beim Herzversagen, charakterisiert durch eine Veringerung des Herz-Outputs und des hepatischen Blutflusses, ist.

[0009] Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ("RAAS") ist einer der hormonellen Mechanismen, der bei der Regulierung der Druck/Volumen-Homöostase und auch bei der Entwicklung von Bluthochdruck, einem Vorläuferzustand, involviert beim Fortschreiten von schwerwiegenderen kardiovaskulären Erkrankungen, wie kongestive Herzinsuffizienz, beteiligt ist. Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems beginnt mit der Sekretion des Enzyms Renin aus den juxtaglomerulären Zellen in der Niere. Das Enzym Renin wirkt auf ein natürlich vorkommendes Substrat, das Angiotensinogen, um ein Decapeptid, Angiotensin I, freizusetzen. Dieses Decapeptid wird durch das Angiotensin-umwandelnde Enzym ("ACE") gespalten, wodurch ein Octapeptid, Angiotensin II, die primäre aktive Spezies dieses Systems, zur Verfügung gestellt wird. Dieses Octapeptid, Angiotensin II, ist ein starker Vasokonstriktor, und es führt auch zu anderen physiologischen Effekten, wie einer Stimulierung der Aldosteronsekretion, einer Förderung der Natrium- und Fluidretention, einer Hemmung der Reninsekretion, einer Erhöhung der Aktivität des sympathischen Nervensystems, einer Stimulierung der Vasopressinsekretion, einer Bewirkung eines positiven inotropischen Herzeffekts und einer Modulierung anderer hormoneller Systeme.

[0010] Eine Minimierung eines Hyperaldosteronismus als Basis für die Optimierung der Behandlung eines Patienten ist betont worden. Viele Ärzte haben angenommen, dass die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch einen Inhibitor des Angiotensinumwandelnden Enzyms (ACE-I) eine Aldosteronbildung verhindern würde. Jedoch haben zunehmende Beweise nahegelegt, dass das ACE-I die Aldosteronwerte nur zeitweilig unterdrückt (Struthers AD., Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. J Cardiac Failure 1996; 2(1): 47–54). Die Plasma-Aldosteronwerte nehmen am Anfang mit einer ACE-I-Behandlung zwar ab, kehren aber nach drei bis sechs Monaten einer ACE-I-Therapie, trotz einer guten Befolgung bei fortgesetzter Arzneimittelverabreichung wieder zu Vorbehandlungswerten zurück (Staessen J, Lijnen P, Fagard R, Verschueren LJ, Amery A. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. J Endocr 1981; 91: 457–465). Dieses Phänomen ist als Aldosteron"entweichen" bekannt, obgleich es andere wichtige Determinanten der Aldosteronfreisetzung, wie das Serumkalium, gibt (Pitt B., "Escape" of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor: implications for therapy. Cardiovascular Drugs and Therapy 1995; 9: 145–149).

[0011] Versuche, den ALDO-Rezeptorantagonismus sowohl bei Patienten, die mit herkömmlichen diuretischen Programmen behandelt worden waren, und bei Patienten, die mit Inhibitoren des Angiotensin-umwandelnden Enzyms (ACE) behandelt worden waren, waren oftmals auf kleine Dosierungen des ACE-Inhibitors wegen einer orthostatischen Hypotonie beschränkt. Solche Patienten können ein Wiederauftreten der Herzversagenssymptome zeigen, die wahrscheinlich mit Erhöhungen der Plasma-ALDO-Spiegel in Verbindung stehen.

[0012] Die Blockade des Aldosterons mit ACE-I hat sich dahingehend erwiesen, dass sie einen günstigen Effekt auf das Überleben und die Hospitalisierung von Patienten mit HF hat. Bei einer CONSENSUS-Untersuchung (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) wurde bei Patienten mit schwerer HF (NYHA Klasse IV), behandelt mit Enalapril (ein ACE-I) plus Diuretika, im Vergleich zu Placebo plus Diuretika die Mortalität nach einem Jahr um 31% verringert. Gemäß der CONSENSUS-Studie hatten Patienten mit hohen Basisniveau-Plasma-Aldosteronwerten eine höhere Mortalität als Patienten mit niedrigen Basisniveauwerten. Bei der Gruppe, die mit Enalapril behandelt worden war, war die Mortalität nur in der Gruppe mit Basisniveau-Aldosteron-Plasmagehalten oberhalb des Mittelwerts verringert worden. In der Gruppe, wo die Basisniveau-Aldosteron-Plasmagehalte unterhalb des Mittelwerts lagen, wurde kein Unterschied gegenüber dem Placebo hinsichtlich der Mortalität beobachtet (Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severs congestive heart failure and their relation to mortality. CONSESUS Trial Study Group. Circulation 1990; 82(5): 1730–1736).

[0013] Aldosteron-Rezeptorantagonisten wirken direkt durch Blockierung der Wirkungsstelle des Aldosterons. Aldosteron-Rezeptorblockierungsmittel sind wegen der Möglichkeit einer schweren Hyperkalämie nicht im weiten Umfang zusammen mit ACE-I verwendet worden. Bei einer randomisierten Aldacton-Bewertungsstudie (RALES) hat jedoch die Zugabe von Spironolacton mit 25 mg täglich, eine Dosis, die weder diuretisch noch hämodynamisch ist, zu der Standardtherapie (ACE-I und Schleifendiuretikum, mit oder ohne Digoxin) bei der Behandlung von Patienten mit schwerer HF (NYHA Klasse III oder IV) zu einer Risikoverringerung von 30% für die gesamte bewirkte Mortalität im Vergleich zu Patienten ergeben, die mit der Standardtherapie plus Pla-

cebo ($p < 0,001$) behandelt worden waren. Auch mit Spironolacton behandelten Patienten hatten eine um 35% niedrigere Frequenz der Hospitalisierung infolge einer Verschlechterung von HF als im Falle von Placebo-Patienten (Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341(10): 709–717). Es sollte betont werden, dass diese Verbesserungen der Mortalität und der Morbidität stattfanden, als Spironolacton der Standardtherapie hinzugefügt wurde, die ACE-I einschloss. Mit Spironolacton behandelte Patienten hatten eine mittlere Erhöhung der Serumkalium-Konzentration, die im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten statistisch, aber nicht klinisch signifikant war.

[0014] Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt (AMI) erleiden, entwickeln oftmals HF und darauffolgenden Tod. Es ist gezeigt worden, dass eine Blockierung von RAAS durch ACE-I bei solchen Patienten insgesamt die bewirkte Mortalität verringert. Bei einer Studie über die Wirksamkeit von Ramipril beim akuten Infarkt (AIRE) hat die Verabreichung eines ACE-I an Patienten mit klinischen Anzeichen von HF zu jedem beliebigen Zeitpunkt nach einem AMI zu einer Verringerung des Risikos von 27% der insgesamt bewirkten Mortalität im Vergleich zu dem Placebo ($p = 0,002$) geführt (The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993; 342: 821–828). Weiterhin bestand eine 23%ige Verringerung des Risikos bei behandelten Patienten, schweres resistentes HF zu entwickeln im Vergleich zu dem Placebo ($p = 0,017$) (Cleland JGF, Erhardt L, Murray F, Hall AS, Ball SG. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure: a report from the AIRE Study Investigators. Eur Heart J 1997; 18: 41–51). Bei einer Langzeit (drei Jahre)-Überwachung der AIRE-Patienten (AIREX) haben Hall et al. gefunden, dass mit einem ACE-I behandelte Patienten eine Verringerung der gesamten bewirkten Mortalität von 36% im Vergleich zu dem Placebo ($p = 0,002$) hatten, was darauf hinweist, dass eine Hemmung von RAAS nach AMI nicht nur einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ausübt, sondern auch einen Langzeiteffekt hat (Hall AS, Murray GD, Ball SG on behalf of the AIREX-Study Investigators. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. Lancet 1997; 349(9064): 1493–1497). In einer anderen Nach-MI-Studie (Trandolapril Cardiac Evaluation study, TRACE) hatten Patienten mit einer LV-Dysfunktion 2 bis 6 Tage nach der MI, die mit ACE-I behandelt worden waren, eine relative Verringerung des Todesrisikos von 18% im Vergleich zu dem Placebo ($p = 0,001$) und eine Verringerung von 29% im Vergleich zu dem Placebo hinsichtlich des Risikos des Fortschreitens zu schwerem HF ($p = 0,003$) (Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliasen P, Lyngborg K, Videbæk J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC, Aliot E, Persson S, Camm AJ for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1670–1676; Torp-Pedersen C, Kober L, Carlsen J on behalf of the TRACE Study Group. Angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the irandolapril cardiac evaluation study. Am Heart J 1996; 132: 235– 243). In einer Studie von Ramipril gegenüber Spironolacton haben Rodriguez et al. gefunden, dass beide Arzneimittel eine ventrikuläre Dilatation verhinderten und eine systolische Dysfunktion bei Patienten mit verschlechterter Ejektionsfraktion nach AMI weiter verringern. Die Ergebnisse dieser Studien legen nahe, dass die Zugabe eines Aldosteron-Rezeptorantagonisten zu einem ACE-I bei Patienten im Anschluss an AMI die Moralität weiter verringern wird (Rodriguez JA, Godoy I, Castro P, Quintana JC, Chavez E, Corbalan R. A double-blind randomized placebo controlled study of ramipril vs. spironolactone on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. JACC 1997; Zusammenfassung 847-9: 133A).

[0015] Viele Arzneimittel, die Aldosteron-Rezeptoren blockieren, und ihre Effekte beim Menschen sind bekannt. So ist z. B. Spironolacton ein Arzneimittel, das auf das Mineralocorticoid-Rezeptorniveau durch kompetitive Inhibierung der Aldosteronbindung wirkt. Diese steroidale Verbindung ist zur Blockierung des Aldosteron-abhängigen Natriumtransports im distalen Tubus der Niere verwendet worden um Ödeme zu verringern und essentielle Hypertonie und primären Hyperaldosteronismus zu behandeln [F. Mantero et al., Clin. Sci. Mol. Med., 44–5 (Suppl 1), 219 s– 224 s (1973)]. Spironolacton wird auch üblicherweise für die Behandlung von anderen Erkrankungen, die mit Hyperaldosteronämie einhergehen, wie Leberzirrhose und kongestive Herzinsuffizienz, verwendet [F. J. Saunders et al., Aldactone; Spironolactone: A Comprehensive Review, Searle, New York (1978)]. Progressiv ansteigende Spironolacton-Dosierungen von 1 mg bis 400 mg pro Tag [d. h. 1 mg/Tag, 5 mg/Tag, 20 mg/Tag] wurden einem Spironolacton-intoleranten Patienten verabreicht um mit Zirrhose einhergehender Aszites zu behandeln [P. A. Greenberger et al., N. Eng. Reg. Aller Proc., 7(4), 343–345 (Jul–Aug, 1986)]. Es ist gefunden worden, dass die Entwicklung einer Myokardfibrose gegenüber den zirkulierenden Werten sowohl von Angiotensin II, als auch von Aldosteron empfindlich ist, und dass der Aldosteron-Antagonist Spironolacton im Tiermodell eine Myokardfibrose verhindert, wodurch Aldosteron mit einer überschüssigen Kollagenabscheidung verknüpft wird [D. Klug et al., Am. J. Cardiol., 71 (3), 46A–54A (1993)]. Es ist gezeigt worden, dass Spironolacton Fibrose im Tiermodell, ungeachtet der Entwicklung einer Linksventrikulärhypertrophie und des Vorhandenseins eines Bluthochdrucks, verhindert [C. G. Brilla et al., J. Mol. Cell. Cardiol., 25 (5), 563–575 (1993)]. Spironolacton in einer Dosierung im Bereich von 25 mg bis 100 mg pro Tag wird dazu ver-

wendet um diuretischinduzierte Hypokalämie zu behandeln, wenn oral verabreichte Kaliumergänzungen oder andere Kaliumdiäten als unangemessen angesehen werden [Physicians' Desk Reference, 46. Aufl., S. 2153, Medical Economics Company Inc., Montvale, N. J. (1992)].

[0016] Bisherige Studien haben gezeigt, dass die Hemmung von ACE das Renin-Angiotensin-System durch im Wesentlichen eine vollständige Blockierung der Bildung von Angiotensin II hemmt. Viele ACE-Inhibitoren sind klinisch zur Kontrolle von Bluthochdruck verwendet worden. Während ACE-Inhibitoren wirksam einen Bluthochdruck kontrollieren können, gibt es jedoch übliche Nebenwirkungen, mit Einschluss von chronischem Husten, von Hautausschlägen, Verlust des Geschmacksinns, von Proteinurie und Neutropenie.

[0017] Weiterhin werden, obgleich ACE-Inhibitoren wirksam die Bildung von Angiotensin II blockieren, bei bestimmten Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen die Aldasteronwerte nicht gut kontrolliert. So ist trotz einer weitergeführten ACE-Hemmung bei Bluthochdruck-Patienten, die Captopril erhalten haben, ein allmähliches Zurückkehren des Plasma-Aldosteron auf die Basisniveauwerte beobachtet worden [J. Staessen et al., J. Endocrinol., 91, 457–465 (1981)]. Ein ähnlicher Effekt ist auch bei Patienten mit Myokardinfarkt beobachtet worden, die Zofenopril erhalten haben [C. Borghi et al., J. Clin. Pharmacol., 33, 40–45 (1993)]. Patienten, die an kardiovaskulären Erkrankungen leiden, werden oftmals auf eine Diät mit niedrigem Natriumgehalt gesetzt. Diese Diät kann eine Erhöhung der Aldosteronproduktion bewirken und eine Erhöhung der Angiotensin-Rezeptoren, die die Aldosteronsynthese stimuliert. So kann bei einem Patienten mit niedriger Natriumdiät ein Zustand von Hyperaldosteronismus, selbst in Gegenwart eines ACE-Inhibitors, bewirkt werden. Dieses Phänomen ist als "Aldosteron-entweichen" bezeichnet worden. Bei einer Seite-an-Seite-Behandlung von zwei Gruppen von Ratten wurde gefunden, dass bei einer Gruppe, die mit Spironolacton subcutan behandelt worden war, und bei einer anderen Gruppe, die mit Captopril behandelt worden war, Spironolacton eine Fibrose bei der Gruppe von Bluthochdruck-Ratten verhinderte [C. G. Brilla et al., J. Mol. Cell. Cardiol., 25, 563–575 (1993)].

[0018] Eine weitere Reihe von Aldosteron-Rezeptorantagonisten vom steroidalen Typ wird durch Epoxy-enthaltende Spironolacton-Derivate beispielhaft angegeben. So beschreibt z. B. die US-PS Nr. 4 559 332 9α-,11α-Epoxy-enthaltende Spironolacton-Derivate als Aldosteron-Antagonisten, die als Diuretika einsetzbar sind. Diese 9α-,11α-Epoxysteroide sind auf ihre endokrinen Effekte im Vergleich zu Spironolacton untersucht worden [M. de Gasparo et al., J. Pharm. Exp. Ther., 240(2), 650–656 (1987)].

[0019] Kombinationen aus einem Aldosteron-Antagonisten und einem ACE-Inhibitor sind zur Behandlung von Herzversagen untersucht worden. Es ist bekannt, dass die Mortalität bei Patienten mit erhöhten Gehalten von Plasma-Aldosteron höher ist, und dass die Aldosteron-Spiegel in dem Maß zunehmen, wie das CHF von der RAAS-Aktivierung fortschreitet. Eine routinemäßige Verwendung eines Diuretikums kann weiterhin die Aldosteron-Spiegel erhöhen. ACE-Inhibitoren hemmen die Produktion von Angiotensin II andauernd, üben jedoch nur einen milden und zeitweiligen Anti-Aldosteron-Effekt aus.

[0020] Die Kombination eines ACE-Inhibitors mit einem Spironolacton ist vorgeschlagen worden um eine wesentliche Hemmung der gesamten RAAS zu erhalten. So ist z. B. eine Kombination von Enalapril und Spironolacton ambulanten Patienten unter Überwachung des Blutdrucks verabreicht worden [P. Poncelet et al., Am. J. Cardiol., 65(2), 33K–35K (1990)]. Bei einer Studie mit 90 Patienten wurde eine Kombination von Captopril und Spironolacton verabreicht, und es wurde gefunden, dass sie dazu wirksam ist, ein refraktäres CHF ohne ein schweres Auftreten von Hyperkalämie zu kontrollieren [U. Dahlstrom et al., Am. J. Cardiol., 71, 29A–33A (21. Jan. 1993)]. Es wurde berichtet, dass Spironolacton, gemeinsam mit einem ACE-Inhibitor verabreicht, bei 13 von 16 Patienten hochwirksam war, die an einer kongestiven Herzinsuffizienz litten [A. A. van Vliet et al., Am. J. Cardiol., 71, 21A–28A (21. Jan. 1993)]. Klinische Verbesserungen sind bei Patienten berichtet worden, die eine Co-Therapie von Spironolacton und dem ACE-Inhibitor Enalapril erhalten hatten, obgleich dieser Bericht auch erwähnt, dass kontrollierte Versuche benötigt werden um die geringsten wirksamen Dosen zu bestimmen und um festzustellen, welche Patienten am meisten von der kombinierten Therapie begünstigt wären [F. Zannad, Am. J. Cardiol., 71(3), 34A–39A (1993)]. Die am 15. August 1996 veröffentlichte PCT-Anmeldung Ser. Nr. US 96/01969 beschreibt eine Kombinationstherapie eines ACE-Inhibitors und einer bezüglich der Nebenwirkung verringerten Menge eines Aldosteron-Antagonisten, nämlich von Spironolacton, zur Behandlung von kongestiver Herzinsuffizienz. Die am 15. August 1996 veröffentlichte PCT-Anmeldung Ser. Nr. US 96/01764 beschreibt eine Kombinationstherapie eines ACE-Inhibitors und einer hinsichtlich der Nebenwirkung verringerten Menge eines Aldosteron-Antagonisten, nämlich von Spironolacton, und einem Diuretikum, wie einem Schleifendiuretikum, zur Behandlung von kongestiver Herzinsuffizienz.

[0021] Kombinationen aus einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und einem Aldasteron-Rezeptorantagonisten sind bekannt. So beschreibt z. B. die am 25. Juni 1992 veröffentlichte PCT-Anmeldung Nr. US91/09362 die Behandlung von Bluthochdruck unter Verwendung einer Kombination aus einer Imidazol-enthaltenden Angiotensin II-Antagonistenverbindung und einem Diuretikum, wie Spironolacton. Die am 19. Dezember 1996 veröffentlichte PCT-Anmeldung Ser. Nr. US96/09342 beschreibt die Behandlung von kongestiver Herzinsuffizienz mit einer Kombination aus einem Angiotensin II-Antagonisten und dem Aldosteron-Rezeptorantagonisten Spironolacton. Die am 19. Dezember 1996 veröffentlichte PCT-Anmeldung Ser. Nr. US96/08823 beschreibt die Behandlung von Myokardfibrose mit einer Kombination aus einem Angiotensin II-Antagonisten

und dem Aldosteron-Rezeptorantagonisten Spironolacton. Die am 19. Dezember 1996 veröffentlichte PCT-Anmeldung Ser. Nr. US96/09335 beschreibt die Behandlung von kongestiver Herzinsuffizienz mit einer Kombination aus einem Angiotensin II-Antagonisten und dem Epoxy-steroidalen Aldosteron-Antagonisten Epoxymexrenon. Die am 19. Dezember 1996 veröffentlichte PCT-Anmeldung Ser. Nr. US96/08709 beschreibt die Behandlung von Kardiofibrose mit einer Kombination aus einem Angiotensin II-Antagonisten und dem Epoxy-steroidalen Aldosteron-Rezeptorantagonisten Epoxymexrenon.

Zusammenfassung der Zeichnungsfiguren

[0022] Die **Fig.** 1-A zeigt das Pulver-Röntgenbeugungsbild von Form H von Eplerenon.
[0023] Die **Fig.** 1-B zeigt das Pulver-Röntgenbeugungsbild von Form L von Eplerenon.
[0024] Die **Fig.** 1-C zeigt das Pulver-Röntgenbeugungsbild des Methylethylketonsolvats von Eplerenon.
[0025] Die **Fig.** 2-A zeigt das Differential-Scanning-Calorimetrie(DSC)-Thermogramm der nicht-gemahlenen Form L, direkt aus Methylethylketon kristallisiert.
[0026] Die **Fig.** 2-B zeigt das Differential-Scanning-Calorimetrie(DSC)-Thermogramm der nicht-gemahlenen Form L, hergestellt durch Desolvatisierung eines Solvats, erhalten durch Kristallisation von Eplerenon mit hoher Reinheit aus Methylethylketon.
[0027] Die **Fig.** 2-C zeigt das Differential-Scanning-Calorimetrie(DSC)-Thermogramm der Form L, hergestellt durch Kristallisieren eines Solvats aus einer Lösung von Eplerenon mit hoher Reinheit in Methylethylketon, und Desolvatisierung des Solvats zum Erhalt der Form L und anschließendes Vermahlen der resultierenden Form L.
[0028] Die **Fig.** 2-D zeigt das Differential-Scanning-Calorimetrie(DSC)-Thermogramm einer nicht-gemahlenen Form H, hergestellt durch Desolvatisierung eines Solvats, erhalten durch Aufschluss von Eplerenon mit niedriger Reinheit aus geeigneten Lösungsmitteln.
[0029] Die **Fig.** 3-A zeigt das Infrarotspektrum (diffuse Reflektion, DRIFTS) der Form H von Eplerenon.
[0030] Die **Fig.** 3-B zeigt das Infrarotspektrum (diffuse Reflektion, DRIFTS) der Form L von Eplerenon.
[0031] Die **Fig.** 3-C zeigt das Infrarotspektrum (diffuse Reflektion, DRIFTS) des Methylethylketonsolvats von Eplerenon.
[0032] Die **Fig.** 3-D zeigt das Infrarotspektrum (diffuse Reflektion, DRIFTS) von Eplerenon in Lösung in Chloroform.
[0033] Die **Fig.** 4 zeigt das ^{13}C-NMR-Spektrum für die Form H von Eplerenon.
[0034] Die **Fig.** 5 zeigt das ^{13}C-NMR-Spektrum für die Form L von Eplerenon.
[0035] Die **Fig.** 6-A zeigt das Profil der thermogravimetrischen Analyse für das Methylethylketonsolvat.
[0036] Die **Fig.** 7 zeigt das Pulver-Röntgenbeugungsbild einer kristallinen Form von 7-Methylhydrogen-4α,5α:9α,11α-diepoxy-17-hydroxy-3-oxo-17α-pregnan-7α,21-dicarboxylat, γ-Lacton, isoliert aus Methylethylketon.
[0037] Die **Fig.** 8 zeigt das Pulver-Röntgenbeugungsbild einer kristallinen Form von 7-Methylhydrogen-11α,12α-epoxy-17-hydroxy-3-oxo-17α-pregn-4-en-7α,21-dicarboxylat, γ-Lacton, isoliert aus Isopropanol.
[0038] Die **Fig.** 9 zeigt das Pulver-Röntgenbeugungsbild einer kristallinen Form von 7-Methylhydrogen-17-hydroxy-3-oxo-17α-pregna-4,9(11)-dien-7α,21-dicarboxylat, γ-Lacton, isoliert aus n-Butanol.
[0039] Die **Fig.** 10 zeigt das Pulver-Röntgenbeugungsbild eines nassen Kuchens (Methylethylketonsolvat), erhalten aus (a) 0%, (b) 1%, (c) 3% und (d) 5% Diepoxid-dotierten Methylethylketonkristallisationen.
[0040] Die **Fig.** 11 zeigt das Pulver-Röntgenbeugungsbild der getrockneten Feststoffe, erhalten aus (a) 0%, (b) 1%, (c) 3% und (d) 5% Diepoxid-dotierten Methylethylketonkristallisationen.
[0041] Die **Fig.** 12 zeigt das Pulver-Röntgenbeugungsbild von getrockneten Feststoffen aus der Methylethylketonkristallisation mit 3% Dotierung von Diepoxid (a) ohne Vermahlen des Solvats vor dem Trocknen und (b) mit Vermahlen des Solvats vor dem Trocknen.
[0042] Die **Fig.** 13 zeigt das Pulver-Röntgenbeugungsbild eines nassen Kuchens (Methylethylketonsolvat), erhalten aus (a) 0%, (b) 1%, (c) 5% und (d) 10% 11,12-Epoxid-dotierten Methylethylketonkristallisationen.
[0043] Die **Fig.** 14 zeigt das Pulver-Röntgenbeugungsbild von getrockneten Feststoffen, erhalten aus (a) 0%, (b) 1%, (c) 5% und (d) 10% 11,12-Epoxid-dotierten Methylethylketonkristallisationen.
[0044] Die **Fig.** 15 zeigt eine würfelförmige graphische Darstellung der Reinheit des Produkts, der Reinheit des Ausgangsmaterials, der Abkühlungsgeschwindigkeit und der Endpunkttemperatur auf der Basis der in Tabelle 7A angegebenen Werte.
[0045] Die **Fig.** 16 zeigt eine halbnormale graphische Darstellung, hergestellt unter Verwendung der würfelförmigen Auftragung von **Fig.** 15 zur Bestimmung solcher Variablen, die einen statistisch signifikanten Effekt auf die Reinheit des Endmaterials haben.
[0046] Die **Fig.** 17 ist ein Interaktionsgraph auf der Basis der in Tabelle 7A angegebenen Ergebnisse, das die Wechselwirkung der Reinheit des Ausgangsmaterials und der Abkühlungsgeschwindigkeit mit der Reinheit des Endmaterials zeigt.

[0047] Die **Fig.** 18 zeigt eine würfelförmige graphische Darstellung der Gewichtsfraktion von Form H, der Reinheit des Ausgangsmaterials, der Abkühlungsgeschwindigkeit und der Endtemperatur auf der Basis der in Tabelle 7A angegebenen Werte.
[0048] Die **Fig.** 19 zeigt eine halbnormale graphische Darstellung, hergestellt unter Verwendung der würfelförmigen graphischen Darstellung von **Fig.** 18, zur Bestimmung solcher Variablen, die einen statistisch signifikanten Effekt auf die Reinheit des Endmaterials haben.
[0049] Die **Fig.** 20 ist ein Interaktionsgraph auf der Basis der in Tabelle 7A angegebenen Ergebnisse, der die Wechselwirkung der Reinheit des Ausgangsmaterials und der Endpunkttemperatur mit der Reinheit des Endmaterials zeigt.
[0050] Die **Fig.** 21 zeigt das Röntgenbeugungsbild von amorphem Eplerenon.
[0051] Die **Fig.** 22 zeigt ein DSC-Thermogramm von amorphem Eplerenon.
[0052] Die **Fig.** 23 fasst einen klinischen Erprobungsplan zusammen.
[0053] Die **Fig.** 24 zeigt die Basisniveauparameter für verschiedene Behandlungsgruppen.
[0054] Die **Fig.** 25 zeigt gleichzeitige Medikationen für die Patienten in einer Studie, beinhaltend eine Kombinationstherapie.
[0055] Die **Fig.** 26 zeigt die Veränderungen des diastolischen Blutdrucks für mit Eplerenon (50 mg/Tag) und Spironolacton (25 mg/Tag) behandelte Gruppen im Vergleich zu einem Placebo.
[0056] Die **Fig.** 27 zeigt die Urin-Aldosteron-Spiegel bei verschiedenen Raten der Verabreichung von Eplerenon (25 mg QD, 25 mg B1D, 50 mg QD, 100 mg QD) und Spironolacton (25 mg QD) im Vergleich zu einem Placebo.
[0057] Die **Fig.** 28 zeigt die Plasma-Renin-Aktivität und die Aldosteronexkretion für mit Eplerenon (50 mg/Tag) und Spironolacton (25 mg/Tag) behandelte Gruppen im Vergleich zu dem Placebo.
[0058] Die **Fig.** 29 zeigt die Veränderungen der BNP-Spiegel für alle Patienten bei verschiedenen Raten einer Eplerenon- und Spironolacton-Verabreichung im Vergleich zu dem Placebo.
[0059] Die **Fig.** 30 zeigt die Veränderungen der BNP-Spiegel für Patienten mit hohem Basisniveau-BNP-Wert bei verschiedenen Raten der Eplerenon- und Spironolacton-Verabreichung im Vergleich zu dem Placebo.
[0060] Die **Fig.** 31 zeigt eine schematische Studie für die biologische Beurteilung II: parallele Gruppenerprobung mit Multizentrum, randomisiert, doppel-blind, Placebo-kontrolliert und zweiarmig.

Beschreibung der Erfindung

[0061] Es wird eine Behandlung von Kreislaufstörungen, mit Einschluss von kardiovaskulären Störungen, wie Herzversagen (bzw. Herzinsuffizienz), Zirrhose, Bluthochdruck und kongestive Herzinsuffizienz, durch eine Kombinationstherapie zur Verfügung gestellt, welche eine therapeutisch wirksame Menge eines Inhibitors für das Angiotensin-umwandelnde Enzym ("ACE") mit einer therapeutisch wirksamen Menge eines Aldosteron-Rezeptorantagonisten vom Epoxysteroidalen Typ, und gegebenenfalls ein Diuretikum vom Nicht-Aldosteron-Rezeptorantagonisten-Typ oder Digoxin, umfasst. Vorzugsweise ist das Diuretikum ein Schleifendiuretikum.
[0062] Der Ausdruck "Inhibitor" für das Angiotensin-umwandelnde Enzym ("ACE-Inhibitor") soll ein Mittel oder eine Verbindung oder eine Kombination von zwei oder mehreren Mitteln oder Verbindungen mit der Fähigkeit, die rasche enzymatische Umwandlung der physiologisch inaktiven Decapeptid-Form des Angiotensins ("Angiotensin I") in die vasokonstriktive Octapeptid-Form des Angiotensins ("Angiotensin II") teilweise oder vollständig zu blockieren, umfassen. Die Blockierung der Bildung von Angiotensin II kann rasch die Regulierung von Flüssigkeit und des Elektrolytgleichgewichts, des Blutdrucks und des Blutvolumens beeinflussen, indem die primären Wirkungen von Angiotensin II eliminiert werden. Diese primären Wirkungen von Angiotensin II schließen eine Stimulierung der Synthese und der Sekretion von Aldosteron durch den adrenalen Cortex und die Erhöhung des Blutdrucks durch direkte Verengung der glatten Muskeln der Arteriolen ein.
[0063] Der Ausdruck "Aldosteron-Rezeptorantagonist" soll ein Mittel oder eine Verbindung oder eine Kombination von zwei oder mehreren von solchen Mitteln oder Verbindungen umfassen, wobei das Mittel oder die Verbindung den Aldosteron-Rezeptor als kompetitiven Inhibitor der Wirkung des Aldosterons selbst an der Rezeptorstelle der renalen Tubuli bindet, so dass die von dem Rezeptor vermittelte Aktivität des Aldosterons moduliert wird. Für solche Aldosteron-Rezeptorantagonisten sind Verbindungen vom Epoxy-steroidalen Typ typisch.
[0064] Der Ausdruck "Epoxy-steroidaler Aldosteron-Rezeptorantagonist" soll ein oder mehrere Mittel oder Verbindungen umfassen, die durch einen Kern vom Steroidtyp charakterisiert sind, und die eine an den Kern angefügte Epoxygruppierung besitzen, wobei das genannte Mittel oder die genannte Verbindung an den Aldosteron-Rezeptor als kompetitiver Inhibitor der Wirkung des Aldosterons selbst an der Rezeptorstelle bindet um so die von dem Rezeptor vermittelte Aktivität des Aldosterons zu modulieren.
[0065] Der Ausdruck "Kombinationstherapie" (oder "Co-Therapie") bei der Definition der Verwendung eines ACE-Inhibitormittels und eines Aldosteron-Rezeptorantagonistenmittels und gegebenenfalls eines Diureti-

kums vom Nicht-Aldosteron-Rezeptorantagonisten-Typ oder von Digoxin, soll die Verabreichung von jedem Mittel in sequentieller Weise bei einem Verabreichungs- bzw. Diätschema umfassen, das die günstigen Effekte der Arzneimittelkombination zur Verfügung stellt. Diese Bezeichnung soll auch die Co-Verabreichung dieser Mittel in im Wesentlichen gleichzeitiger Art und Weise umfassen, z. B. in Form einer einzigen Kapsel mit einem fixierten Verhältnis dieser Wirkstoffe oder in Form von mehreren getrennten Kapseln für jedes Mittel.

[0066] Der Ausdruck "therapeutisch wirksam" soll die Menge von jedem Mittel zur Verwendung bei der Kombinationstherapie qualifizieren, welche die angestrebte Verbesserung der Herzsuffizienz erzielt, indem z. B. das Fortschreiten einer kongestiven Herzinsuffizienz verringert oder verhindert wird, während typischerweise mit jedem Mittel assoziierte nachteilige Nebenwirkungen vermieden werden.

[0067] Der Ausdruck "eine Nebenwirkungen-verringernde Menge" zur Charakterisierung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Epoxy-steroidalen Aldosteron-Rezeptorantagonistenmittels in der Kombinationstherapie soll eine Menge eines solchen Mittels oder einen Bereich der Menge eines solchen Mittels definieren, die beziehungsweise der dazu fähig ist, die Herzsuffizienz zu verbessern, während ein oder mehrere durch Aldosteron-Antagonisten induzierte Nebenwirkungen, wie Hyperkalämie, verringert oder vermieden werden. Eine Dosis des Epoxysteroidalen Aldosteron-Rezeptorantagonistenmittels, die das therapeutische Ziel der günstigen Verstärkung der Herzsuffizienz erreichen würde, während Nebenwirkungen verringert oder vermieden werden, wäre eine Dosierung, die im Wesentlichen eine Induzierung einer Diurese vermeidet, d. h. eine Dosis, die im Wesentlichen keine Diurese bewirkt.

[0068] Der Ausdruck "keine Diuresis-bewirkende" Menge, insbesondere betreffend die Menge des Epoxy-steroidalen Aldosteron-Rezeptorantagonistenmittels, soll eine Menge eines solchen Mitels oder einen Bereich einer Menge eines solchen Mittels definieren, die beziehungsweise der keine wesentliche Erhöhung des diuretischen Effekts, d. h. eine Erhöhung der Natrium- und Wasserexkretion, bewirkt, definieren.

[0069] Eine bevorzugte Kombinationstherapie würde im Wesentlichen aus zwei oder drei Wirkstoffen, nämlich einem ACE-Inhibitormittel, einem Epoxy-steroidalen Aldosteron-Rezeptorantagonistenmittel und gegebenenfalls einem Diuretikum vom Nicht-Aldosteron-Rezeptorantagonisten-Typ oder Digoxin, bestehen. Bei einer Kombination aus ACE-Inhibitor und einem ALDO-Antagonisten würden die Wirkstoffe in der Kombination in einem Gewichtsverhältnis im Bereich von etwa 0,5-zu-eins bis etwa zwanzig-zu-eins des Angiotensinumwandelnden Enzymmittels zu dem Aldosteron-Rezeptorantagonistenmittel verwendet werden. Ein bevorzugter Bereich dieser zwei Wirkstoffe (ACE-Inhibitor-zu-ALDO-Antagonist) wurde etwa eins-zu-eins bis etwa fünfzehn-zu-eins betragen, während ein mehr bevorzugter Bereich etwa eins-zu-eins bis etwa fünf-zu-eins, je nach der letztlichen Auswahl des ACE-Inhibitors und des ALDO-Antagonisten, sein. Das optionale diuretische Mittel kann in einem Bereich von etwa 1 mg bis etwa 200 mg, vorzugsweise 5 mg bis 150 mg, je nach dem ausgewählten Diuretikum und dem Ziel-Erkrankungszustand, betragen.

[0070] Beispiele für ACE-Inhibitoren, die bei der Kombination verwendet werden können, werden in den folgenden vier Kategorien gezeigt.

[0071] Eine erste Gruppe von ACE-Inhibitoren besteht aus den folgenden Verbindungen: AB-103, Ancovenin, Benazeprilat, BRL-36378, BW-A575C, CGS-13928C, CL-242817, CV-5975, Equaten, EU-4865, EU-4867, EU-5476, Foroxymithin, FPL 66564, FR-900456, Hoe-065, I5B2, Indolapril, Ketomethylharnstoffe, KRI-1177, KRI-1234, L-681176, Libenzapril, MCD, MDL-27088, MDL-27467A, Moveltipril, MS-41, Nicotianamin, Pentopril, Phenacein, Pivopril, Rentiapril, RG-5975, RG-6134, RG-6207, RGH-0399, ROO-911, RS-10085-197, RS-2039, RS 5139, RS 86127, RU-44403, S-8308, SA-291, Spiraprilat, SQ-26900, SQ-28084, SQ-28370, SQ-28940, SQ-31440, Synecor, Utibapril, WF-10129, Wy-44221, Wy-44655, Y-23785, Yissum P-0154, Zabicipril und Zofenopril.

[0072] Eine zweite Gruppe von ACE-Inhibitoren von Interesse besteht aus den folgenden Verbindungen: Asahi Brewery AB-47, Alatriopril, BMS 182657, Asahi Chemical C-111, Asahi Chemical C-112, Dainippon DU-1777, Mixanpril, Prentyl, Zofenoprilat und 1-(-(1-Carboxy-6-(4-piperidinyl)hexyl)amino)-1-oxopropyloctahydro-1H-indol-2-carbonsäure.

[0073] Eine dritte Gruppe von ACE-Inhibitoren von größerem Interesse besteht aus den folgenden Verbindungen: Bioproject BP1.137, Chiesi CHF 1514, Fisons FPL-66564, Idrapril, Marion Merrell Dow MDL-100240, Perindoprilat und Servier S-5590.

[0074] Eine vierte Gruppe von ACE-Inhibitoren von höchstem Interesse besteht aus den folgenden Verbindungen: Alacepril, Benazepril, Captopril, Cilazapril, Delapril, Enalapril, Enalaprilat, Fosinopril, Fosinoprilat, Imidapril, Lisinopril, Perindopril, Chinapril, Ramipril, Saralasinacetat, Temocapril, Trandolapril, Ceranapril, Moexipril, Chinaprilat und Spirapril.

[0075] Viele dieser ACE-Inhibitoren sind im Handel erhältlich, und zwar insbesondere diejenigen, die in der obigen vierten Gruppe aufgeführt sind.. So wird z. B. ein hochbevorzugter ACE-Inhibitor, Captopril, von der Firma E. R. Squibb & Sons, Inc., Princeton, N. J., unter dem Warenzeichen "CAPOTEN" in einer Tablettendosierungsform mit Dosen von 12,5 mg, 50 mg und 100 mg pro Tablette vertrieben. Enalapril oder Enalapril Maleat und Lisinopril sind zwei weitere hochbevorzugte ACE-Inhibitoren, die von der Firma Merck & Co, West Point, Pa., vertrieben werden. Enalapril wird unter dem Warenzeichen VASOTEC" in Tablettendosierungsform mit

Dosen von 2,5 mg, 5 mg, 10 mg und 20 mg pro Tablette vertrieben. Lisinopril wird unter dem Warenzeichen "PRINIVIL" in Tablettendosierungsform in Dosen von 5 mg, 10 mg, 20 mg und 40 mg pro Tablette vertrieben.

[0076] Das Diuretikum vom Nicht-Aldosteron-Rezeptorantagonisten-Typ, das in der Kombination von ACE-Inhibitor und Aldosteron-Rezeptorantagonist verwendet wird, kann aus mehreren bekannten Klassen, wie Thiaziden und verwandten Sulfonamiden, Kalium-sparende Diuretika, Schleifen-Diuretika und organischen Quecksilber-Diuretika ausgewählt werden.

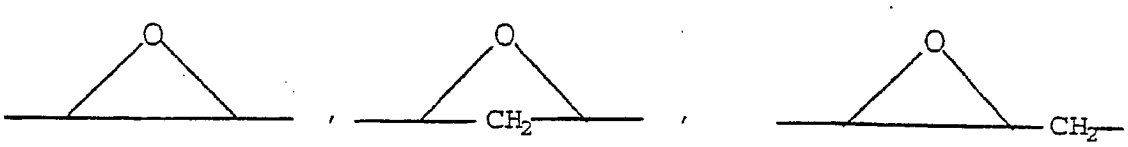
[0077] Beispiele für Thiazide sind Bendroflumethiazid, Benzthiazid, Chlorthiazid, Cyclothiazid, Hydrochlorthiazid, Hydroflumethiazid, Methyclothiazid, Polythiazid und Trichlormethiazid. Beispiele für mit Thiaziden verwandte Sulfonamide sind Chlorthalidon, Quinethazon und Metolazon.

[0078] Beispiele für Kalium-sparende Diuretika sind Triameteren und Amilorid.

[0079] Beispiele für Schleifen-Diuretika, d. h. Diuretika, die im aufsteigenden Glied der Henle-Schleife der Niere wirken, sind Furosemid und Ethinacrylsäure.

[0080] Beispiele für organische Quecksilber-Diuretika sind Mercaptomerinnatrium, Merethoxyllin, Procain und Mersalyl mit Theophyllin.

[0081] Epoxy-steroidale Aldosteron-Rezeptorantagonisten-Verbindungen, die zur Verwendung in der Kombinationstherapie geeignet sind, bestehen aus diesen Verbindungen, die einen Steroidkern, substituiert mit einer Gruppierung vom Epoxy-Typ, haben. Die Bezeichnung "Gruppierung vom Epoxy-Typ" soll alle beliebigen Gruppierungen umfassen, die dadurch charakterisiert sind, dass sie ein Sauerstoffatom als Brücke zwischen zwei Kohlenstoffatomen besitzen. Beispiele hierfür schließen die folgenden Gruppierungen:



Epoxyethyl , 1,3-Epoxypropyl , 1,2-Epoxypropyl

ein.

[0082] Die in dem Ausdruck "Epoxy-steroidal" verwendete Bezeichnung "steroidal" bedeutet einen Kern, der durch eine Cyclopentenphenanthrengruppierung mit herkömmlichen Ringen "A", "B", "C" und "D" zur Verfügung gestellt worden ist. Die Gruppierung vorn Epoxy-Typ kann an den Cyclopentenophenanthrenkern an jeder beliebigen anfügbaren oder substituierbaren Position angefügt sein, d. h. mit einem der Ringe des Steroidkerns verschmolzen sein, oder die Gruppierung kann an einem Ringelement des Ringsystems substituiert sein. Die Phrase "Epoxy-steroidal" soll einen Steroidkern bezeichnen, der daran angefügt eine oder eine Vielzahl von Gruppierungen vom Epoxy-Typ hat.

[0083] Epoxy-steroidale Aldosteron-Rezeptorantagonisten, die für die Kombinationstherapie geeignet sind, schließen eine Familie von Verbindungen mit einer Epoxygruppierung, verschmolzen mit dem "C"-Ring des Steroidkerns, ein. Besonders bevorzugt werden 20-Spiroxan-Verbindungen, die durch das Vorhandensein einer 9α-11α-substituierten Epoxygruppierung charakterisiert sind. In untenstehender Tabelle 1 ist eine Reihe von 9α-11α-Epoxy-steroidalen Verbindungen, die bei der Kombinationstherapie verwendet werden können, aufgelistet. Besonders bevorzugt von diesen Verbindungen der Tabelle 1 ist die Verbindung #1, die durch den Freinamen Epoxymexrenon und auch durch die USAN-Bezeichnung Eplerenon bekannt ist. Diese Epoxysteroide können nach den in der US-PS Nr. 4 559 332 beschriebenen Verfahrensweisen hergestellt werden.

TABELLE 1: Aldosteron-Rezeptorantagonisten

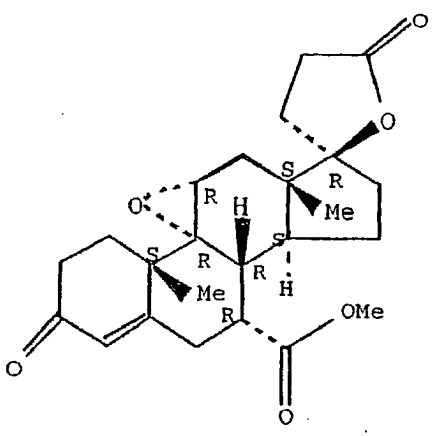
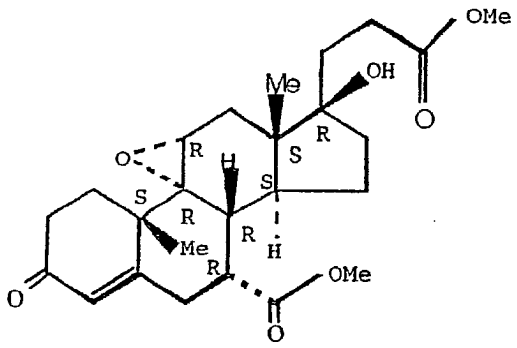
Verbindung #	Struktur	Name
		Pregn-4-en-7,21-dicarbonsäure-9,11-epoxy-17-hydroxy-3-oxo-γ-lacton-methylester, (7^{α}, 11^{α}, 17^{α})-
		Pregn-4-en-7,21-dicarbonsäure-9,11-epoxy-17-hydroxy-3-oxo-dimethylestermethylester, (7^{α}, 11^{α}, 17^{α})-

TABELLE 1: Aldosteron-Rezeptorantagonisten

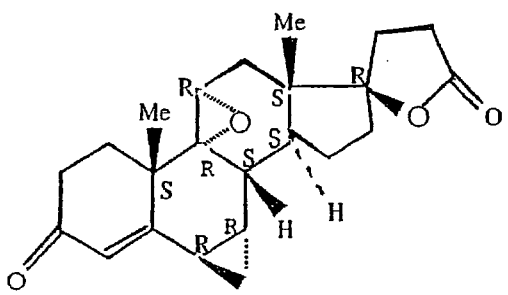
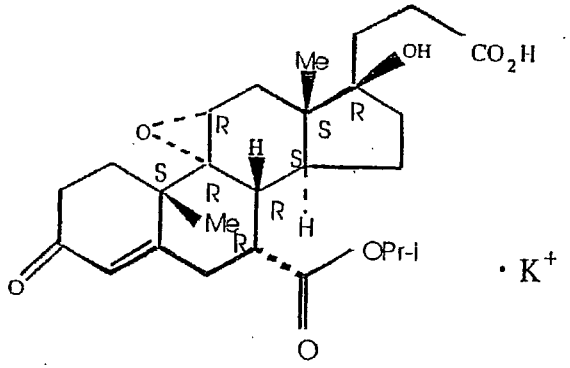
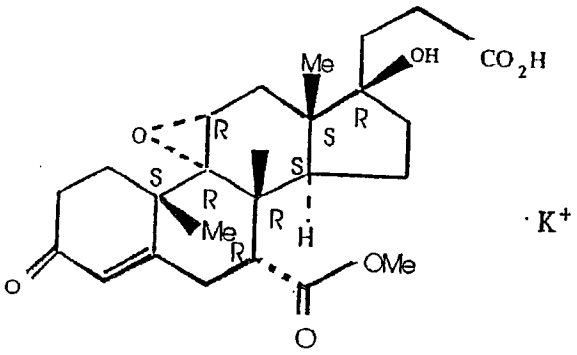
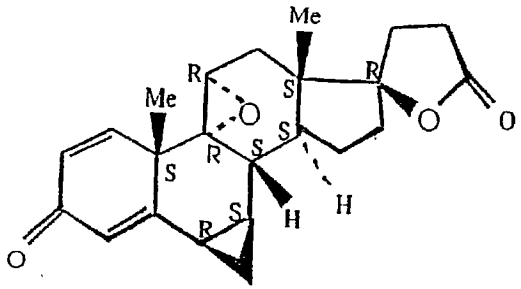
Verbindung #	Struktur	Name
		3'H-Cyclopropa-[6,7]-pregna-4,6-dien-21-carbonsäure-9,11-epoxy-6,7-dihydro-17-hydroxy-3-oxo- γ-lacton, (6^{β}, 7^{β}, 11^{β}, 17^{β})-
		Pregn-4-en-7,21-dicarbonsäure-9,11-epoxy-17-hydroxy-3-oxo-7-(1-methylethyl)ester-monokaliumsalz, (7^{α}, 11^{α}, 17^{α})-

TABELLE 1: Aldosteron-Rezeptorantagonisten

Verbindung #	Struktur	Name
		Pregn-4-en-7,21-dicarbonsäure-9,11-epoxy-17-hydroxy-3-oxo-7-(methylethyl)ester-monokaliumsalz, (7^{α}, 11^{α}, 17^{α})-
		3'H-Cyclopropa-[6,7]-pregna-1,4,6-trien-21-carbonsäure-9,11-epoxy-6,7-dihydro-17-hydroxy-3-oxo- γ-lacton, (6^{β}, 7^{β}, 11^{β})-

DE 600 05 159 T2 2004.07.22

TABELLE 1: Aldosteron-Rezeptorantagonisten

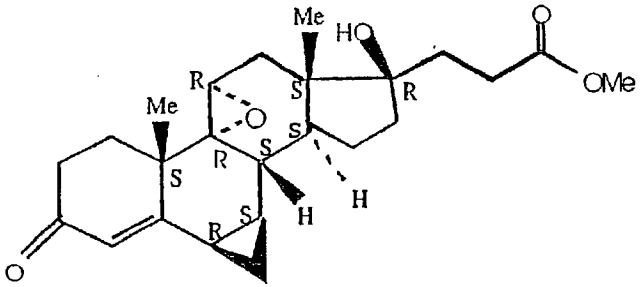
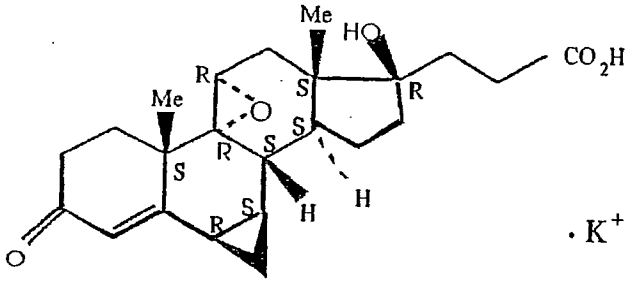
Verbindung #	Struktur	Name
		3'H-Cyclopropa-[6,7]-pregna-4,6-dien-21-carbonsäure-9,11-epoxy-6,7-dihydro-17-hydroxy-3-oxo-methylester, (6^{α}, 7^{α}, 11^{α})-
		3'H-Cyclopropa-[6,7]-pregna-4,6-dien-21-carbonsäure-9,11-epoxy-6,7-dihydro-17-hydroxy-3-oxo-monokaliumsalz, (6^{α}, 7^{α}, 11^{α}, 17^{α})-

TABELLE 1: Aldosteron-Rezeptorantagonisten

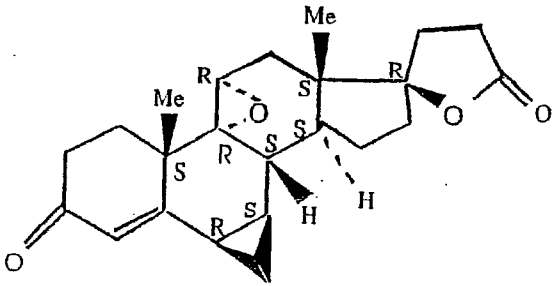
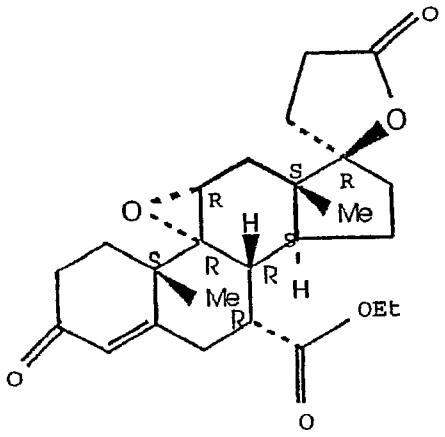
Verbindung #	Struktur	Name
		3'H-Cyclopropa-[6,7]-pregna-1,4,6-trien-21-carbonsäure-9,11-epoxy-6,7-dihydro-17-hydroxy-3-oxo-lacton, (6^{α}, 7^{α}, 11^{α}, 17^{α})-
		Pregn-4-en-7,21-dicarbonsäure-9,11-epoxy-17-hydroxy-3-oxo-γ-lacton-ethylester, (6^{α}, 7^{α}, 11^{α})-

TABELLE 1: Aldosteron-Rezeptorantagonisten

Verbindung #	Struktur	Name
11		Pregn-4-en-7,21-dicarbonsäure-9,11-epoxy-17-hydroxy-3-oxo-γ-lacton-1-methylethylester, (6^{α}, 7^{α}, 11^{α})-

[0084] Die Verabreichung des ACE-Inhibitors, des Aldosteron-Rezeptorantagonisten und gegebenenfalls eines Diuretikums vom Nicht-Aldosteron-Rezeptorantagonisten-Typ oder von Digoxin, kann sequentiell in gesonderten Zubereitung erfolgen oder sie kann durch gleichzeitige Verabreichung in einer einzigen Zubereitung oder in getrennten Zubereitungen erfolgen. Die Verabreichung kann auf oralem Weg oder durch intravenöse, intramuskuläre oder subcutane Injektionen erfolgen. Die Zubereitung kann in Bolusform oder in der Form von wässrigen oder nicht-wässrigen, isotonischen, sterilen Injektionslösungen oder -suspensionen vorliegen. Die-

se Lösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern oder aus Granulaten mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Verdünnungsmitteln oder einem Bindemittel, wie Gelatine oder Hydroxypropylmethylcellulose, zusammen mit einem oder mehreren Materialien aus der Gruppe Gleitmittel, Konservierungsmittel, Tenside oder Dispergierungsmittel, hergestellt werden.

[0085] Für die orale Verabreichung kann das pharmazeutische Präparat in der Form von beispielsweise einer Tablette, einer Kapsel, einer Suspension oder einer Flüssigkeit vorliegen. Das pharmazeutische Präparat wird vorzugsweise in der Form einer Dosiseinheit hergestellt, die eine bestimmte Menge des Wirkstoffs enthält. Beispiele für solche Dosiseinheiten sind Tabletten oder Kapseln. Der ACE-Inhibitor kann in einer Menge von etwa 1 bis 200 mg, vorzugsweise etwa 2 bis 150 mg, je nach dem speziell ausgewählten ACE-Inhibitor, vorhanden sein. Eine geeignete tägliche Dosis für ein Säugetier kann je nach dem Zustand des Patienten und anderen Faktoren im weiten Umfang variieren. Der ALDO-Antagonist kann in einer Menge von etwa 1 bis 400 mg, vorzugsweise von etwa 2 bis 150 mg, je nach der ausgewählten speziellen ALDO-Antagonisten-Verbindung und dem speziellen Zustand der Erkrankung, die Ziel der Kombinationstherapie ist, vorhanden sein.

[0086] Für Krankheitszustände, die eine Prophylaxe, eine Verringerung oder eine Behandlung eines kardiovaskulären Krankheitszustands ohne Auftreten einer Hyperkalämie erfordern, liegt z. B. die Komponente des ALDO-Antagonisten, typischerweise Eplerenon, bei der Kombinationstherapie in einer Menge in einem Bereich von etwa 5 mg bis 200 mg pro Dosis vor. Ein bevorzugter Bereich für Eplerenon würde etwa 25 bis 50 mg pro Dosis betragen. Mehr bevorzugt würde die Menge in einem Bereich von etwa 10 mg bis 15 mg pro Dosis und pro Tag liegen.

[0087] Die Wirkstoffe können auch durch Injektion als Präparat verabreicht werden, wobei z. B. Kochsalzlösung, Dextrose oder Wasser als geeigneter Träger verwendet werden können.

[0088] Das Dosierungsschema für die Behandlung eines Krankheitszustandes mit der erfindungsgemäßen Kombinationstherapie wird gemäß einer Vielzahl von Faktoren, mit Einschluss des Typs, des Alters, des Gewichts, des Geschlechts und des medizinischen Zustands des Patienten, der Schwere der Erkrankung, dem Weg der Verabreichung und der jeweils verwendeten bestimmten Verbindung ausgewählt. Somit kann es im weiten Umfang variieren.

[0089] Für therapeutische Zwecke werden die Wirkstoffe dieser Kombinationstherapie gemäß der Erfindung üblicherweise mit einem oder mehreren Adjuvantien kombiniert, die für den angezeigten Wege der Verabreichung geeignet sind. Bei einer Verabreichung per Os können die Komponenten mit Lactose, Saccharose, pulverförmiger Stärke, Celluloseestern von Alkansäuren, Cellulosealkylestern, Talk, Sterinsäure, Magnesiumstearat, Magnesiumoxid, Natrium- und Calciumsalzen von Phosphorsäure und Schwefelsäure, Gelatin, Gummi acacia, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon und/oder Polyvinylalkohol, vermischt werden und dann für die zweckmäßige Verabreichung tablettiert oder eingekapselt werden. Zubereitungen für die perenterale Verabreichung können in Form von wässrigen oder nicht-wässrigen, isotonischen, sterilen Lösungen zur Injektion oder von Suspensionen vorliegen. Diese Lösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern oder Granulaten, die einen oder mehrere der genannten Träger oder Verdünnungsmittel für die Verwendung bei Zubereitungen für die orale Verabreichung haben, hergestellt werden. Die Komponenten können in Wasser, Polyethylenglykol, Propylenglykol, Ethanol, Maisöl, Baumwollsamenöl, Erdnussöl, Sesamöl, Benzylalkohol, Natriumchloridlösung und/oder verschiedenen Puffern aufgelöst werden. Weitere Adjuvantien und Arten und Weisen der Verabreichung sind gut und im weiten Umfang auf dem pharmazeutischen Gebiet bekannt.

[0090] Pharmazeutische Präparate für die Verwendung bei den erfindungsgemäßen Behandlungsverfahren können in oraler Form oder durch intravenöse Verabreichung verabreicht werden. Die orale Verabreichung der Kombinationstherapie wird bevorzugt. Die Dosierung für die orale Verabreichung kann mit einem Dosierungsschema erfolgen, das eine einzige tägliche Dosis oder eine einzige Dosis jeden zweiten Tag oder mehrere im Abstand eingenommene Dosen den Tag hindurch vorschreibt. Die Wirkstoffe, die die Kombinationstherapie darstellen, können gleichzeitig, entweder in kombinierter Dosierungsform oder in getrennten Dosierungsformen, die für eine im Wesentlichen gleichzeitige orale Verabreichung vorgesehen sind, verabreicht werden. Die Wirkstoffe, die die Kombinationstherapie ausmachen, können auch sequentiell verabreicht werden, wobei jede aktive Komponente durch ein Dosierungsschema verabreicht wird, das eine mehrstufige Aufnahme vorschreibt. Somit kann ein Dosierungsschema eine sequentielle Verabreichung der Wirkstoffe mit im Abstand vorgenommenen Aufnahmen der getrennten aktiven Mittel vorschreiben. Die Zeitperiode zwischen den mehrfachen Aufnahmestufen kann im Bereich von wenigen Minuten bis mehreren Stunden, je nach den Eigenschaften jedes Wirkstoffs, wie der Potenz, der Löslichkeit, der Bioverfügbarkeit, der Plasma-Halbwertszeit und dem kinetischen Profil des Mittels, sowie abhängig vom Alter und Zustand des Patienten, liegen. Die Wirkstoffe der Kombinationstherapie, ob sie nun gleichzeitig, im Wesentlichen gleichzeitig oder sequentiell verabreicht werden, können ein Dosierungsschema beinhalten, das die Verabreichung eines Wirkstoffs auf oralem Weg und die Verabreichung des anderen Wirkstoffs auf dem intravenösen Weg vorschreibt. Ungeachtet, ob die Wirkstoffe der Kombinationstherapie auf oralem oder intravenösem Weg gesondert oder zusammen verabreicht werden, ist jeder solcher Wirkstoff in einer geeigneten pharmazeutischen Zubereitung von pharmazeutisch annehmbaren Exzipienten, Verdünnungsmitteln oder anderen Komponten der Zubereitungen, enthalten. Beispie-

le für geeignete, pharmazeutisch annehmbare Zubereitungen, die die Wirkstoffe für die orale Verabreichung enthalten, werden nachstehend angegeben. Obgleich solche Zubereitungen beide Wirkstoffe zusammen in dem gleichen Ansatz aufführen, ist es auch möglich, dass ein solcher Ansatz für eine Zubereitung verwendet wird, die eine der aktiven Komponenten enthält.

Beispiel 1

[0091] Eine orale Dosierungsform kann durch Sieben und anschließendes Vermischen der folgenden Liste von Bestandteilen in den angegebenen Mengen hergestellt werden. Die Dosierungsform kann dann in eine Kapsel aus Hartgelatine plaziert werden.

Bestandteile	Mengen
Captopril	62,0 mg
Eplerenon	12,5 mg
Magnesiumstearat	10 mg
Lactose	100 mg

Beispiel 1A

[0092] Eine orale Dosierungsform kann durch Sieben und anschließendes Vermischen der folgenden Liste von Bestandteilen in den angegebenen Mengen hergestellt werden.

Bestandteile	Mengen
Captopril	62,0 mg
Eplerenon	12,5 mg
Furosemid	73,9 mg
Magnesiumstearat	10 mg
Lactose	100 mg

Beispiel 2

[0093] Eine orale Dosierungsform kann durch Vermischen und Granulierung mit einer 10%igen Gelatinlösung hergestellt werden. Die nassen Granulate werden gesiebt, getrocknet, mit Stärke, Talk und Stearinsäure vermischt, gesiebt und zu einer Tablette verpresst.

Bestandteile	Mengen
Captopril	62,0 mg
Eplerenon	12,5 mg
Calciumsulfatdihydrat	100 mg
Zucker	15 mg
Stärke	8 mg
Talk	4 mg
Stearinsäure	2 mg

Beispiel 2A

[0094] Eine orale Dosierungsform kann durch Vermischen und Granulierung mit einer 10%igen Gelatinlösung hergestellt werden. Die nassen Granulate werden gesiebt, getrocknet, mit Stärke, Talk und Stearinsäure vermischt, gesiebt und zu einer Tablette verpresst.

Bestandteile	Mengen
Captopril	62,0 mg
Eplerenon	12,5 mg
Furosemid	73,9 mg
Calciumsulfatdihydrat	100 mg
Zucker	15 mg
Stärke	8 mg
Talk	4 mg
Stearinsäure	2 mg

Beispiel 3

[0095] Eine orale Dosierungsform kann durch Sieben und anschließendes Vermischen der folgenden Liste von Bestandteilen in den angegebenen Mengen hergestellt werden. Die Dosierungsform kann dann in eine Kapsel aus harter Gelatine eingegeben werden.

Bestandteile	Mengen
Enalapril	14,3 mg
Eplerenon	12,5 mg
Magnesiumstearat	10 mg
Lactose	100 mg

Beispiel 3A

[0096] Eine orale Dosierungsform kann durch Sieben und anschließendes Vermischen der folgenden Liste von Bestandteilen in den angegebenen Mengen hergestellt werden. Die Dosis kann dann in eine Kapsel aus harter Gelatine eingegeben werden.

Bestandteile	Mengen
Enalapril	14,3 mg
Eplerenon	12,5 mg
Furosemid	73,9 mg
Magnesiumstearat	10 mg
Lactose	100 mg

Beispiel 4

[0097] Eine orale Dosierungsform kann hergestellt werden, indem mit einer 10%igen Gelatinlösung vermischt und granuliert wird. Die nassen Granulate werden gesiebt, getrocknet, mit Stärke, Talk und Stearinsäure vermischt, gesiebt und zu einer Tablette verpresst.

Bestandteile	Mengen
Enalapril	144,3 mg
Eplerenon	12,5 mg
Calciumsulfatdihydrat	100 mg
Zucker	15 mg
Stärke	8 mg
Talk	4 mg
Stearinsäure	2 mg

Beispiel 4A

[0098] Eine orale Dosierungsform kann durch Vermischen und Granulieren mit einer 10%igen Gelatinlösung hergestellt werden. Die nassen Granulate werden gesiebt, getrocknet, mit Stärke, Talk und Stearinsäure vermischt, gesiebt und zu einer Tablette verpresst.

Bestandteile	Mengen
Enalapril	14,3 mg
Eplerenon	12,5 mg
Furosemid	73,9 mg
Calciumsulfatdihydrat	100 mg
Zucker	15 mg
Stärke	8 mg
Talk	4 mg
Stearinsäure	2 mg

Behandlung von spezifischen Zuständen und Störungen

[0099] Die erfindungsgemäßen phamazeutischen Präparate sind dort geeignet, wo die Verabreichung eines Aldosteron-Rezeptorblockers angezeigt ist. Es ist gefunden worden, dass diese Präparate besonders wirksam für die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, wie Herzversagen, Bluthochdruck (insbesondere die

Beherrschung von mildem bis mäßigem Bluthochdruck), mit Leberinsuffizienz einhergehenden Ödemen, Postmyokardinfarkten, Zirrhose der Leber, Prophylaxe von Schlaganfällen und Verringerung des Herzschlags bei Patienten, die einen beschleunigten Herzschlag zeigen, sind.

[0100] Für die Behandlung von Herzversagen liefert das pharmazeutische Präparat vorzugsweise eine tägliche Dosis von Eplerenon in einer Menge von etwa 25 mg bis etwa 200 mg, mehr bevorzugt von etwa 25 mg bis etwa 75 mg, und noch mehr bevorzugt von etwa 50 mg. Eine tägliche Dosis von etwa 0,33 bis 2,67 mg/kg Körpergewicht (bezogen auf das durchschnittliche Körpergewicht von etwa 75 kg), vorzugsweise zwischen etwa 0,33 und etwa 1,00 mg/kg Körpergewicht, und am meisten bevorzugt von 0,67 mg/kg Körpergewicht, kann zweckmäßig sein. Die tägliche Dosis kann in einer bis vier Einzeldosen pro Tag, vorzugsweise als eine Dosis pro Tag, verabreicht werden.

[0101] Für die Behandlung von Bluthochdruck liefert das pharmazeutische Präparat vorzugsweise eine tägliche Dosis von Eplerenon in einer Menge von etwa 50 mg bis etwa 300 mg, mehr bevorzugt etwa 50 mg bis etwa 150 mg, und noch mehr bevorzugt etwa 100 mg. Eine tägliche Dosis von etwa 0,67 bis 4,00 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise zwischen etwa 0,67 und etwa 2,00 mg/kg Körpergewicht, und am meisten bevorzugt etwa 1,33 mg/kg Körpergewicht, kann zweckmäßig sein. Die tägliche Dosis kann in einer bis vier Dosierungen pro Tag, vorzugsweise als eine Dosis pro Tag, verabreicht werden.

[0102] Für die Behandlung von mit Leberinsuffizienz einhergehenden Ödemen liefert das pharmazeutische Präparat vorzugsweise eine tägliche Dosis von Eplerenon in einer Menge von etwa 50 mg bis etwa 500 mg, mehr bevorzugt etwa 100 mg bis 400 mg, und noch mehr bevorzugt etwa 300 mg. Eine tägliche Dosis von etwa 0,67 bis 6,67 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise zwischen etwa 1,33 und etwa 5,33 mg/kg Körpergewicht, und am meisten bevorzugt etwa 4,00 mg/kg Körpergewicht, kann zweckmäßig sein. Die tägliche Dosis kann als eine bis vier Dosen pro Tag, vorzugsweise als eine Dosis pro Tag, verabreicht werden. Es ist gefunden worden, dass die pharmazeutischen Präparate gemäß der vorliegenden Erfindung einen therapeutischen Effekt als Aldosteron-Rezeptorblocker im Menschen über einen Zeitraum von etwa 12 bis 24 Stunden, vorzugsweise etwa 24 Stunden nach der oralen Verabreichung, ergeben.

[0103] Im Allgemeinen ergeben die pharmazeutischen Präparate gemäß der vorliegenden Erfindung eine tägliche Dosis von Eplerenon, die ausreichend ist, eine Erhöhung des Blutserum-Renins und Aldosteron-Konzentrationen im Menschen über einen Zeitraum von etwa 12 bis 24 Stunden, vorzugsweise 24 Stunden nach der oralen Verabreichung, zu bewirken. Speziell liefern diese Präparate eine tägliche Dosis von Eplerenon, die ausreichend ist um eine mittlere Erhöhung der Blutserum-Renin-Konzentration über einen Zeitraum von etwa 12 bis 24 Stunden, vorzugsweise etwa 24 Stunden, nach Aufnahme des Präparats von mindestens etwa 10% zu bewirken. Gleichermaßen liefern diese Präparate eine tägliche Dosis von Eplerenon, die ausreichend ist, eine mittlere Erhöhung der Blutserum-Aldosteron-Konzentrationen über einen Zeitraum von etwa 12 bis 24 Stunden, vorzugsweise 24 Stunden, nach Aufnahme des Präparats von mindestens etwa 50% zu bewirken.

[0104] Es ist auch gefunden worden, dass die pharmezeutischen Präparate gemäß der vorliegenden Erfindung eine tägliche Dosis von Eplerenon liefern, die ausreichend ist, eine mittlere Erhöhung des Urin-$\log_{10}$ (Natrium/Kalium)-Verhältnisses beim Menschen über einen Zeitraum von etwa 12 bis 24 Stunden, vorzugsweise etwa 24 Stunden, nach Aufnahme des Präparats zu bewirken.

[0105] Es ist auch gefunden worden, dass die pharmazeutischen Präparate gemäß der vorliegenden Erfindung eine tägliche Dosis von Eplerenon liefern, die ausreichend ist, eine mittlere Verringerung des diastolischen Blutdrucks beim Menschen über einen Zeitraum von etwa 12 bis 24 Stunden, vorzugsweise 24 Stunden, nach Aufnahme des Präparats von mindestens etwa. 5% zu bewirken.

Einheitsdosierungen

[0106] Dosiseinheitsformen für die pharmazeutischen Präparate können typischerweise z. B. 10, 20, 25, 37,5, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350 oder 400 mg Eplerenon enthalten. Bevorzugte Dosiseinheitsformen enthalten etwa 25, 50, 100 oder 150 mg Eplerenon. Die Dosiseinheitsform kann so ausgewählt werden, dass eine Anpassung an die gewünschte Frequenz der verwendeten Verabreichung erfolgt um die spezielle tägliche Dosis zu erreichen. Die Menge der Einheitsdosisform des pharmazeutischen Präparats, die verabreicht wird, und das Dosierungsschema für die Behandlung des Zustands oder der Störung hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab, mit Einschluss des Alters, des Gewichts, des Geschlechts und des medizinischen Zustands der Patientinnen und der Patienten, der Schwere des Zustands oder der Störung, dem Weg und der Frequenz der Verabreichung ab und kann daher in weitem Umfang variieren.

[0107] Es ist jedoch entdeckt worden, dass die Wirksamkeit der erforderlichen täglichen Dosis des pharmazeutischen Präparats gemäß der vorliegenden Erfindung sich offenbar nicht materiell von einer einmal am Tag erfolgenden Verabreichung gegenüber einer zweimal am Tag erfolgenden Verabreichung bezüglich der in dieser Anmeldung beschriebenen Präparate unterscheiden. Es wird hypothetisch angenommen, dass die Präparate gemäß der vorliegenden Erfindung eine genügende Menge von Eplerenon liefern um eine protrahierte genomische Reaktion zu hemmen, die durch eine Aldosteronbindung an den Aldosteron-Rezeptorstellen bewirkt

wird. Eine Unterbrechung der Aldosteronbindung durch Eplerenon verhindert die durch Aldosteron induzierte Genproduktsynthese, was zu einer ausgedehnten Periode der funktionellen Aldosteron-Rezeptorblockade führt, die keine aufrechterhaltene Plasma-Eplerenon-Konzentration erfordert. Demgemäß wird eine einmal täglich erfolgende Verabreichung für solche Tabletten im Hinblick auf die einfache Verabreichung bevorzugt.

Form der pharmazeutischen Präparate

[0108] Die pharmazeutischen Präparate gemäß der vorliegenden Erfindung umfassen Eplerenon zusammen mit einem oder mehreren nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Trägern, Exzipientien und/oder Adjuvantien (hierin kollektiv als "Trägermaterialien" bezeichnet). Die Trägermaterialien müssen in dem Sinne annehmbar beziehungswiese akzeptabel sein, dass sie mit den anderen Bestandteilen des Präparats verträglich sind, und sie dürfen für den Empfänger nicht schädlich sein. Die pharmazeutischen Präparate gemäß der vorliegenden Erfindung können für die Verabreichung durch jede beliebige geeignete Route durch Auswahl von geeigneten Trägermaterialien und einer Dosis von Eplerenon, die für die vorgesehene Behandlung wirksam ist, angepasst werden. So können z. B. diese Präparate in einer Form hergestellt werden, die für die orale, intravaskuläre, intraperiotoneale, subcutane, intramuskuläre (IM) oder rektale Verabreichung geeignet ist.
[0109] Demgemäß kann das verwendete Trägermaterial ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein, und es wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einheitsdosis-Präparat, z. B. als eine Tablette, formuliert, die etwa 1 bis etwa 95%, vorzugsweise etwa 10 bis etwa. 75%, mehr bevorzugt etwa 20% bis etwa 60%, und noch mehr bevorzugt etwa 20% bis etwa 40%, bezogen auf das Gewicht des Eplerenons, enthält. Derartige pharmazeutische Präparate gemäß der Erfindung können nach beliebigen der gut bekannten Techniken der Pharmazie hergestellt werden, die im Wesentlichen aus einem Vermischen der Komponenten bestehen.

Zustandsformen der vertriebenen Epoxy-steroidalen Aldosteron-Rezeptorantagonisten

[0110] Die Verwendungen des beanspruchten Präparats gemäß der vorliegenden Erfindung umfasst die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge der Epoxy-steroidalen Aldoste ron-Rezeptorantagonisten, insbesondere von Epleneron, in allen festen Zustandsformen, entweder als eine oder mehrere feste Zustandsform per se oder in der Form eines pharmazeutischen Präparats, umfassend ein oder mehrere feste Zustandsformen des Eplerenons. Diese neuen, festen Zustandsformen schließen jedoch ohne Einschränkung darauf solvatisiertes, kristallines Eplerenon, nicht-solvatisiertes, kristallines Eplerenon und amorphes Eplerenon sowie alle beliebigen Gemische davon in einem verwendbaren Verhältnis, ein.
[0111] Gemäß einer Verwendung ist das verabreichte Eplerenon eine nicht-solvatisierte, kristalline Form von Eplerenon mit dem in der untenstehenden Tabelle 1A angegebenen Pulver-Röntgenbeugungsbild (nachstehend hierin als "Polymorphes mit höherem Schmelzpunkt" oder "Form H" bezeichnet).
[0112] Gemäß einer weiteren Verwendung der Erfindung ist das verabreichte Eplerenon eine nicht-solvatisierte, kristalline Form von Eplerenon mit dem in der untenstehenden Tabelle 1B angegebenen Pulver-Röntgenbeugungsbild (hierin als "Polymorphes mit niedriegerem Schmelzpunkt" oder "Form L" bezeichnet).
[0113] Die unformulierte Form H zeigt eine schnellere Auflösungsgeschwindigkeit (ungefähr 30% höher) bei niedrigeren Temperaturen (d. h. Temperaturen unterhalb der enantiotropen Übergangstemperatur, wie später diskutiert), als z. B. die unformulierte Form L. Während die Auflösung des Eplerenons in dem Gastrointestinaltrakt, die die Geschwindigkeit kontrollierende Stufe für die Zuführung des Eplerenons zu den Zielzellen ist, führt eine schnellere Auflösung im Allgemeinen zu einer verbesserten Bioverfügbarkeit. Die Form H kann daher im Vergleich zu der Form L ein verbessertes Bioverfügbarkeitsprofil ergeben. Weiterhin ergibt gleichermaßen die Auswahl einer festen Zustandsform des Eplerenons mit einer schnelleren Auflösungsgeschwindigkeit eine größere Flexibilität bei der Auswahl der Exzipientien für pharmazeutische Präparate mit sofortiger Freisetzung und für ihre Formulierung im Vergleich zu anderen festen Zustandsformen mit langsamerer Auflösungsgeschwindigkeit.
[0114] Die Form L besitzt eine größere physikalische Stabilität bei niedrigeren Temperaturen (d. h. bei Temperaturen unterhalb der enantiotropen Übergangstemperatur, wie später diskutiert), als z. B. die Form H. Feste Zustandsformen von Eplerenon, wie die Form L, die nicht die Verwendung von speziellen Verarbeitungs- oder Lagerungsbedingungen erfordern, und die die Notwendigkeit für einen häufigen Ersatz der Anlagen vermeiden, sind erwünscht. So kann z. B. die Auswahl einer festen Zustandsform von Eplerenon, die während des Herstellungsprozesses (z. B. während des Vermahlens des Eplenerons zum Erhalt eines Materials mit verringerter Teilchengröße und erhöhter spezifischer Oberfläche) physikalisch stabil ist, die Notwendigkeit für spezielle Bearbeitungsbedingungen und die erhöhten Kosten, die im Allgemeinen mit solchen speziellen Bearbeitungsbedingungen einhergehen, vermeiden. Gleichermaßen kann die Auswahl einer festen Zustandsform des Eplerenons, die bei unterschiedlichen Bedingungen der Lagerung physikalisch stabil ist (insbesondere unter Berücksichtigung der unterschiedlichen möglichen Lagerungsbedingungen während der Lebenszeit des Eplerenon-Produkts) dazu beitragen, polymorphe oder andere zersetzende Veränderungen in dem Eplerenon zu

vermeiden, die zu einem Verlust des Produkts oder zu einer Verschlechterung der Produktwirksamkeit führen könnten. Daher stellt die Auswahl einer festen Zustandsform des Eplerenons, wie der Form L, mit einer größeren physikalischen Stabilität, einen bedeutungsvollen Vorteil gegenüber weniger stabilen Eplerenon-Formen dar.

[0115] Gemäß einer weiteren Verwendung gemäß der Erfindung ist das verabreichte Eplerenon eine solvatisierte, kristalline Form von Eplerenon. Vorzugsweise sind die solvatisierten, kristallinen Formen im Wesentlichen von solchen Lösungsmitteln frei, die keine pharmazeutisch annehmbaren Lösungsmittel sind. Da die Form H und die Form L typischerweise bei Raumtemperatur und unter atmosphärischem Druck physikalisch stabiler sind als die kristallinen Solvate, umfassen die in solchen Präparaten verwendeten solvatisierten, kristallinen Formen im Allgemeinen ein pharmazeutisch annehmbares Lösungsmittel mit höherem Siedepunkt und/oder höherer Wasserstoffbindung, z. B., aber nicht beschränkt auf, Butanol. Es wird angenommen, dass die solvatisierten, kristallinen Formen kollektiv einen Bereich von unterschiedlichen Auflösungsgeschwindigkeiten und in Fällen, wo die Auflösung des Eplerenons in dem Gastrointestinaltrakt, die die Geschwindigkeit kontrollierende Stufe für die Zuführung des Eplerenons zu den Zielzellen ist, von unterschiedlichen Bioverfügbarkeiten bezüglich der Form H und der Form L bieten können.

[0116] Gemäß einer weiteren Verwendung gemäß der Erfindung ist das verabreichte Eplerenon amorphes Eplerenon. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass dieses amorphe Eplerenon eine unterschiedliche Auflösungsgeschwindigkeit hat und wo die Auflösung des Eplerenons in dem Gastrointestinaltrakt, die die Geschwindigkeit kontrollierende Stufe für die Zuführung des Eplerenons zu den Zielzellen ist, eine unterschiedliche Bioverfügbarkeit bezüglich der Form H und der Form L besitzt.

[0117] Gemäß einer weiteren Verwendung ist das verabreichte Eplerenon eine Kombination, umfassend eine erste feste Zustandsform von Eplerenon und eine zweite feste Zustandsform von Eplerenon. Im Allgemeinen werden die ersten und die zweiten festen Zustandsformen von Eplerenon aus der Form H, der Form L, aus solvatisiertem Eplerenon und aus amorphem Eplerenon ausgewählt. Im Allgemeinen beträgt das Gewichtsverhältnis der genannten ersten festen Zustandsform zu der genannten zweiten festen Zustandsform vorzugsweise mindestens etwa 1 : 9, mehr bevorzugt mindestens etwa 1: 1, noch mehr bevorzugt mindestens etwa 2 : 1, noch mehr bevorzugt mindestens etwa 5 : 1 und noch mehr bevorzugt mindestens etwa 9 : 1.

[0118] Gemäß einer weiteren Verwendung ist das Eplerenon in der Form eines pharmazeutischen Präparats zu verabreichen, wobei die gesamte Menge des in dem Präparat enthaltenen Eplerenons als phasenreine Form H vorhanden ist.

[0119] Gemäß einer weiteren Verwendung ist das Eplerenon in der Form eines pharmazeutischen Präparats zu verabreichen, wobei die Gesamtmenge des in dem Präparat enthaltenen Eplerenons als reine Phasenform L vorhanden ist.

[0120] Gemäß einer weiteren Verwendung ist das Eplerenon in der Form eines pharmazeutischen Präparats zu verabreichen, wobei die Gesamtmenge des in dem Präparat enthaltenen Eplerenons als reinphasiges, solvatisiertes, kristallines Eplerenon vorhanden ist.

[0121] Gemäß einer weiteren Verwendung ist das Eplerenon in der Form eines pharmazeutischen Präparats zu verabreichen, wobei die Gesamtmenge des in dem Präparat enthaltenen Eplerenons als amorphes Eplerenon vorhanden ist.

[0122] Gemäß einer weiteren Verwendung ist das Eplerenon in der Form eines pharmazeutischen Präparats zu verabreichen, wobei das Präparat eine erste feste Zustandsform des Eplerenons und eine zweite feste Zustandsform des Eplerenons umfasst, und die ersten und die zweiten festen Zustandsformen des Eplerenons aus der Form H, der Form L, aus solvatisiertem Eplerenon und aus amorphem Eplerenon ausgewählt werden. Im Allgemeinen ist das Gewichtsverhältnis der genannten ersten festen Zustandsform zu der genannten zweiten festen Zustandsform vorzugsweise mindestens etwa 1 : 9, vorzugsweise etwa 1 : 1, mehr bevorzugt mindestens etwa 2 : 1, mehr bevorzugt mindestens etwa 5 : 1 und noch mehr bevorzugt mindestens etwa 9 : 1.

[0123] Gemäß einer weiteren Verwendung ist das Eplerenon in Form eines pharmazeutischen Präparats zu verabreichen, wobei das Präparat beide Formen H und L umfasst. Das Verhältnis der Menge der Form L zu der Form H in dem Präparat liegt im Allgemeinen etwa zwischen 1 : 20 bis etwa 20 : 1. Gemäß weiteren Ausführungsformen liegt z. B. dieses Verhältnis zwischen etwa 10 : 1 bis etwa 1 : 10; etwa 5 : 1 bis etwa 1 : 5; etwa 2 : 1 bis etwa 1 : 2; oder etwa 1 : 1.

[0124] Obgleich alle der obigen Verwendungen die Verabreichung einer festen Zustandsform von Eplerenon über einen breiten Bereich der Teilchengrößen des Eplerenons umfassen können, ist gefunden worden, dass, wenn die Auswahl der festen Zustandsform des Eplerenons mit einer Verringerung der Teilchengröße des Eplerenons kombiniert wird, dies die Bioverfügbarkeit des unformulierten Eplerenons und von pharmazeutischen Präparaten, umfassend diese feste Zustandsform von Eplerenon, verbessern kann.

[0125] Gemäß einer solchen Ausführungsform ist die Teilchengröße D_{90} des unformulierten Eplerenons oder des als Ausgangsmaterial in dem pharmazeutischen Präparat verwendeten Eplerenons im Allgemeinen kleiner als etwa 400 Mikrometer, vorzugsweise kleiner als etwa 200 Mikrometer, mehr bevorzugt kleiner als etwa 150 Mikrometer, noch mehr bevorzugt kleiner als etwa 100 Mikrometer und noch mehr bevorzugt kleiner als etwa

90 Mikrometer. Gemäß einer weiteren Ausführungsform liegt die Teilchengröße D_{90} zwischen etwa 40 Mikrometer bis etwa 100 Mikrometer. Gemäß einer weiteren Ausführungsform liegt. die Teilchengröße D_{90} zwischen etwa 30 Mikrometer bis etwa 50 Mikrometer. Gemäß einer weiteren Ausführungsform liegt die Teilchengröße D_{90} zwischen etwa 50 Mikrometer bis etwa 150 Mikrometer. Gemäß einer weiteren Ausführungsform liegt die Teilchengröße D_{90} zwischen etwa 75 Mikrometer und etwa 125 Mikrometer.

[0126] Gemäß einer weiteren derartigen Ausführungsform ist die Teilchengröße D_{90} des unformulierten Eplerenons oder des als Ausgangsmaterial in dem pharmazeutischen Präparat verwendeten Eplerenons im Allgemeinen kleiner als etwa 15 Mikrometer, vorzugsweise kleiner als etwa 1 Mikrometer, mehr bevorzugt kleiner als etwa 800 nm, noch mehr bevorzugt kleiner als etwa 600 nm und noch mehr bevorzugt kleiner als etwa 400 nm. Gemäß einer weiteren Ausführungsform liegt die Teilchengröße D_{90} zwischen etwa 10 nm und etwa 1 Mikrometer. Gemäß einer weiteren Ausführungsform liegt die Teilchengröße D_{90} zwischen etwa 100 nm und etwa 800 nm. Gemäß einer weiteren Ausführungsform liegt die Teilchengröße D_{90} zwischen etwa 200 nm und etwa 600 nm. Gemäß einer weiteren Ausführungsform liegt die Teilchengröße D_{90} zwischen etwa 400 nm und etwa 800 nm.

[0127] Feste Zustandsformen des Eplerenons mit einer Teilchengröße von weniger als etwa 15 Mikrometer können gemäß im Stand der Technik bekannten, anwendbaren Verringerungstechniken der Teilchengröße hergestellt werden. Solche Techniken schließen jedoch, ohne Einschränkung darauf, solche ein, die in den US-Patenten Nr. 5 145 684, 5 318 767, 5 384 124 und 5 747 001 beschrieben werden. Auf die US-Patente Nr. 5 145 684, 5 318 767, 5 384 124 und 5 747 001 wird hierin ausdrücklich Bezug genommen. Bei dem Verfahren gemäß der US-PS Nr. 5 145 684 werden z. B. Teilchen mit geeigneter Größe dadurch hergestellt, dass das Eplerenon in einem flüssigen Dispergierungsmedium dispergiert wird, und dass das Gemisch in Gegenwart von Vermahlungsmedien nassvermahlen wird um die Teilchen zu der gewünschten Größe zu verkleinern. Wenn es notwendig oder von Vorteil ist, dann kann die Verringerung der Teilchengröße in Gegenwart eines Oberflächenmodifizierungsmittels durchgeführt werden.

Definitionen

[0128] Die im Zusammenhang mit Eplerenon verwendete Bezeichnung "amorph" bezieht sich auf einen festen Zustand, in dem die Eplerenon-Moleküle in einer beliebigen Anordnung vorhanden sind und kein unterscheidbares Kristallgitter oder keine entsprechende Zelleinheit bilden. Beim Unterwerfen einer Pulver-Röntgenbeugungsanalyse liefert das amorphe Eplerenon keinerlei charakteristische kristalline Peaks.

[0129] Wenn in dieser Anmeldung vom "Siedepunkt" einer Substanz oder einer Lösung die Rede ist, dann soll die Bezeichnung "Siedepunkt" den Siedepunkt der Substanz oder der Lösung bei den angewendeten Prozessbedingungen bedeuten.

[0130] Die hierin im Zusammenhang mit Eplerenon verwendete Bezeichnung "kristalline Form" soll eine feste Zustandsform bedeuten, bei der die Eplerenon-Moleküle unter Bildung eines wahrnehmbaren Kristallgitters angeordnet sind, das (i) unterscheidbare Zelleinheiten umfasst, und (ii) Beugungspeaks ergibt, wenn es einer Röntgenstrahlung unterworfen wird.

[0131] Die in der gesamten Anmeldung verwendete Bezeichnung "Kristallisation" kann eine Kristallisation und/oder Umkristallisation, je nach den einschlägigen Umständen, betreffend die Herstellung des Eplerenon-Ausgangsmaterials, bedeuten.

[0132] Die Bezeichnung "Aufschluss" bedeutet ein Verfahren, bei dem eine Aufschlämmung von festem Eplerenon in einem Lösungsmittel oder einem Gemisch von Lösungsmitteln zum Siedepunkt des Lösungsmittels oder des Gemisches von Lösungsmitteln bei den einschlägigen Verfahrensbedingungen erhitzt wird.

[0133] Die hierin verwendete Bezeichnung "direkte Krstallisation" bedeutet die Kristallisation von Eplerenon direkt aus einem geeigneten Lösungsmittel ohne die Bildung und Desolvatisierung einer solvatisierten, kristallinen, festen Zwischenzustandsform von Eplerenon.

[0134] Die hierin verwendete Bezeichnung "Teilchengröße" bedeutet die Teilchengröße, gemessen durch herkömmliche Messtechniken für die Teilchengröße, die im Stand der Technik gut bekannt sind, wie z. B. Laserlichtstreuung, Sedimentationsfeld-Fließfraktionierung, Photonenkorrelationsspektroskopie oder Scheibenzentrifugierung.

[0135] Die Bezeichnung "Teilchengröße D_{90}" bedeutet die Teilchengröße von mindestens 90% der Teilchen, gemessen durch derartige herkömmliche Messtechniken zur Bestimmung der Teilchengröße.

[0136] Die Bezeichnung "Reinheit" bedeutet die chemische Reinheit des Eplerenons gemäß einem herkömmlichen HPLC-Assay. Die hierin verwendete Bezeichnung "Eplerenon mit niedriger Reinheit" bedeutet im Allgemeinen Eplerenon, das eine wirksame Menge eines Wachstumsförderungsmittels für die Form H und/oder eines Inhibitors für das Wachstum der Form L enthält. Die hierin verwendete Bezeichnung "Eplerenon mit hoher Reinheit" bedeutet im Allgemeinen, dass das Eplerenon keine wirksame Menge oder weniger als eine wirksame Menge eines Förderungsmittels für das Wachstum der Form H und/oder eines Inhibitors für das Wachstum der Form L enthält.

[0137] Die Bezeichnung "Phasenreinheit" bedeutet die Reinheit des festen Zustands von Eplerenon bezüglich der teilchenförmigen, kristallinen oder amorphen Form des Eplerenons, bestimmt durch die hierin beschriebenen analytischen infrarotspektroskopischen Methoden.
[0138] Die Bezeichnung "XPRD" bedeutet Pulver-Röntgenbeugung.
[0139] Die Bezeichnung "T_m" bedeutet die Schmelztemperatur.

Charakterisierung der festen Zustandsform

1. Molekulare Konformation

[0140] Die Röntgenstrahlenanalyse des Einkristalls weist darauf hin, dass sich die molekulare Konformation des Eplerenons zwischen der Form H und der Form L unterscheidet, und zwar insbesondere hinsichtlich der Orientierung der Estergruppe in 7-Position des Steroidrings. Die Orientierung der Estergruppe kann durch den C8-C7-C23-42-Torsionswinkel definiert werden.
[0141] Im Kristallgitter der Form H hat das Eplerenon-Molekül eine Konformation angenommen, bei der die Methoxygruppe des Esters ungefähr mit der C-H-Bindung in 7-Position ausgerichtet ist, und die Carbonylgruppe ungefähr oberhalb des Zentrums des B-Steroidrings positioniert ist. Der C8-C7-C23-02-Torsionswinkel beträgt bei dieser Konformation ungefähr –73,0°. Bei dieser Orientierung befindet sich das Carbonylsauerstoffatom der Estergruppe (01) im engen Kontakt mit dem Sauerstoffatom des 9,11-Epoxidrings (04). Der 01-04-Abstand beträgt etwa 2,97 Å, was gerade unterhalb des van der Waal'schen Kontaktabstands von 3,0 Å ist (wenn man für den Sauerstoff van der Waal'sche Radien von 1,5 Å annimmt).
[0142] Beim Kristallgitter der Form L nimmt das Eplerenon-Molekül eine Konformation ein, bei der die Estergruppe ungefähr 150° relativ zu derjenigen der Form H gedreht ist. Der C8-C7-C23-02-Torsionswinkel beträgt ungefähr +76,9°. Bei dieser Orientierung ist die Methoxygruppe des Esters in Richtung auf das 4,5-Alkensegment des A-Steroidrings gerichtet. Bei dieser Orientierung ist der Abstand zwischen jedem Sauerstoffatom der Estergruppe (01,02) und dem Sauerstoffatom des 9,11-Epoxidrings gegenüber dem für die Form H ermittelten Abstand erhöht. Der 02-04-Abstand beträgt ungefähr 3,04 Å, was gerade oberhalb des van der Waal'schen Kontaktabstand fällt. Der 01-04-Abstand beträgt etwa 3,45 Å.
[0143] Es sieht so aus, dass das Eplerenon-Molekül eine Konformation annimmt, die für die Form L in den solvatisierten kristallinen Formen, analysiert durch derzeit eine Einkristall-Röntgenbeugung, charakterisiert ist.

2. Pulver-Röntgenbeugung

[0144] Die verschiedenen kristallinen Formen des Eplerenons wurden mit entweder einem Siemens D5000-Pulverdiffraktometer oder einem Inel-Mehrzweckdiffraktometer analysiert. Bei dem Siemens D5000-Pulverdiffraktometer wurden die Rohwerte für 2q-Werte von 2 bis 50 mit Stufen von 0,020 und Stufenperioden von zwei Sekunden gemessen. Für das Inel-Mehrzweckdiffraktometer wurden die Proben in einen Aluminium-Probenhalter eingebracht, und die Rohwerte wurden gleichzeitig für 30 Minuten bei allen zwei Theta-Werten gesammelt.
[0145] In den Tabellen 1A, 1B und 1C sind die signifikanten Parameter der Hauptpeaks, ausgedrückt als 2q-Werte, und die Intensitäten für die Form H (hergestellt durch Desolvatisierung des Ethanolsolvats, erhalten durch Aufschluss von Eplerenon mit niedriger Reinheit), der Form L (hergestellt durch Desolvatisierung des Methylketonsolvats, erhalten durch Umkristallisation von Eplerenon mit hoher Reinheit), und das Methylethylketonsolvat (hergestellt durch Raumtemperatur-Aufschlämmungsumwandlung von Eplerenon mit hoher Reinheit in Methylethylketon) beziehungweise die kristallinen Formen von Eplerenon (Röntgenstrahlung bei einer Wellenlänge von 1,54056 Angstrom) zusammengestellt.
[0146] Kleinere Verschiebungen der Peakpositionierung können in den Beugungsbildern der Form H und der Form L als Ergebnis von Unzulänglichkeiten des Abstands der Kristallbeugungsebenen aufgrund des Herstellungswegs der Form H und der Form L (d. h. der Desolvatisierung eines Solvats) vorhanden sein. Weiterhin ist die Form H aus einem Solvat isoliert worden, das durch Aufschluss von rohem Eplerenon hergestellt worden ist. Dieses Verfahren führt zu einer niedrigeren chemischen Gesamtreinheit (ungefähr 90%) der Form H. Schließlich wird angenommen, dass die solvatisierten Formen von Eplerenon eine gewisse Verschiebung der Positionierung der Beugungspeaks aufgrund der erhöhten Mobilität der Lösungsmittelmoleküle innerhalb der Lösungsmittelkanäle in dem Kristallgitter zeigen.

TABELLE 1A: WERTE DER FORM H

Winkel 2-Theta	d-Abstand Angström	Intensität	Intensität %
6.994	12.628	1188	7.2
8.291	10.655	2137	13
10.012	8.827	577	3.5
11.264	7.849	1854	11.3
12.04	7.344	7707	46.8
14.115	6.269	3121	19
14.438	6.13	15935	96.8
15.524	5.703	637	3.9
16.169	5.477	1349	8.2
16.699	5.305	1663	10.1
16.94	5.23	1692	10.3
17.147	5.167	2139	13
17.66	5.018	6883	41.8
17.91	4.949	16455	100
18.379	4.823	3106	18.9
18.658	4.752	1216	7.4
19.799	4.48	1499	9.1
20.235	4.385	383	2.3
21.707	4.091	1267	7.7
21.8	4.073	1260	7.7
21.959	4.044	1279	7.8
22.461	3.955	4264	25.9
23.191	3.832	1026	6.2
23.879	3.723	1000	6.1
24.599	3.616	1688	10.3
25.837	3.445	931	5.7
26.034	3.42	686	4.2
26.868	3.316	912	5.5
27.093	3.288	1322	8
27.782	3.209	1236	7.5
28.34	3.147	1845	11.2
28.861	3.091	957	5.8
29.866	2.9892	745	4.5
30.627	2.9166	992	6
31.108	2.8726	1205	7.3
33.215	2.6951	1287	7.8
33.718	2.656	802	4.9
34.434	2.6024	914	5.6

TABELLE 1B: WERTE DER FORM L

Winkel 2-Theta	d-Abstand Angström	Intensität Cps	Intensität %
7.992	11.054	11596	26.6
10.044	8.799	12048	27.6
11.206	7.889	4929	11.3
12.441	7.109	1747	4
12.752	6.936	4340	9.9
13.257	6.673	2444	5.6
14.705	6.019	43646	100
15.46	5.727	2670	6.1
15.727	5.63	7982	18.3
16.016	5.529	3519	8.1
17.671	5.015	8897	20.4
17.9	4.951	2873	6.6
18.352	4.83	612	1.4
18.703	4.74	689	1.6
19.524	4.543	1126	2.6
20.103	4.413	3753	8.6
20.63	4.302	1451	3.3
21.067	4.214	876	2
21.675	4.097	2760	6.3
22.232	3.995	1951	4.5
22.652	3.922	1657	3.8
23.624	3.763	827	1.9
24.279	3.663	1242	2.8
25.021	3.556	5144	11.8
25.485	3.492	1702	3.9
25.707	3.463	2493	5.7
26.251	3.392	1371	3.1
26.85	3.318	1970	4.5
27.319	3.262	1029	2.4
27.931	3.192	440	1
27.969	3.187	440	1
28.937	3.083	1128	2.6
29.703	3.005	1211	2.8
30.173	2.9594	1506	3.5
30.584	2.9206	1602	3.7
30.885	2.8928	1550	3.6
31.217	2.8628	1068	2.4
31.605	2.8285	1038	2.4
32.059	2.7895	1211	2.8
32.64	2.7412	684	1.6
32.747	2.7324	758	1.7
33.46	2.6759	506	1.2
34.194	2.6201	1085	2.5
34.545	2.5943	915	2.1

TABELLE 1C: WERTE FÜR METHYLETHYLKETON

Winkel 2-Theta	d-Abstand Angström	Intensität Cps	Intensität %
7.584	11.648	5629	32.6
7.753	11.393	15929	92.3
10.151	8.707	2877	16.7
11.31	7.817	701	4.1
12.646	6.994	1027	5.9
13.193	6.705	15188	88
13.556	6.526	14225	82.4
14.074	6.287	1966	11.4
14.746	6.002	2759	16
15.165	5.837	801	4.6
15.548	5.694	1896	11
17.031	5.202	7980	46.2
17.28	5.127	17267	100
17.706	5.005	6873	39.8
18.555	4.778	545	3.2
18.871	4.699	1112	6.4
19.766	4.488	1704	9.9
20.158	4.401	1396	8.1
20.725	4.282	2644	15.3
21.787	4.076	1127	6.5
22.06	4.026	451	2.6
22.864	3.886	1542	8.9
23.412	3.796	14185	82.2
23.75	3.743	1154	6.7
24.288	3.662	3063	17.7
25.253	3.524	1318	7.6
25.503	3.49	1736	10.1
25.761	3.455	1225	7.1
26.176	3.402	1346	7.8
26.548	3.355	1098	6.4
27.357	3.257	1944	11.3
27.605	3.229	2116	12.3
27.9	3.195	858	5
28.378	3.142	583	3.4
28.749	3.103	763	4.4
29.3	3.046	1182	6.8
29.679	3.008	2606	15.1
30.402	2.9377	2184	12.6
30.739	2.9063	648	3.8

[0147] Graphische Beispiele für die Röntgenbeugungsbilder der kristallinen Formen von Eplerenon, nämlich der Form H, der Form L und des Methylethylketonsolvats, sind in den **Fig.** 1-A, 1-B bzw. 1-C gezeigt. Die Form H zeigt unterscheidbare Peaks bei 7,0 ± 0,2, 8,3 ± 0,2 und 12,0 ± 0,2 Grad Zwei-Theta. Die Form L zeigt unterscheidbare Peaks bei 8,0 ± 0,2, 12,4 ± 0,2, 12,8 ± 0,2 und 13,3 ± 0,2 Grad Zwei-Theta. Die kristalline Form des MethylethylKetons zeigt unterscheidbare Peaks bei 7,6 ± 0,2, 7,8 ± 0,2 und 13,6 ± 0,2 Grad Zwei-Theta.

3. Schmelz/Zersetzungstemperatur

[0148] Die Temperaturen des Schmelzens und/oder der Zersetzung der nichtsolvatisierten kristallinen Formen von Eplerenon wurden unter Verwendung eines Differential-Scanning-Calorimeters, nämlich des TA-Instruments 2920, bestimmt. Jede Probe (1–2 mg) wurde entweder in eine abgeschlossene oder nichtabgeschlossene Aluminiumpfanne eingegeben und mit 10°C/Minute erhitzt. Die Schmelz/Zersetzungsbereiche wurden aus dem extrapolierten Beginn bis zum Maximum der Schmelz/Zersetzungsendotherme definiert.
[0149] Das Schmelzen der nichtsolvatisierten Kristallformen des Eplerenon (Form H und Form L) war mit einer chemischen Zersetzung und einem Verlust des eingefangenen Lösungsmittels aus dem Kristallgitter verbunden. Die Schmelz/Zersetzungstemperatur wurde auch von Manipulationen des Feststoffs vor der Analyse beeinflusst. So hatte z. B. die nichtgemahlene Form L (ungefähre Teilchengröße D_{90} von etwa 180–450 Mikrometer), hergestellt durch direkte Kristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel oder durch Desolvatisierung eines Solvats, erhalten durch Kristallisation von Eplerenon mit hoher Reinheit in einem geeigneten Lösungsmittel oder Gemisch von Lösungsmitteln, im Allgemeinen einen Schmelzbereich von etwa 237 bis 242°C. Die gemahlene Form L (ungefährte Teilchengröße D_{90} von etwa 80 bis 100 Mikrometer) (Form L, hergestellt durch Kristallisation eines Solvats aus einer Lösung von Eplerenon mit hoher Reinheit in einem geeigneten Lösungsmittel oder Gemisch von Lösungsmitteln, Desolvatisierung des Solvats um die Form L zu ergeben und Vermahlen der resultierenden Form L), im Allgemeinen einen niedrigeren und breiteren Schmelz/Zersetzungsbereich von etwa 223–234°C. Die nichtgemahlene Form H (ungefähre Teilchengröße D_{90} von etwa 180 bis 450 Mikrometer), hergestellt durch Desolvatisierung eines Solvats, erhalten durch einen Aufschluss von Eplerenon mit niedriger Reinheit, hatte im Allgemeinen einen höheren Schmelz/Zersetzungsbereich von etwa 247–251°C. Beispiele von DSC-Thermogrammen von (a) der nichtgemahlenen Form L direkt aus Methylethylketon kristallisiert, (b) der nicht gemahlenen Form L, hergestellt durch Desolvatisierung eines Solvats, erhalten durch Kristallisation von Eplerenon mit hoher Reinheit aus Methylethylketon, (c) der Form L, hergestellt durch Vermahlen eines desolvatisierten Solvats, erhalten durch Kristallisation von Eplerenon mit hoher Reinheit aus Methylethylketon, und (d) einer nichtgemahlenen Form H, hergestellt durch Desolvatisierung eines Solvats, erhalten durch Aufschluss von Epleneron mit niedriger Reinheit aus Methylethylketon, werden in den **Fig.** 2-A, 2-B, 2-C bzw. 2-D gegeben.
[0150] Die DSC-Thermogramme der solvatisierten Formen von Eplerenon wurden unter Verwendung eines Differential-Scanning-Kalorimeters von Perkin Elmer Pyris 1 bestimmt. Jede Probe (1 bis 10 mg) wurde in eine nichtverschlossene Aluminiumpfanne eingegeben und mit 10°C/Minute erhitzt. Ein oder mehrere endotherme Vorgänge bei niedrigeren Temperaturen waren mit Enthalpieveränderungen assoziiert, die beim Verlorengehen des Lösungsmittels aus dem Solvatkristallgitter auftraten. Die Endotherme der höchsten Temperatur oder die Endothermen waren mit dem Schmelzen/Zersetzung des Eplerenons der Form L oder der Form H assoziiert.

4. Infrarotabsorptionsspektroskopie

[0151] Die Infrarotabsorptionsspektra der nichtsolvatisierten Formen von Eplerenon (Form H und Form L) wurden mit einem Nicolet DRIFT (diffuse reflectance infrared fourier transform)-Magna-System 550-Spektrophotometer bestimmt. Es wurden ein Spectra-Tech-Kollektorsystem und eine Mikroprobenschale verwendet. Proben (5%) wurden in Kaliumbromid analysiert und bei 400 bis 4000 cm^{-1} gescannt. Die Infrarotabsorptionsspektren von Eplerenon in verdünnter Chloroformlösung (3%) oder der solvatisierten Kristallformen wurden mit einem Bio-rad-FTS-45-Spektrophotometer erhalten. Lösungen der Proben in Chloroform wurden unter Verwendung einer Lösungszelle mit einer Weglänge von 0,2 mm mit Natriumchloridsalz-Plättchen analysiert. Die Solvat-FTIR-Spektren wurden unter Verwendung einer IBM-Micro-MIR (multiple internal reflectance)-Einrichtung gesammelt. Die Proben wurden bei 400 bis 4000 cm^{-1} gescannt. Beispiele für die Infrarotabsorptionsspektra von (a) der Form H, (b) der Form L, (c) des Methylethylketonsolvats und (d) des Eplerenons in Chloroformlösung sind in den **Fig.** 3-A, 3-B, 3-C bzw. 3-D gezeigt.
[0152] Die Tabelle 2 zeigt illustrative Absorptionsbanden für Eplerenon in der Form H, der Form L und der Kristallform des Methylethylketonsolvats. Illustrative Absorptionsbanden für Eplerenon in Lösung mit Chloroform sind gleichfalls zum Vergleich angegeben. Unterschiede zwischen der Form H und entweder der Form L oder dem Methylethylketonsolvat wurden beispielsweise im Carbonylbereich des Spelctrums beobachtet. Die Form H hatte eine Estercarbonyl-Streckschwingung von etwa 1739 cm^{-1}, während sowohl die Form L, als auch das Methylethylketonsolvat eine entsprechende Streckschwingung bei ungefähr 1724 und 1722 cm^{-1} hatte. Die Estercarbonyl-Streckschwingung tritt bei ungefähr 1727 cm^{-1} in dem Eplerenon in Chloroformlösung auf. Die Veränderung der Streckfrequenz des Estercarbonyls zwischen der Form H und der Form L spiegelt die Veränderung der Orientierung der Estergruppe zwischen den zwei Kristallformen wider. Weiterhin ist die Streckschwingung des Esters des konjugierten Ketons in dem A-Steroidring von ungefähr 1664 bis 1667 cm^{-1} in entweder der Form H oder des Methylethylketonsolvats zu ungefähr 1655 cm^{-1} in der Form L verschoben worden.

Die entsprechende Carbonylstreckschwingung tritt bei ungefähr 1665 cm^{-1} in verdünnter Lösung auf.

[0153] Eine weitere Differenz zwischen der Form H und der Form L wurde in dem C-H-Biegungsbereich beobachtet. Die Form H hat eine Absorption von ungefähr 1399 cm^{-1}, die bei der Form L, dem Methylethylketonsolvat oder dem Eplerenon in Chloroformlösung nicht beobachtet wird. Die Streckung bei 1399 cm^{-1} erfolgt im Bereich der CH_2-Verschneidung für die C2- und C21-Methylengruppen, angrenzend an die Carbonylgruppen.

TABELLE 2

Absorptionsbereich	Form H (cm^{-1})	Form L (cm^{-1})	Methylethyl-ketonsolvate (cm^{-1})	Eplerenon in Chloroform (cm^{-1})
ν C=O (Lacton)	1773	1775	1767	1768
ν C=O (Ester)	1739	1724	1722	1727
ν C=O (3-Keto)	1664	1655	1667	1665
ν C=O (3,4-Olefin)	1619	1619	1622	1623
$\delta_{as}CH_3$, δCH_2, δCH_2 (α zu Carbonyl)	1460, 1444, 1426	1467, 1438, 1422, 1399	1467, 1438, 1422	1464, 1438, 1422
$\delta_s CH_3$	1380	1381	~1380	1378

5. Kernmagnetische Resonanz

[0154] Die ^{13}C-NMR-Spektren wurden bei einem Feld von 31,94 MHz erhalten. Beispiele für die^{13}C-NMR-Spektren der Form H und der Form L des Eplerenons sind in den **Fig.** 4 und 5 gezeigt. Die zum Erhalt der Werte der **Fig.** 4 analysierte Form H des Eplerenons war nicht phasenrein und schloss eine kleine Menge der Form L des Eplerenons ein. Die Form H unterscheidet sich am klarsten durch die Kohlenstoffresonanzen bei ungefähr 64,5 ppm, 24,7 ppm und 19,2 ppm. Die Form L unterscheidet sich am klarsten durch die Kohlenstoffresonanzen bei ungefähr 67,1 ppm und 16,0 ppm.

6. Thermogravimetrie

[0155] Die thermogravimetrische Analyse der Solvate wurde unter Verwendung von thermogravimetrischen Analysegeräten, TA-Instrumenten TGA 2950, durchgeführt. Die Proben wurden in eine unverschlossene Aluminiumpfanne unter Stickstoffspülung eingebracht. Die Ausgangstemperatur betrug 25°C, und die Temperatur wurde mit einer Geschwindigkeit von etwa 10°C/Minute erhöht. Ein Beispiel des thermogravimetrischen Analyseprofils für das Solvat ist in der **Fig.** 6-A angegeben.

7. Einheitszellen-Parameter

[0156] In den untenstehenden Tabellen 3A, 3B und 3C sind die Einheitszellen-Parameter bestimmt für die Form H, die Form L und mehrere solvatisierte kristalline Formen zusammenfassend angegeben.

TABELLE 3A

Parameter	Form H	Form L	Methylethyl-ketonsolvate
Kristallsystem	Orthorhombisch	Monoklinisch	Orthorhombisch
Abstandsgruppe	$P2_12_12_1$	$P2_1$	$P2_12_12_1$
a	21,22 Å	8,78 Å	23,53 Å
b	15,40 Å	11,14 Å	8,16 Å
c	6,34 Å	11,06 Å	13,08 Å
α	90°	90°	90°
β	90°	93,52°	90°
γ	90°	90°	90°
z	4	2	4
Volumen (Å)	2071,3	1081,8	2511,4
ρ (kalkuliert)	1,329 g/cm^3	1,275 g/cm^3	1,287 g/cm^3
R	0,0667	0,062	0,088

TABELLE 3B

Parameter	Acetonsolvat	Toluolsolvat	Butylacetatsolvat[1]
Kristallsystem	Orthorhombisch	Orthorhombisch	Orthorhombisch
Abstandsgruppe	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$
a	23,31 Å	23,64 Å	23,07 Å
b	13,13 Å	13,46 Å	13,10 Å
c	8,28 Å	8,16 Å	8,24 Å
α	90°	90°	90°
β	90°	90°	90°
γ	90°	90°	90°
z	4	4	4
Volumen (Å)	2533,7	2596,6	2490,0
ρ (kalkuliert)	1,239 g/cm^3	1,296 g/cm^3	1,334 g/cm^3
R	0,058	0,089	0,093

[1]Die Solvatmoleküle waren aufgrund von Störungen der Lösungsmittelmoleküle in den Kanälen nicht vollständig gereinigt.

TABELLE 3C

Parameter	Isobutylacetatsolvat[1]	Isopropanolsolvat[1]	Ethanolsolvat[1]
Kristallsystem	Orthorhombisch	Orthorhombisch	Orthorhombisch
Abstandsgruppe	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$
a	23,19 Å	23,15 Å	23,51 Å
b	12,95 Å	12,73 Å	13,11 Å
c	8,25 Å	8,25 Å	8,27 Å
α	90°	90°	90°
β	90°	90°	90°
γ	90°	90°	90°
z	4	4	4
Volumen (Å)	2476,4	2433,2	2548,6
ρ (kalkuliert)	1,337 g/cm^3	1,296 g/cm^3	1,234 g/cm^3
R	0,098	0,152	0,067

[1]Die Solvatmoleküle waren aufgrund von Störungen der Lösungsmittelmoleküle in den Kanälen nicht vollständig gereinigt.

[0157] Weitere Informationen hinsichtlich der ausgewählten solvatisierten kristallinen Formen des Eplerenons sind in der untenstehenden Tabelle 4 zusammengestellt. Die Einheitszellen-Werte, die in der obigen Tabelle 3A für das Methylethylketonsolvat angegeben sind, sind repräsentativ für Einheitszellen-Parameter für viele dieser weiteren kristallinen Eplerenon-Solvate. Die meisten getesteten kristallinen Eplerenon-Solvate waren zueinander im Wesentlichen isostrukturell. Obgleich eine geringfügige Verschiebung der Röntgenpulverbeugungspeaks von einer solvatisierten kristallinen Form zu der nächsten aufgrund der Größe des eingearbeiteten Lösungsmittelmoleküls auftreten kann, sind die Gesamtbeugungsbilder im Wesentlichen die gleichen, und die Einheitszellen-Parameter und die molekularen Positionen sind für die meisten getesteten Solvate im Wesentlichen identisch.

TABELLE 4

Lösungs-mittel	Stoechiometrie (Lösungsmittel: Eplerenon)	Isostrukturell zu Methylethyl-ketonsolvat?	Desolvatisierungs-temperatur[1] (°C)
Methylethylketon	1:1	N/A	89
2-Pentanon	---	---	---
Essigsäure	1:2	ja	203
Aceton	1:1	ja	117
Butylacetat	1:2	ja	108
Chloroform	---	ja	125
Ethanol	1:1	ja	166
Isobutanol	---	---	---
Isobutylacetat	1:2	ja	112
Isopropanol	1:1	ja	121
Methylacetat	1:1	ja	103
Ethylpropionat	1:1	ja	122
n-Butanol	1:1	ja	103
n-Octanol	---	ja	116
n-Propanol	1:1	ja	129
Propylacetat	1:1	ja	130
Propylenglykol	---	ja	188
t-Butanol	---	---	---
Tetrahydrofuran	1:1	ja	136
Toluol	1:1	ja	83
t-Butylacetat	---	ja	109

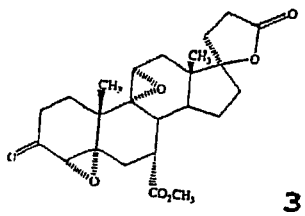
[1]Definiert als extrapolierte Desolvatisierungstemperatur aus der Stufe der Bestimmung des Endlösungsmittels-Gewichtsverlust, bestimmt durch thermogravimetrische Analyse bei einer Heizgeschwindigkeit von 10°C/Minute unter Stickstoffspülung. Die Desolvatisierungstemperaturen können jedoch vom Herstellungsverfahren des Solvats beeinflusst sein. Unterschiedliche Verfahren können unterschiedliche Zahlen der Kernbildungsstellen liefern, die dazu imstande sind, die Desolvatisierung in dem Solvat bei niedrigeren Temperaturen zu initiieren.

[0158] Die Einheitszelle des Solvats besteht aus vier Eplerenon-Molekülen. Die Stöchiometrie der Eplerenon-Moleküle und der Lösungsmittelmoleküle in der Einheitszelle ist gleichfalls in obiger Tabelle 3 für eine Anzahl von. Solvaten angegeben. Die Einheitszelle der Form H besteht. aus vier Eplerenon-Molekülen. Die Einheitszelle der Form L besteht aus zwei Eplerenon-Molekülen. Die Solvat-Einheitszellen werden während der Desolvatisierung in Einheitszellen der Form H und/oder der Form L umgewandelt, wenn die Eplerenon-Moleküle eine Translation und eine Rotation erfahren um die von den Lösungsmittelmolekülen freigelassenen Räume zu füllen. Die Tabelle 4 gibt auch die Desolvatisierungstemperaturen für eine Anzahl von verschiedenen Solvaten an.

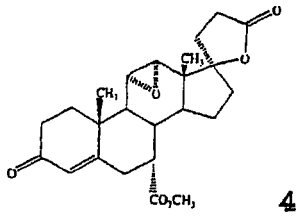
8. Kristalleigenschaften der verunreinigenden Moleküle

[0159] Ausgewählte Verunreinigungen in dem Eplerenon können eine Bildung der Form H während der Desolvatisierung des Solvats induzieren. Insbesondere wurde der Effekt der folgenden zwei verunreinigenden

Moleküle bestimmt: 7-Methylhydrogen-4α,5α:9α,11α-Diepoxy-17-hydroxy-3-oxo-17α-pregnan-7α,21-dicarboxylat, γ-Lacton 3 (das "Diepoxid"); und 7-Methylhydrogen-11α,12α-epoxy-17-hydroxy-3-oxo-17α-pregn-4-en-7α,21-dicarboxylat, γ-Lacton 4 (das "11,12-Epoxid").



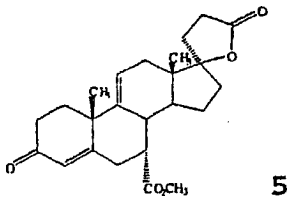
3



4

[0160] Der Effekt dieser verunreinigenden Moleküle auf die kristalline Form des Eplerenons, resultierend aus einer Desolvatisierung, wird genauer in den Beispielen dieser Anmeldung beschrieben.

[0161] Unter Annahme einer Ähnlichkeit der Einkristallstruktur von 7-Methylhydrogen-17-hydroxy-3-oxo-17α-pregna-4,9(11)-dien-7α,21-dicarboxylat, γ-Lacton 5 (das "9,11-Olefin") und der Form H, wird die Hypothese aufgestellt, dass das 9,11-Olefin auch die Bildung der Form H während der Desolvatisierung des Solvats induzieren kann.



5

[0162] Das Diepoxid, das 11,12-Olefin und das 9,11-Olefin können z. B. nach den Angaben der Beispiele 47C, 47B und 37H der WO98/25948 hergestellt werden.

[0163] Eine Einkristallform wurde für jede verunreinigende Verbindung isoliert. Repräsentative Pulver-Röntgenbeugungsbilder für die Kristallformen, isoliert für das Diepoxid, das 11,12-Epoxid und das 9,11-Olefin, werden in den **Fig.** 7, 8 und 10 angegeben. Das Pulver-Röntgenbeugungsbild jedes verunreinigenden Moleküls ist ähnlich dem Pulver-Röntgenbeugungsbild der Form H, was darauf hinweist, dass die Form H und die drei verunreinigenden Verbindungen ähnliche Einkristallstrukturen haben.

[0164] Einkristalle jeder verunreinigenden Verbindung wurden ebenfalls isoliert und einer Röntgenstrukturuntersuchung unterworfen um zu verifizieren, dass diese drei Verbindungen Einkristallstrukturen annehmen, die ähnlich sind denjenigen der Form H. Einkristalle des Di-epoxids wurden aus Methylethylketon isoliert. Einkristalle des 11,12-Epoxids wurden aus Isopropanol isoliert. Einkristalle des 9,11-Olefins wurden aus n-Butanol isoliert. Die Werte der Kristallstruktur, die für die kristalline Form jeder verunreinigenden Verbindung bestimmt wurden, sind in Tabelle 5 zusammengestellt. Das resultierende Kristallsystem und die Zellparameter waren im Wesentlichen für die kristallinen Formen der Form H des Diepaxids, des 11,12-Epoxids und des 9,11-Olefins gleich.

(a) TABELLE 5

Parameter	Form H	Diepoxid	11,12-Epoxid	9,11-Olefin
Kristallsystem	Orthorhombisch	Orthorhombisch	Orthorhombisch	Orthorhombisch
Abstandsgruppe	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$
a	21,22 Å	21,328 Å	20,90 Å	20,90 Å
b	15,40 Å	16,16 Å	15,55 Å	15,74 Å
c	6,34 Å	6,15 Å	6,38 Å	6,29 Å
α	90°	90°	90°	90°
β	90°	90°	90°	90°
γ	90°	90°	90°	90°
z	4	4	4	4
Volumen (Å)	2071,3	2119,0	2073,2	2069,3
ρ (kalkuliert)	1,329 g/cm^3	1,349 g/cm^3	1,328 g/cm^3	1,279 g/cm^3
R	0,0667	0,0762	0,0865	0,0764

[0165] Die vier in Tabelle 5 angegebenen Verbindungen kristallisieren in der gleichen Raumgruppe, und sie haben ähnliche Zellparameter (d. h., sie sind isostrukturell). Es wird die Hypothese aufgestellt, dass das Diepoxid, das 11,12-Epoxid und das 9,11-Olefin eine Konfurmation der Form H annehmen. Die relativ leichte Isolierung einer Packung der Form H (direkt aus der Lösung) für jede verunreinigende Verbindung weist darauf hin, dass das Gitter der Form H eine geeignete Packungsart für diese Reihe von strukturell ähnlichen Verbindungen ist.

Herstellung des Eplerenons

[0166] Das zur Herstellung der neuen kristallinen Formen gemäß der vorliegenden Erfindung verwendete Eplerenon-Ausgangsmaterial kann nach den in den WO-Publikationen WO97/21720 und WO98/25948, und insbesondere dem Schema 1 in WO97/21720, hergestellt werden.

Herstellung der kristallinen Formen

1. Herstellung der soivatisierten kristallinen Form

[0167] Die solvatisierten kristallinen Formen des Eplerenons können durch Kristallisation des Eplerenons aus einem geeigneten Lösungsmittel oder einem Gemisch von geeigneten Lösungsmitteln hergestellt werden. Ein geeignetes Lösungsmittel oder Gemisch von geeigneten Lösungsmitteln umfasst im Allgemeinen ein organisches Lösungsmittel oder ein Gemisch von organischen Lösungsmitteln, das Eplerenon zusammen mit irgendwelchen Verunreinigungen bei erhöhter Temperatur löst, jedoch nach dem Abkühlen bevorzugt das Solvat kristallisiert. Die Löslichkeit des Eplerenons in solchen Lösungsmitteln oder Gemischen von Lösungsmitteln beträgt im Allgemeinen etwa 5 bis etwa 200 mg/ml bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel oder die Gemische von Lösungsmitteln werden vorzugsweise aus solchen Lösungsmitteln ausgewählt, die zuvor zur Herstellung des Eplerenon-Ausgangsmaterials, insbesondere solchen Lösungsmitteln, die pharmazeutisch annehmbar wären, wenn sie in der fertigen pharmazeutischen Zubereitung, umfassend die kristalline Eplerenon-Form, vorhanden wären, ausgewählt. So ist im Allgemeinen ein Lösungsmittelsystem, umfassend Methylenchlorid, das ein Solvat, umfassend Methylenchlorid, liefert, im Allgemeinen nicht zweckmäßig.

[0168] Jedes verwendete Lösungsmittel ist vorzugsweise ein pharmazeutisch annehmbares Lösungsmittel, und insbesondere ein Lösungsmittel der Klasse 2 oder der Klasse 3, wie in "Impurities: Guideline For Residual Solvents", International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use (empfohlen für die Verwendung in Stufe 4 des ICH-Prozesses am 17 Juli 1997 durch das ICH Steering Committee) definiert. Es wird noch mehr bevorzugt, dass das Lösungsmittel oder das Gemisch von Lösungsmitteln aus der Gruppe, bestehend aus Methylethylketon, 1-Propanol, 2-Pentanon, Essigsäure, Aceton, Butylacetat, Chloroform, Ethanol, Isobutanol, Isobutylacetat, Methylacetat, Ethylpropionat, n-Butanol, n-Octanol, Isopropanol, Propylacetat, Propylenglykol, t-Butanol, Tetrahydrofuran, Toluol, Methanol

und t-Butylacetat, ausgewählt wird. Noch mehr wird bevorzugt, dass das Lösungsmittel aus der Gruppe, bestehend aus Methylethylketon und Ethanol, ausgewählt wird.

[0169] Zur Herstellung der solvatisierten kristallinen Form des Eplerenon wird eine bestimmte Menge des Eplerenon-Ausgangsmaterials in einem bestimmten Volumen des Lösungsmittels aufgelöst und abgekühlt, bis sich Kristalle bilden. Die Lösungsmitteltemperatur, bei der das Eplerenon dem Lösungsmittel zugesetzt wird, wird im Allgemeinen anhand der Löslichkeitskurve des Lösungsmittels oder des Gemisches der Lösungsmittel ausgewählt. Für die meisten der hierin beschriebenen Lösungsmittel ist diese Lösungsmitteltemperatur typischerweise mindestens etwa 30°C und liegt vorzugsweise im Bereich von etwa 25°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels, und noch mehr bevorzugt im Bereich von etwa 25°C unterhalb des Siedepunkts des Lösungsmittels bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels.

[0170] Alternativ kann heißes Lösungsmittel zu dem Eplerenon gegeben werden, und das Gemisch kann abgekühlt werden, bis sich Kristalle bilden. Die Lösungsmitteltemperatur zum Zeitpunkt der Zugabe zu dem Eplerenon wird im Allgemeinen auf der Basis der Löslichkeitskurve des Lösungsmittels oder des Gemisches der Lösungsmittel ausgewählt. Für die meisten der hierin beschriebenen Lösungsmittel ist z. B. die Lösungsmitteltemperatur typischerweise mindestens 25°C und liegt bevorzugt im Bereich von etwa 50°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels, und noch mehr bevorzugt im Bereich von etwa 15°C unterhalb des Siedepunkts des Lösungsmittels bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels.

[0171] Die Menge des Eplerenon-Ausgangsmaterials, die mit einem gegebenen Volumen des Lösungsmittels vermischt wird, hängt gleichermaßen von der Löslichkeitskurve des Lösungsmittels oder des Gemisches von Lösungsmitteln ab. Typischerweise wird die Menge des zu dem Lösungsmittel zugegebenen Eplerenons sich nicht vollständig in diesem Volumen des Lösungsmittels bei Raumtemperatur auflösen. Für die meisten der hierin beschriebenen Lösungsmittel ist z. B. die Menge des Eplerenon-Ausgangsmaterials, die mit einem gegebenen Volumen des Lösungsmittels vermischt wird, gewöhnlich mindestens die etwa 1,5- bis etwa. 4,0fache, vorzugsweise etwa 2,0- bis etwa 3,5fache, und mehr bevorzugt etwa 2,5fache Menge der Menge von Eplerenon, die sich in dem Volumen des Lösungsmittels bei Raumtemperatur solubilisieren wird.

[0172] Nach vollständiger Auflösung des Eplerenon-Ausgangsmaterials in dem Lösungsmittel wird die Lösung typischerweise langsam abgekühlt um die solvatisierten kristallinen Formen des Eplerenon zu kristallisieren. Für die meisten der hierin beschriebenen Lösungsmittel wird z. B. die Lösung mit einer geringeren Geschwindigkeit als etwa 20°C/Minute, vorzugsweise mit einer Geschwindigkeit von etwa 10°C/Minute oder niedriger, mehr bevorzugt mit einer Geschwindigkeit von 5°C/Minute oder niedriger, und noch mehr bevorzugt mit einer Geschwindigkeit von etwa 1°C/Minute oder niedriger, abgekühlt.

[0173] Die Endpunkttemperatur, bei der die solvatisierte kristalline Form geerntet wird, hängt von der Löslichkeitskurve des Lösungsmittels oder des Gemischs der Lösungsmittel ab. Für die meisten der hierin beschriebenen Lösungsmittel beträgt beispielsweise die Endpunkttemperatur typischerweise weniger als etwa 25°C, und vorzugsweise weniger als etwa 5°C, und mehr bevorzugt weniger als etwa. –5°C. Eine Verringerung der Endpunkttemperatur begünstigt im Allgemeinen die Bildung der solvatisierten kristallinen Form.

[0174] Alternativ können auch andere Techniken dazu angewendet werden um das Solvat herzustellen. Beispiele für solche Techniken schließen, jedoch ohne Einschränkungen, folgende ein: (i) die Auflösung des Eplerenon-Ausgangsmaterials in einem Lösungsmittel und die Zugabe eines Co-Lösungsmittels um die Kristallisation der kristallinen Solvatform zu unterstützen, (ii) das Dampfdiffusionswachstum des Solvats, (ii) die Isolierung des Solvats durch Eindampfen, wie Rotationseindampfen, und (iv) die Aufschlämmungsumwandlung.

[0175] Die Kristalle der solvatisierten kristallinen Form, die auf die obige Weise hergestellt worden sind, können von dem Lösungsmittel durch alle beliebigen, geeigneten, herkömmlichen Maßnahmen, wie Filtration oder Zentrifugation getrennt werden. Eine stärkeres Rühren des Lösungsmittelsystems während der Kristallisation führt im Allgemeinen zu kleineren Größen der Kristallteilchen.

2. Herstellung der Form L aus dem Solvat

[0176] Eplerenon der Form L kann direkt aus der solvatisierten kristallinen Form durch Desolvatisierung hergestellt werden. Die Desolvatisierung kann durch alle beliebigen geeigneten Desolvatisierungsmaßnahmen durchgeführt werden, wie z. B., jedoch ohne Einschränkung darauf ein Erhitzen des Solvats, eine Verringerung des Umgebungsdrucks um das Solvat herum, oder Kombinationen dieser Maßnahmen. Wenn das Solvat erhitzt wird um das Lösungsmittel zu entfernen, beispielsweise in einem Ofen, dann geht die Temperatur des Solvats während dieses Prozesses typischerweise nicht über die enantiotrope Übergangstemperatur für die Form H und die Form L hinaus. Diese Temperatur geht vorzugsweise nicht über etwa 150°C hinaus.

[0177] Der Desolvatisierungsdruck und die Zeit der Desolvatisierung sind nicht eng kritisch. Der Desolvatisierungsdruck beträgt vorzugsweise etwa eine Atmosphäre oder weniger. Bei einer Verringerung des Desolvatisierungsdrucks wird jedoch die Temperatur, bei der die Desolvatisierung durchgeführt werden kann, und/oder die Zeit der Desolvatisierung, gleichermaßen verringert. Insbesondere Solvate mit höheren Desolvatisierungstemperaturen gestattet ein Trocknen unter Vakuum, die Anwendung von niedrigeren Trocknungstemperaturen.

Die Zeit der Desolvatisierung muss nur dahingehend ausreichend sein, dass die Desolvatisierung ablaufen kann, und dass die Bildung der Form L eine Vollständigkeit erreichen kann.

[0178] Um die Herstellung eines Produkts, umfassend im Wesentlichen die gesamte Form L, zu gewährleisten, ist das als Ausgangsmaterial verwendete Eplerenon typischerweise Eplerenon mit hoher Reinheit und vorzugsweise im Wesentlichen reines Eplerenon. Das Eplerenon-Ausgangsmaterial, das zur Herstellung von Eplerenon mit der Form L verwendet wird, ist im Allgemeinen zumindestens 90% rein, vorzugsweise zumindestens 95% rein, und mehr bevorzugt zumindestens 99% rein. Wie hierin im genaueren Detail diskutiert, können bestimmte Verunreinigungen in dem Eplerenon-Ausgangsmaterial nachteiligerweise die Ausbeute und den Gehalt an Form L des bei dem Prozess erhaltenen Produkts beeinflussen.

[0179] Das in dieser Art und Weise aus einem Eplerenon-Ausgangsmaterial mit hoher Reinheit hergestellte, kristalline Eplerenon-Produkt, umfasst mindestens 10% Form L, vorzugsweise mindestens 50% Form L, mehr bevorzugt mindestens 75% Form L, noch mehr bevorzugt mindestens 90% Form L, noch mehr bevorzugt mindestens etwa 95% Form L und noch mehr bevorzugt handelt es sich im Wesentlichen um die phasenreine Form L.

2. Herstellung der Form H aus dem Solvat

[0180] Ein Produkt, das die Form H umfasst, kann im Wesentlichen in der gleichen Weise, wie oben für die Herstellung der Form L angegeben, hergestellt werden, indem (i) als Ausgangsmaterial ein Eplerenon mit niedriger Reinheit anstelle eines Eplerenon-Ausgangmaterials mit hoher Reinheit verwendet wird, (ii) das Lösungsmittelsystem mit phasenreinen Kristallen der Form H beimpft wird oder (ii) durch Verwendung einer Kombination von (i) und (ii).

A. Verwendung von Verunreinigungen als Wachstumspromotoren und -Inhibitoren

[0181] Die Anwesenheit und die Menge von ausgewählten Verunreinigungen in dem Eplerenon-Ausgangsmaterial, eher als die gesamte Menge aller Verunreinigungen in dem Eplerenon-Ausgangsmaterial, beeinflussen das Potential für die Bildung von Kristallen der Form H während der Desolvatisierung des Solvats. Die ausgewählte Verunreinigung ist im Allgemeinen ein Wachstumspromotor der Form H oder ein Wachstumsinhibitor der Form L. Er kann in dem Eplerenon-Ausgangsmaterial, in dem Lösungsmittel oder dem Gemisch von Lösungsmitteln vor der Zugabe des Eplerenon-Ausgangsmaterials enthalten sein und/oder zu dem Lösungsmittel oder dem Gemisch von Lösungsmitteln nach der Zugabe des Eplerenon-Ausgangsmaterials zugegeben werden. Bonafede et al., "Selective Nucleation and Growth of an Organic Polymorph by Ledge-Directed Epitaxy on a Molecular Crystal Substate", J. Amer. Chem. Soc., Bd. 117, Nr. 30 (2. August 1995), beschreiben die Verwendung von Wachstums-promotoren und Wachstumsinhibitoren in polymorphen Systemen. Auf diese Druckschrift wird hierin ausdrücklich Bezug genommen. Für die vorliegende Erfindung umfasst die Verunreinigung im Allgemeinen eine Verbindung, die eine Einkristallstruktur hat, die im Wesentlichen mit der Einkristallstruktur der Form H identisch ist. Die Verunreinigung ist vorzugsweise eine Verbindung mit einem Pulver-Röntgenbeugungsbild, das im Wesentlichen mit dem Pulver-Röntgenbeugungsbild der Form H identisch ist, und sie wird mehr bevorzugt aus der Gruppe, bestehend aus dem Diepoxid, dem 11,12-Epoxid, dem 9,11-Olefin und Kombinationen davon, ausgewählt.

[0182] Die Menge der Verunreinigung, die benötigt wird um Kristalle der Form H herzustellen, kann in typischer Weise teilweise von dem Lösungsmittel oder dem Gemisch von Lösungsmitteln und der Löslichkeit der Verunreinigung relativ zu dem Eplerenon abhängen. Bei der Kristallisation der Form H aus einem Methylethylketonlösungsmittel ist beispielsweise das Gewichtsverhältnis von Diepoxid zu Eplerenon-Ausgangsmaterial mit niedriger Reinheit typischerweise mindestens etwa 1 : 100, vorzugsweise mindestens etwa 3 : 100, und es liegt mehr bevorzugt zwischen etwa 3 : 100 und etwa 1 : 5, und noch mehr bevorzugt zwischen etwa 3 : 100 und etwa 1 : 10. Das 11,12-Epoxid hat eine höhere Löslichkeit in Methylethylketon als das Diepoxid, und im Allgemeinen ist eine größere Menge des 11,12-Epoxids erforderlich um Kristalle der Form H herzustellen. Wenn die Verunreinigung das 11,12-Epoxid umfasst, dann ist das Gewichtsverhältnis Diepoxid zu Eplerenon-Ausgangsmaterial mit niedriger Reinheit typischerweise mindestens etwa 1 : 5, mehr bevorzugt mindestens etwa 3 : 25 und liegt noch mehr bevorzugt zwischen etwa 3 : 25 und etwa 1 : 5. Wenn sowohl die Diepoxid- und 11,12-Epoxid-Verunreinigungen bei der Herstellung von Kristallen der Form H verwendet werden, dann kann das Gewichtsverhältnis von jeder Verunreinigung zu dem Eplerenon-Ausgangsmaterial niedriger sein als das entsprechende Verhältnis, wenn nur diese Verunreinigung bei der Herstellung von Kristallen der Form H verwendet wird.

[0183] Im Allgemeinen wird ein Gemisch aus der Form H und der Form L erhalten, wenn ein Solvat, umfassend die ausgewählte Verunreinigung, desolvatisiert wird. Die Gewichtsfraktion der Form H in dem Produkt, das von der anfänglichen Desolvatisierung des Solvats herrührt, ist typischerweise weniger als etwa 50%. Eine weitere Behandlung dieses Produkts durch Kristallisation oder Aufschluss, wie untenstehend diskutiert, wird

im Allgemeinen die Gewichtsfraktion der Form L in dem Produkt erhöhen.

Beimpfen

[0184] Kristalle der Form H können auch dadurch hergestellt werden, dass das Lösungsmittelsystem mit Kristallen der phasenreinen Form H (oder einem Wachstumspromotor für die Form H und/oder einem Wachstumsinhibitor für die Form L, wie vorstehend diskutiert) vor der Kristallisation des Eplerenons beimpft wird. Das Eplerenon-Ausgangsmaterial kann entweder Eplerenon mit niedriger Reinheit oder Eplerenon mit hoher Reinheit sein. Wenn das aus jedem Ausgangsmaterial hergestellte, resultierende Solvat desolvatisiert wird, dann beträgt die Gewichtsfraktion der Form H in dem Produkt typischerweise mindestens etwa 70%, und sie kann so groß wie etwa 100% sein.

[0185] Das Gewichtsverhältnis der Impfkristalle der Form H, die zu dem Lösungsmittelsystem oder zu dem Eplerenon-Ausgangsmaterial, das zu dem Lösungsmittelsystem zugesetzt wird, gegeben wird, ist im Allgemeinen mindestens etwa 0,75 : 100, vorzugsweise zwischen etwa 0,75 : 100 bis etwa 1 : 20, und mehr bevorzugt zwischen etwa 1 : 100 bis etwa 1 : 50. Die Impfkristalle der Form H können durch alle beliebigen der Verfahren hergestellt werden, die hierin zur Herstellung von Kristallen der Form H, insbesondere zur Herstellung von Kristallen der Form H durch Aufschluss, wie untenstehend diskutiert, beschrieben werden.

[0186] Die Impfkristalle der Form H können auf einmal, in mehrfachen Zugabemengen oder im Wesentlichen kontinuierlich über einen bestimmten Zeitraum zugesetzt werden. Die Zugabe von Impfkristallen der Form H wird jedoch im Allgemeinen beendet, bevor das Eplerenon aus der Lösung zu kristallisieren beginnt, d. h., der Impfvorgang ist beendigt, bevor der Trübungspunkt (das untere Ende der metastabilen Zone) erreicht wird. Das Impfen wird typischerweise durchgeführt, wenn die Lösungstemperatur im Bereich von etwa 0,5°C oberhalb des Trübungspunkts bis etwa 10°C oberhalb des Trübungspunkts, vorzugsweise im Bereich von etwa. 2°C bis etwa 3°C oberhalb des Trübungspunkts, liegt. Wenn die Temperatur oberhalb des Trübungspunkts, bei der das Impfmaterial zugesetzt wird, zunimmt, dann nimmt allgemein die Menge des Impfmaterials zu, die für die Kristallisation der Kristalle der Form H benötigt wird.

[0187] Das Impfen erfolgt vorzugsweise nicht nur oberhalb des Trübungspunkts, sondern auch innerhalb der metastabilen Zone. Sowohl der Trübungspunkt, als auch die metastabile Zone hängen von der Eplerenon-Löslichkeit und der Konzentration in dem Lösungsmittel oder dem Gemisch von Lösungsmitteln ab. Bei einer 12-Volumen-Verdünnung von Methylethylketon liegt z. B. das hohe Ende der metastabilen Zone im Allgemeinen zwischen etwa 70°C bis etwa 73°C, und das untere Ende der metastabilen Zone (d. h. der Trübungspunkt) liegt zwischen etwa 57°C und 63°C. Bei einer Konzentration von 8 Volumina von Methylethylketon ist die metastabile Zone noch enger, weil die Lösung übersättigt ist. Bei dieser Konzentration tritt der Trübungspunkt der Lösung bei etwa 75°C bis etwa 76°C auf. Da der Siedepunkt des Methylethylketons bei Umgebungsbedingungen etwa 80°C beträgt, erfolgt das Impfen für diese Lösung typischerweise zwischen etwa 76,5°C und dem Siedepunkt.

[0188] Ein illustratives, nichteinschränkendes Beispiel für das Beimpfen mit der Form H wird untenstehend im Beispiel 11 angegeben.

[0189] Das kristallisierte Eplerenon-Produkt, das unter Verwendung eines Wachstumspromotors für die Form A oder eines Wachstumsinhibitors für die Form L und/oder eines Impfmaterials für die Form H erhalten worden ist, umfasst mindestens 2% Form H, vorzugsweise mindestens 5% Form H, mehr bevorzugt mindestens 7% Form H, und noch mehr bevorzugt mindestens etwa 10% Form H. Das restliche kristallisierte Eplerenon-Produkt besteht im Allgemeinen aus der Form L.

Form H hergestellt durch Vermahlen von Eplerenon

[0190] Gemäß einer weiteren Alternative ist entdeckt worden, dass eine kleine Menge der Form H durch ein geeignetes Vermahlen von Eplerenon hergestellt werden kann. Es sind Konzentrationen der Form H in gemahlenem Eplerenon beobachtet worden, die so hoch wie etwa 3% sind.

4. Herstellung der Form L aus einem Solvat, hergestellt aus Eplerenon mit niedriger Reinheit

[0191] Wie oben diskutiert, ergibt eine Kristallisation von Eplerenon mit niedriger Reinheit zur Bildung eines Solvats, gefolgt von einer Desolvatisierung des Solvats, im Allgemeinen ein Produkt, das sowohl die Form H, als auch die Form L enthält. Ein Produkt mit einem größeren Anteil der Form H kann aus Eplerenon mit niedriger Reinheit im Wesentlichen in der gleichen Weise hergestellt weden, wie es oben im Zusammenhang mit der Herstellung der Form H beschrieben wurde, indem das Lösungsmittelsystem mit phasenreinen Kristallen der Form L beimpft wird oder indem ein Wachstumspromotor für die Form L und/oder ein Wachstumsinhibitor für die Form H verwendet wird. Das Impfprotokoll und das Gewichtsverhältnis der Menge der zu dem Lösungsmittelsystem zugegebenen Impfkristalle der Form L zu der Menge des zu dem Lösungsmittelsystem zugege-

benen Eplerenon-Ausgangsmaterials sind ähnlich wie die, die vorstehend oben zur Herstellung der Form H des Eplerenons durch Beimpfen mit phasenreinen Kristallen der Form H beschrieben wurden.

[0192] Das auf diese Weise hergestellte kristallisierte Eplerenon-Produkt umfasst mindestens 10% Form L, vorzugsweise mindestens 50% Form L, mehr bevorzugt mindestens 75% Form L, mehr bevorzugt mindestens 90% Form L, noch mehr bevorzugt mindestens etwa 95% Form L und besteht noch mehr bevorzugt im Wesentlichen aus der phasenreinen Form L.

[0193] Die in diesem Abschnitt und in dem vorherigen Abschnitt betreffend die Herstellung von Eplerenon der Form H beschriebenen Impfprotokolle können auch eine verbesserte Kontrolle der Teilchengröße des kristallisierten Eplerenons gestatten.

5. Kristallisation der Form L direkt aus der Lösung

[0194] Die Form L des Eplerenons kann auch durch direkte Kristallisation von Eplerenon aus einem geeigneten Lösungsmittel oder Gemisch von Lösungsmitteln ohne die Bildung eines Zwischensolvats und die damit verbundene Notwendigkeit für eine Desolvatisierung hergestellt werden. Typischerweise gilt folgendes: (i) das Lösungsmittel hat eine molekulare Größe, die mit dem verfügbaren Kanalhohlraum in dem Kristallgitter des Solvats inkompatibel ist, (ii) das Eplerenon und alle beliebigen Verunreinigungen sind in dem Lösungsmittel bei erhöhten Temperaturen löslich, und (iii) nach dem Abkühlen resultiert eine Kristallisation der nichtsolvatisierten Form L von Eplerenon. Die Löslichkeit des Eplerenons in dem Lösungsmittel oder Gemisch von Lösungsmitteln beträgt im Allgemeinen etwa 5 bis etwa 200 mg/ml bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel oder das Gemisch der Lösungsmittel umfasst vorzugsweise ein oder mehrere Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Methanol, Ethylacetat, Isopropylacetat, Acetonitril, Nitrobenzol, Wasser und Ethylbenzol.

[0195] Um die Form des Eplerenons direkt aus der Lösung zu kristallisieren, wird eine Menge des Eplerenon-Ausgangsmaterials in einem Volumen des Lösungsmittels solubilisiert und abgekühlt, bis sich Kristalle bilden. Die Temperatur des Lösungsmittels, bei der das Eplerenon zu dem Lösungsmittel zugesetzt wird, wird im Allgemeinen je nach der Löslichkeitskurve des Lösungsmittels oder des Gemisches der Lösungsmittel ausgewählt. Für die meisten der hierin beschriebenen Lösungsmittel ist z. B. diese Lösungsmitteltemperatur typischerweise mindestens etwa 25°C, vorzugsweise etwa 30°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels, und noch mehr bevorzugt etwa 25°C unterhalb des Siedepunkts des Lösungsmittels bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels.

[0196] Alternativ kann heißes Lösungsmittel zu dem Eplerenon gegeben werden, und das Gemisch kann abgekühlt werden, bis sich Kristalle bilden. Die Lösungsmitteltemperatur zum Zeitpunkt der Zugabe zu dem Eplerenon wird im Allgemeinen entsprechend der Löslichkeitskurve des Lösungsmittels oder des Gemisches der Lösungsmittel ausgewählt. Für die meisten der hierin beschriebenen Lösungsmittel ist z. B. die Lösungsmitteltemperatur typischerweise mindestens 25°C, vorzugsweise etwa 50°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels, und mehr bevorzugt etwa 15°C unterhalb des Siedepunkts des Lösungsmittels bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels.

[0197] Die Menge des Eplerenon-Ausgangsmaterials, das mit einem gegebenen Volumen des Lösungsmittels vermischt wird, hängt gleichermaßen von der Löslichkeitskurve des Lösungsmittels oder des Gemisches der Lösungsmittel ab. Typischerweise wird sich die Menge des Eplerenons, die zu dem Lösungsmittel zugegeben wird, nicht vollständig in jenem Volumen des Lösungsmittels bei Raumtemperatur auflösen. Für die meisten der hierin beschriebenen Lösungsmittel ist z. B. die Menge des Eplerenon-Ausgangsmaterials, die mit einem gegebenen Volumen des Lösungsmittels vermischt wird, üblicherweise das mindestens etwa 1,5- bis etwa 4,0 Fache, vorzugsweise das etwa 2,0- bis etwa 3,5 Fache, und mehr bevorzugt das etwa 2,5 Fache der Menge des Eplerenons, die sich in jenem Volumen des Lösungsmittels bei Raumtemperatur löst.

[0198] Um die Herstellung eines Produkts zu gewährleisten, das im Wesentlichen die phasenreine Form L umfasst, ist das Eplerenon-Ausgangsmaterial im Allgemeinen Eplerenon mit hoher Reinheit. Das Eplerenon-Ausgangsmaterial ist zumindestens 65% rein, mehr bevorzugt zumindestens 90% rein, noch mehr bevorzugt zumindestens 98% rein, und noch mehr bevorzugt zumindestens 99% rein.

[0199] Nachdem sich das Eplerenon-Ausgangsmaterial in dem Lösungsmittel vollständig aufgelöst hat, wird die Lösung typischerweise abgekühlt um die solvatisierte, kristalline Form des Eplerenons zu kristallisieren. Für die meisten der hierin beschriebenen Lösungsmittel wird z. B. die Lösung mit einer Geschwindigkeit von weniger als etwa 1,0°C, vorzugsweise mit einer Geschwindigkeit von etwa 0,2°C oder weniger, und mehr bevorzugt mit einer Geschwindigkeit zwischen etwa 5°C und etwa 0,1°C, abgekühlt.

[0200] Die Endpunkttemperatur, bei der die Kristalle der Form L geerntet werden, hängt von der Löslichkeitskurve des Lösungsmittels oder des Gemisches der Lösungsmittel ab. Für die meisten der hierin beschriebenen Lösungsmittel ist die Endpunkttemperatur typischerweise kleiner als etwa 25°C, vorzugsweise kleiner als etwa 5°C, und mehr bevorzugt kleiner als etwa –5°C.

[0201] Alternativ können auch andere Techniken angewendet werden um Kristalle der Form L herzustellen.

Beispiele für solche Techniken schließen, jedoch ohne Einschränkung darauf, folgende ein: (i) die Auflösung des Eplerenon-Ausgangsmaterials in einem Lösungsmittel und die Zugabe eines Co-Lösungsmittels um die Kristallisation von Eplerenon der Form L zu unterstützen, (ii) ein Dampfdiffusionswachstum von Eplerenon der Form L, (iii) eine Isolierung von Eplerenon der Form L durch Verdampfen, wie Rotationsverdampfen, und (iv) eine Umwandlung in eine Aufschlämmung.

[0202] Die auf die oben beschriebene Weise hergestellten Kristalle der solvatisierten, kristallinen Form können von dem Lösungsmittel durch alle beliebigen, geeigneten, herkömmlichen Maßnahmen, wie Filtration oder Zentrifugation, abgetrennt werden.

[0203] Weiterhin kann Eplerenon der Form L auch dadurch hergestellt werden, dass eine Aufschlämmung von Eplerenon mit hoher Reinheit in Methylethylketon aufgeschlossen wird (wie nachstehend beschrieben), und dass das aufgeschlossene Eplerenon beim Siedepunkt der Aufschlämmung abfiltriert wird.

6. Herstellung der Form H direkt aus der Lösung

[0204] Es wird die Hypothese aufgestellt, dass, wenn die Kristallisation oberhalb der enantiotropen Übergangstemperatur (T_t) für die Form H und die Form L durchgeführt wird, und wenn insbesondere Wachstumspromotoren für die Form H oder Wachstumsinhibitoren für die Form L vorhanden sind oder wenn das Lösungsmitiel mit phasenreinen Kristallen der Form H beimpft wird, dann die Form H direkt aus der Lösung kristallisieren sollte, da die Form H bei diesen höheren Temperaturen stabiler ist. Das verwendete Lösungsmittelsystem umfasst vorzugsweise ein Lösungsmittel mit hohem Siedepunkt, wie Nitrobenzol. Geeignete Wachstumspromotoren für die Form H würden, jedoch ohne Einschränkung darauf, das Diepoxid und das 11,12-Olefin einschließen.

7. Aufschluss des Eplerenons mit einem Lösungsmittel

[0205] Die solvatisierten, kristallinen Formen, nämlich die Form H und die Form L des Eplerenons, können auch durch Aufschluss eines Eplerenon-Ausgangsmaterials in einem geeigneten Lösungsmittel oder Gemisch von Lösungsmitteln hergestellt werden. Bei dem Aufschlussverfahren wird eine Aufschlämmung von Eplerenon zum Siedepunkt des Lösungsmittels oder des Gemisches der Lösungsmittel erhitzt. So wird z. B. eine bestimmte Menge des Eplerenon-Ausgangsmaterials mit einem bestimmten Volumen eines Lösungsmittels oder Gemisch von Lösungsmitteln kombiniert, und es wird zum Rückfluss erhitzt. Das Destillat wird entfernt, während eine weitere Menge des Lösungsmittels gleichzeitig mit der Entfernung des Destillats zugesetzt wird. Alternativ kann das Destillat ohne die Zugabe von weiterem Lösungsmittel während des Aufschlussprozesses kondensiert und recycled werden. Typischerweise wird, wenn einmal das ursprüngliche Volumen des Lösungsmittels entfernt oder kondensiert und gerecycled worden ist, die Aufschlämmung abgekühlt, und es bilden sich solvatisierte Kristalle. Die solvatisierten Kristalle können von dem Lösungsmittel durch alle beliebigen, geeigneten, herkömmlichen Maßnahmen, wie Filtration oder Zentrifugation, abgetrennt werden. Die Desolvatisierung des Solvats, wie vorstehend beschrieben, liefert entweder Eplerenon der Form H oder der Form L, je nach dem Vorhandensein oder der Abwesenheit der ausgewählten Verunreinigungen in den solvatisierten Kristallen.

[0206] Ein geeignetes Lösungsmittel oder Gemisch von Lösungsmitteln umfasst im Allgemeinen ein oder mehrere der zuvor beschriebenen Lösungsmittel. Das Lösungsmittel kann z. B. aus der Gruppe, bestehend aus Methylethylketon und Ethanol, ausgewählt werden.

[0207] Die Menge des Eplerenon-Ausgangsmaterials, die zu dem bei dem Aufschlussverfahren verwendeten Lösungsmittel zugesetzt wird, ist im Allgemeinen ausreichend um eine Aufschlämmung (d. h., das Eplerenon in dem Lösungsmittel oder dem Gemisch von Lösungsmittel ist nicht vollständig solubilisiert) am Siedepunkt des Lösungsmittels oder des Gemisches von Lösungsmitteln aufrecht zu erhalten. Beispielhafte Werte schließen, jedoch ohne Einschränkung darauf, etwa ein Gramm Eplerenon pro vier ml Methylethylketon und etwa ein Gramm Eplerenon pro acht ml Ethanol ein.

[0208] Die Lösung wird im Allgemeinen langsam abgekühlt, nachdem die Umwandlung in dem Lösungsmittel vervollständig ist, wodurch die solvatisierte, kristalline Form des Eplerenon kristallisiert. Bei den getesteten Lösungsmitteln wird z. B. die Lösung mit einer kleineren Geschwindigkeit als etwa 20°C/Minute, vorzugsweise von etwa 10°C/Minute oder kleiner, mehr bevorzugt etwa 5°C/Minute oder kleiner, und noch mehr bevorzugt etwa 1°C/Minute oder kleiner, abgekühlt.

[0209] Die Endtemperatur, bei der die solvatisierte, kristalline Form. geerntet wird, hängt von der Löslichkeitskurve des Lösungsmittels oder des Gemisches der Lösungsmittel ab. Für die meisten der hierin beschriebenen Lösungsmittel ist z. B. die Endpunkttemperatur typischerweise kleiner als etwa 25°C, vorzugsweise kleiner als etwa 5°C, und mehr bevorzugt kleiner als etwa –5°C.

[0210] Wenn ein Produkt, umfassend hauptsächlich oder ausschließlich die Form L, gewünscht wird, dann wird typischerweise ein Eplerenon-Ausgangsmaterial mit hoher Reinheit aufgeschlossen. Das Eplerenon-Ausgangsmaterial mit hoher Reinheit ist vorzugsweise zumindestens 98% rein, mehr bevorzugt zumindestens

99% rein, und noch mehr bevorzugt zumindestens 99,5% rein. Das auf diese Weise hergestellte, aufgeschlossene Eplerenon-Produkt umfasst im Allgemeinen mindestens 10% Form L, vorzugsweise mindestens 50% Form L, mehr bevorzugt mindestens 75% Form L, mehr bevorzugt mindestens 90% Form L, noch mehr bevorzugt mindestens etwa 95% Form L, und noch mehr bevorzugt besteht es im Wesentlichen aus der phasenreinen Form L.

[0211] Wenn ein Produkt, umfassend hauptsächlich oder ausschließlich die Form H, gewünscht wird, dann wird ein Eplerenon-Ausgangsmaterial mit niedriger Reinheit typischerweise aufgeschlossen. Das Eplerenon-Ausgangsmaterial mit niedriger Reinheit enthält im Allgemeinen nur so viel von dem Wachstumspromotor der Form H und/oder dem Wachstumsinhibitor der Form L wie benötigt wird um die Form H zu ergeben. Vorzugsweise ist das Eplerenon-Ausgangsmaterial mit niedriger Reinheit zumindestens 65% rein, mehr bevorzugt zumindestens 75% rein, und noch mehr bevorzugt zumindestens 80% rein. Das auf diese Weise hergestellte, aufgeschlossene Eplerenon-Produkt umfasst im Allgemeinen mindestens 10% Form H, vorzugsweise mindestens 50% Form H, mehr bevorzugt mindestens 75% Form H, mehr bevorzugt mindestens 90% Form H, noch mehr bevorzugt mindestens 95% Form H, und besteht noch bevorzugt im Wesentlichen aus der phasenreinen Form H.

8. Herstellung von amorphem Eplerenon

[0212] Amorphes Eplerenon kann in kleinen Mengen durch geeignete Zerkleinerung von festem Eplerenon, beispielsweise durch Zerschlagen, Mahlen und/oder Mikronisieren, hergestellt werden. Phasenreines, amorphes Eplerenon kann beispielsweise durch Lyophilisierung einer Lösung von Eplerenon, insbesondere einer wässrigen Lösung von Eplerenon, hergestellt werden. Diese Verfahren werden in den untenstehenden Beispielen 17 und 18 beschrieben.

Ausführungsbeispiele

[0213] Die folgenden Beispiele enthalten detaillierte Beschreibungen der Verfahren zur Herstellung der verschiedenen Formen des Eplerenons im festen Zustand, wie hierin beschrieben. Diese detaillierten Beschreibungen fallen unter den Rahmen der Erfindung, und sie dienen zu ihrer beispielhaften Erläuterung. Diese detaillierten Beschreibungen werden nur für illustrative Zwecke gegeben, und sie sollen nicht als Einschränkung des Rahmens der Erfindung angesehen werden. Wenn nichts anderes angegeben ist, dann sind alle Teile auf das Gewicht bezogen und alle Temperaturen sind in Grad Celsius ausgedrückt. Das in allen folgenden Beispielen verwendete Eplerenon-Ausgangsmaterial wurde gemäß Schema 1, angegeben in der PCT-Veröffentlichung WO98/25948, hergestellt.

Beispiel 5: Herstellung des (a) Methylethylketonsolvats aus einem Eplerenon-Ausgangsmaterial mit hoher Reinheit, und (b) von kristallinem Eplerenon der Form L aus dem resultierenden Solvat.

A. Herstellung des Methylethylketonsolvats:

[0214] Eplerenon mit hoher Reinheit (437 mg; Reinheit größer als 99% mit weniger als 0,2% Diepoxid und 11,12-Epoxid) wurde in 10 ml Methylethylketon durch Erhitzen zum Sieden auf einer heißen Platte unter Rühren mit einem Magnetrührer bei 900 UpM aufgelöst. Die resultierende Lösung wurde auf Raumtemperatur unter kontinuierlichem Rühren mit dem Magnetrührer abkühlen gelassen. Beim Erreichen der Raumtemperatur wurde die Lösung in ein Bad mit 1°C überführt und eine Stunde lang unter Rühren gehalten. Nach einer Stunde wurde das Methylethylketonsolvat durch Vakuumfiltration gesammelt.

B. Herstellung von kristallinem Eplerenon der Form L

[0215] Das in obiger Stufe A hergestellte, feste Methylethylketonsolvat wurde vier Stunden lang in einem Ofen bei 100°C und bei Umgebungsdruck getrocknet. Durch DSC- und XPRD-Analyse wurde bestätigt, dass der getrocknete Feststoff die reine Form L war.

Beispiel 6: Herstellung von weiteren Solvaten aus einem Eplerenon-Ausgangsmaterial mit hoher Reinheit

[0216] Weitere kristalline, solvatisierte Formen wurden dadurch hergestellt, dass das Methylethylketonsolvat durch ein oder mehrere der folgenden Lösungsmittel: n-Propanol, 2-Pentanon, Essigsäure, Aceton, Butylacetat, Chloroform, Ethanol, Isobutanol, Isobutylacetat, Isopropanol, Methylacetat, Ethylpropionat, n-Butanol, n-Octanol, Propylacetat, Propylenglykol, t-Butanol, Tetrahydrofuran und Toluol, ersetzt wurde, und dass die Kristallisation im Wesentlichen wie oben in Stufe A von Beispiel 5 beschrieben durchgeführt wurde. Eplerenon

der Form L wurde aus allen diesen Solvaten im Wesentlichen wie in Stufe 5 und Beispiel 5 beschrieben, gebildet.

Beispiel 7: Herstellung des Methylethylketonsolvats durch Dampfdiffusionswachstum

[0217] Eplerenon (400 mg; Reinheit größer als 99,9%) wurde in 20 ml Methylethylketon durch Erwärmen auf einer heißen Platte aufgelöst um eine Vorratslösung zu bilden. Eine Menge von 8 ml dieser Vorratslösung wurde in ein erstes Szintillationsgläschen mit 20 ml überführt und mit Methylethylketon (80%) auf 10 ml verdünnt. Eine Menge der Vorratslösung von 10 ml wurde in ein zweites Szintillationsgläschen mit 20 ml überführt und mit Methylethylketon (40%) auf 10 ml verdünnt. 2 ml der Vorratslösung wurden mit Methylethylketon (20%) auf 10 ml verdünnt. Die vier Gläschen, die die Verdünnungen enthielten, wurden in einen Exsikkatorkolben, enthaltend eine kleine Menge von Hexan als Anti-Lösungsmittel, überführt. Der Exsikkatorkolben wurde verschlossen, und der Hexandampf wurde in die Me-thylethylketonlösungen hineindiffundieren gelassen. Bis zum nächsten Tag wuchsen Methyl-ethylketonsolvatkristalle in der Probe mit 80% Verdünnung.

Beispiel 8: Herstellung des Methylethylketonsolvats durch Rotationsverdampfen

[0218] Etwa 400 mg Eplerenon (Reinheit größer als 99,9%) wurden in einen Rundkolben mit 250 ml hinein abgewogen. Lösungsmittel (150 ml) wurde in den Kolben gegeben, und erforderlichenfalls wurde die Lösung mäßig erhitzt, bis sich der Feststoff aufgelöst hatte. Die resultierende klare Lösung wurde auf einen Buchi-Rotationsverdampfer mit einer Badtemperatur von etwa 85°C gegeben, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Entfernung des Lösungsmittels wurde abgebrochen, als ungefähr 10 ml Lösungsmittel in dem Rundkolben verblieben waren. Die resultierenden Feststoffe wurden durch geeignete Methoden (XPRD, DSC, TGA, Mikroskopie, usw.) zur Bestimmung der jeweiligen Form analysiert.

Beispiel 9: Umwandlung in Aufschlämmung

[0219] Ungefähr 150 mg der Form L von Eplerenon und 150 mg der Form H von Eplerenon wurden zu 5 ml Ethylacetat gegeben. Die resultierende Aufschlämmung wurde über Nacht bei 300 UpM (Rühren mit Magnetrüher) gerührt. Am nächsten Tag wurde eine Probe des Feststoffs durch Filtration gesammelt. Die Analyse der Probe durch XPRD zeigte an, dass die Probe vollständig aus der Form L von Eplerenon bestand.

Beispiel 10: Herstellung von (a) einem Solvat aus Eplerenon-Ausgangsmaterial mit niedriger Reinheit, und (b) der kristallinen Form H des Eplerenons aus dem resultierenden Solvat.

[0220] Proben, enthaltend variierende Mengen der Verunreinigung 7-Methylhydrogen-4α,5α:9α,11α-diepoxy-17-hydroxy-3-oxo-17a-pregnan-7α,21-dicarboxylat, γ-Lacton (das "Diepoxid") oder der Verunreinigung 7-Methylhydrogen-11α,12α-epoxy-l7-hydrpxy-3-oxo-17α-pregn-4-en-7α,21-dicarboxylat, γ-Lacton (das "11,12-Epoxid"), wurden hergestellt, indem die gewünschte Menge der Verunreinigung in ein Szintillationsgläschen mit 7 ml, zusammen mit einer genügenden Menge von Eplerenon um eine Gesamtprobenmasse von 100 mg zu erhalten, eingegeben wurde. Der in Gewichtsprozent ausgedrückte Anteil des Diepoxids oder des 11,12-Epoxids in jeder Probe wird in den Tabellen 6A bzw. 6B angegeben. Ein Magnetrührer mit Mikroflügeln wurde zusammen mit 1 ml Methylethylketon in jedes Szintillationsgläschen eingebracht. Die Gläschen wurden locker verkappt, und der Feststoff wurde aufgelöst, indem auf einer heißen Platte unter Magnetrührung zum Rückfluss erhitzt wurde. Nach Auflösung der Feststoffe wurden die Lösungen auf der heißen Platte auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Das Rühren mit Magnetrührer wurde während der Kühlungsperiode aufrecht erhalten. Nachdem die Lösungen Raumtemperatur erreicht hatten, wurden die Lösungen durch Vakuumfiltration gesammelt und sofort durch Pulver-Röntgenbeugung (XPRD) analysiert. Dann wurden die Feststoffe in einen Ofen mit 100°C eingegeben und eine Stunde lang bei Umgebungsdruck getrocknet. Die getrockneten Feststoffe wurden durch XPRD auf den Gehalt an Form H analysiert, indem die Fläche des Beugungspeaks der Form H bei etwa 12,1° Zwei-Theta bestimmt wurde.

[0221] Alle XPRD-Beugungsbilder wurden unter Verwendung eines Inel-Multizweck-Diffraktometers aufgezeichnet.

TABELLE 6A

Diepoxid Gewichtsprozent	Gewicht des Eplerenons (mg)	Gewicht des Diepoxids (mg)
0%	100,44	--
1%	99,08	1,24
2%	98,09	2,24
3%	97,08	3,04
5%	95,09	5,04

TABELLE 6B

11,12-Epoxid Gewichtsprozent	Gewicht des Eplerenons (mg)	Gewicht des 11,12-Epoxids (mg)
0%	101,38	0
1%	99,23	1,10
5%	94,97	5,36
10%	90,13	10,86

A. Diepoxid-Ergebnisse

[0222] Die **Fig.** 10 zeigt die Pulver-Röntgenbeugungsbilder eines nassen Kuchens (Methylethylketonsolvat), erhalten aus den mit (a) 0%, (b) 1%, (c) 3% und (d) 5% Diepoxid-dotierten Methylethylketonkristallisationen. Die Peakintensitäten wurden zur Erleichterung des Vergleichs normalisiert. In den Beugungsbildern wurden keine Peaks, die für die Form H oder das Diepoxid charakteristisch sind, festgestellt. Die Bilder waren für das Methylethylketonsolvat des Eplerenons charakteristisch.

[0223] Die **Fig.** 11 zeigt die Pulver-Röntgenbeugungsbilder für die getrockneten Feststoffe, erhalten aus den mit (a) 0%, (b) 1%, (c) 3% und (d) 5% Diepoxid-datierten Methylethylketonkristallisationen. Die Peakintensitäten wurden zur Erleichterung des Vergleichs normalisiert. Keine Form H wurde bei den getrockneten Proben entsprechend den Methylethylketonkristallisationen, durchgeführt mit Dotierungswerten von 0 und 1%, festgestellt. Die Form H wurde in den getrockneten Proben entsprechend Methylethylketonkristallisationen, durchgeführt mit Dotierungsgehalten von 3 und 5%, festgestellt. Die Fläche für den Beugungspeak der Form H beträgt etwa 12,1 Grad Zrwei-Theta, und der geschätzte Gehalt der Form H für jede Probe ist in der untenstehenden Tabelle 6C angegeben.

TABELLE 6C

Anteil des Diepoxids in dem Ausgangs-Eplerenon-Gemisch, ausgedrückt in Gewichtsprozent	Anteil des Diepoxids in den resultierenden Kristallen, ausgedrückt in Gewichtsprozent (HPLC)	Peakfläche der Form H bei 12° Zwei-Theta-Peak	Geschätzter Anteil der Form H in Gewichtsprozent
0%	---	nicht festgestellt	nicht festgestellt
1%	0,29%	nicht festgestellt	nicht festgestellt
3%	0,58%	1168	10%
5%	1,05%	4175	30%

[0224] Die in Tabelle 6C angegebenen Ergebnisse bestätigen, dass die Anwesenheit des Diepoxids die Bildung der Form H während der Desolvatisierung beeinflusst. Diese Ergebnisse zeigen, dass das Diepoxid dazu wirksam ist, die Bildung der Form H des Eplerenons zu induzieren, wenn es in die Methylethylketonsolvatkristalle eingearbeitet und/oder darauf adsorbiert wird.

[0225] Das Dotierungsexperiment mit 3% Diepoxid wurde wiederholt um die Auswirkung des Herstellungswegs auf die während der Desolvatisierung gebildete Menge der Form H zu ermitteln. Bei diesem Experiment wurde das bei der dotierten Kristallisation erhaltene Methylethylketonsolvat in zwei Portionen aufgeteilt. Die erste Portion wurde unbehandelt gelassen, während die zweite Portion in einem Mörser mit einem Pistill leicht vermahlen wurde um einen höheren Wert von Kristalldefekten zu induzieren. Beide Portionen wurden eine Stunde lang bei Umgebungsdruck bei 100°C getrocknet. Die getrockneten Feststoffe wurden durch XPRD analysiert. Die XPRD-Bilder sind in **Fig.** 12 für die getrockneten Feststoffe der Methylethylketonkristallisation mit 3% Dotierung von Diepoxid (a) ohne Veramahlen des Solvats vor dem Trocknen, und (b) mit Vermahlen des Solvats vor dem Trocknen, angegeben. Die XPRD-Bilder zeigten eine größere Menge der Form H in der gemahlenen Probe gegenüber der ungemahlenen Probe an. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Bedingungen, bei denen das Methylethylketonsolvat isoliert und gehandhabt wird, die Kristallform, die von der Desolvatisierung resultiert, beeinflussen kann.

B. 11,12-Epoxid-Ergebnisse

[0226] Die **Fig.** 13 zeigt die Pulver-Röntgenbeugungsbilder für den nassen Kuchen (Methylethylketonsolvat), erhalten aus mit (a) 0%, (b) 1%, (c) 5% und (d) 10% 11,12-Epoxid-dotierten Methylethylketonkristallisationen. Die Peakintensitäten wurden zur Erleichterung des Vergleichs normalisiert. In den Beugungsbildern waren keine Peaks vorhanden, die für die Form H oder das 11,12-Epoxid charakteristisch sind. Die Bilder waren für das Methylethylketonsolvat des Eplerenons charakteristisch.

[0227] Die **Fig.** 14 zeigt die Pulver-Röntgenbeugungsbilder für die getrockneten Feststoffe, erhalten aus den mit (a) 0%, (b) 1%, (c) 5% und (d) 10% 11,12-Epoxid-dotierten Methylethylketonkristallisationen. Die Peakintensitäten wurden zur Erleichterung des Vergleichs normalisiert. Keine Form H wurde bei den getrockneten Proben entsprechend den Methylethylketonkristallisationen, durchgeführt mit Dotierungsgehalten von 0, 1% und 5%, festgestellt. Die Form H wurde in den getrockneten Proben entsprechend der Methylethylketonkristallisation, durchgeführt mit einem Dotierungsgehalt von 10%, festgestellt. Die Fläche für den Beugungspeak der Form H bei 12,1 Grad Zwei-Theta und der geschätzte Gehalt der Form H für jede Probe sind in Tabelle 6D zusammengestellt.

TABELLE 6D

Anteil des 11,12-Epoxids in dem Ausgangs-Eplerenon-Gemisch, ausgedrückt in Gewichtsprozent	Anteil des 11,12-Epoxids in den resultierenden Kristallen, ausgedrückt in Gewichtsprozent (HPLC)	Peakfläche der Form H bei 12° Zwei-Theta-Peak	Geschätzter Anteil der Form H in Gewichtsprozent
0%	nicht verfügbar	nicht festgestellt	nicht festgestellt
1%	nicht verfügbar	nicht festgestellt	nicht festgestellt
5%	nicht verfügbar	nicht festgestellt	nicht festgestellt
10%	nicht verfügbar	1541	10-15%

[0228] Die in Tabelle 6D angegebenen Werte bestätigen, dass die Anwesenheit des 11,12-Epoxids die Bildung der Form H während der Desolvatisierung beeinflusst. Der prozentuale Gehalt der Verunreinigung in der Methylethylketonkristallisation, der erforderlich war um die Bildung der Form H des Eplerenons zu induzieren, erscheint für das 11,12-Epoxid größer zu sein als für das Diepoxid.

Beispiel 11: Effekt der Kristallisation und des Trocknens auf die Endkristallform

[0229] Es wurden die folgenden vier Experimente durchgeführt, wobei der Effekt der Kristallisation und des Trocknens auf die Endkristallform bestimmt wurde: (i) eine Methylethylketonkristallisation von Eplerenon (2^3 +

3 statistisches Design des Experiments), (ii) Kristallisation eines Rückstandes einer Mutterlauge mit schlechter Qualität, (iii) eine Kristalisation von Eplerenon mit hoher Reinheit unter Impfen mit der Form H, und (iv) eine Kristalisation von Eplerenon mit niedriger Reinheit unter Impfen mit der Form L. Die Variablen beim Design der Experimente schlossen die Abkühlungsgeschwindigkeit, die Reinheit des Ausgangsmaterials und die Endpunkttemperatur der Kristallisation ein. Für die Zwecke dieses Beispiels wurde Eplerenon mit hoher Reinheit als ultrareines, gemahlenes Eplerenon (die HPLC-Analyse zeigte, dass dieses Material zu 100,8% rein war) definiert, und Eplerenon mit niedriger Reinheit wurde als zu 89% reines Eplerenon definiert. Zur Herstellung des Eplerenons mit niedriger Reinheit wurden abgestreifte Mutterlaugen vom Herstellungsverfahren des Eplerenons analysiert und zugemischt um ein Material zu ergeben, das aus 61,1% Eplerenon, 12,8% Diepoxid und 7,6% 11,12-Epoxid bestand. Dieses Material wurde dann mit einer genügenden Menge von Eplerenon mit hoher Reinheit vermengt, so dass 89%iges Eplerenon erhalten wurde.

A. Kristalisation in Methylethylketon

[0230] Bei dem Versuch der Kristallisation in Methylethylketon wurden alle Versuche unter Verwendung von 60 g Eplerenon mit hoher Reinheit durchgeführt. Der hohe Endpunkt wurde als 45°C definiert, und der niedrige Endpunkt wurde als 5°C definiert. Eine hohe Abkühlungsgeschwindigkeit wurde als ein Kühlen mit 3°C/Minute definiert, und eine niedrige Abkühlungsgeschwindigkeit wurde als ein Kühlen mit 0,1°C/Minute definiert. Die Mittelpunkte waren ein Abkühlen mit 1,5°C/Minute, Eplerenon mit einer Reinheit von 94,5% und ein Endpunkt von 25°C.

[0231] Nachdem eine Hintergrundablesung mit dem FTIR durchgeführt worden war, wurden 250 ml Methylethylketon in einen 1 1-Mettler RC-1-Reaktor eingegeben, und es wurde mit 100 UpM gerührt. Nach mehreren Scans wurde Eplerenon in den Reaktor eingegeben, gefolgt von einer weiteren Menge von 470 ml Methylethylketon. Das Rühren wurde auf 500 UpM erhöht um die Feststoffe zu suspendieren, und die Chargentemperatur wurde auf 80°C erhöht. Die Chargentemperatur wurde bei 80°C gehalten um die Auflösung des Eplerenons zu gewährleisten. Im Allgemeinen waren schwarze oder weiße Flecken in der resultierenden transparenten Lösung sichtbar. Die Chargentemperatur wurde dann mit der gewünschten Geschwindigkeit zu dem gewünschten Endpunkt erniedrigt und dort eine Stunde lang gehalten, bevor der Kolbeninhalt in einen Übertragungskolben hineingezogen und filtriert wurde. Der Vakuumreaktor, der Übertragungskolben und der Kuchen wurden dann mit 120 ml Methylethylketon gewaschen. Als einmal die Waschflüssigkeit durch den Kuchen hindurchgezogen worden war, wurde der Vorgang abgebrochen. Etwa 10 Gramm jedes nassen Kuchens wurden in einem Vakuumofen bei nominalen Bedingungen von 75°C mit einem leichten Stickstoffspülen getrocknet. Bei den unten beschriebenen "hoch, hoch, hoch"- und "niedrig, niedrig, niedrig"-Experimenten wurde ein Fließbetttrocknen bei hohen und niedrigen Bedingungen durchgeführt. Ein hohes Fließbetttrocknen wurde als 100°C definiert mit einer Gebläseeinstellung von "4", während eine niedrige Fließbetttrocknung als 40°C definiert wurde mit einer Gebläseeinstellung von "1".

B. Kristallisation des Rückstands der Mutterlauge mit schlechter Qualität

[0232] Bei der Kristallisation des Experiments mit dem Rückstand einer Mutterlauge mit schlechter Qualität wurden 60 g des zu 61,1% reinen Materials und 720 ml Methylethylketon direkt in einen 1 1-Mettler RC-1, MP10-Reaktor eingegeben. Das zu 61,1% reine Material wurde nicht mit dem Eplerenon mit hoher Reinheit vor dem Eingeben in den Reaktor vermischt. Das resultierende Gemisch wurde auf 80°C erhitzt, und es stellte eine trübe Aufschlämmung bei dieser Temperatur dar. Die Kristallisation wurde weitergeführt, und das Gemisch wurde bei 45°C unter schnellen Abkühlungsbedingungen filtriert.

C. Impfen mit der Form H

[0233] Bei dem Impfexperiment mit der Form H wurden 60 g reines (100,8%) Eplerenon und 720 ml Methylethylketon in einen 1 1-Mettler RC-1, MP10-Reaktor eingegeben. Das Gemisch wurde auf 80°C erhitzt, und dann wurde auf 25°C mit einer Geschwindigkeit von 1,5°C/Minute abgekühlt. Als die Lösung auf 62°C abgekühlt war, wurde sie mit 3 g phasenreinen Kristallen der Form H beimpft um die Kristallisation einzuleiten. Die Impfkistalle der Form H wurden durch den Aufschlussprozess hergestellt, der unten im Beispiel 3 beschrieben wird.

D. Impfen mit der Form L

[0234] Bei dem Impfexperiment mit der Form L wurden 66,6 g 89,3% Eplerenon (hergestellt durch Vermischen von 48,3 g 100% Eplerenon mit 18,3 g 61,1% Eplerenon) und 720 ml Methylethylketon in einen 1 1-Mettler RC-1, MP10-Reaktor eingebracht. Das Gemisch wurde auf 80°C erhitzt und dann auf 25°C mit einer Ge-

schwindigkeit von 1,5°C/Minute abgekühlt. Als die Lösung auf 63°C abgekühlt war, wurde sie mit 3 g phasenreinen Kristallen der Form L beimpft um die Kristallisation zu initiieren. Die Impfkristalle der Form L waren durch den im untenstehenden Beispiel 5 beschriebenen Kristallisations- und Desolvatisierungsprozess hergestellt worden.

[0235] Die Ergebnisse der Experimente sind in der Tabelle 7A angegeben. Bei dem Kristallisationsexperiment n + 1 wurde die Form H nur bei den Experimenten erfasst, bei denen Eplerenon mit niedriger Reinheit verwendet wurde und wo das Produkt das Diepoxid enthielt. Erhöhte Gehalte des Diepoxids in dem Endprodukt wurden auch bei höheren Abkühlungsgeschwindigkeiten beobachtet.

[0236] Die Kristallisation bei dem Experiment mit dem Rückstand der Mutterlauge mit schlechter Qualität lieferte ein Material mit schlechter Qualität, das ein Gemisch aus dem Diepoxid und der Form H zu sein schien, als eine Analyse durch Röntgenpulverbeugung durchgeführt worden war.

[0237] Das Impfexperiment mit der Form H (bei dem Eplerenon mit hoher Reinheit mit der Form H beimpft wurde) lieferte ein Produkt aus 77% der Form H auf der Basis der Röntgenpulverbeugungsanalyse, das jedoch auf Grundlage der DSC-Analyse vollständig aus der Form H bestand. Das Pulver-Röntgenbeugungsmodell wurde jedoch nicht auf eine Linearittät über etwa 15% der Form H hinaus getestet. Dieses Experiment war nur eines der vier Experimente dieses Beispiels, wo die Form H in Abwesenheit des Diepoxids erzeugt wurde.

[0238] Bei dem Impfexperiment mit der Form L (bei dem Eplerenon mit niedriger Reinheit mit der Form L beimpft wurde) wurde ein Produkt erhalten, das vollständig aus der Form L bestand.

[0239] Es sieht so aus, als ob die Werte, erhalten bei dem Hochfluidbetttrocknen des Eplerenons den Werten entsprechen, die beim Trocknen im Vakuumofen erhalten wurden. Die niedrigen Fließbetttrocknungen lieferten Ergebnisse, die sich von denjenigen der Vakuumofentrocknungen unterschieden.

TABELLE 7A

Abkühlungs-geschwindigkeit[1]	Abkühlungs-endpunkt[2]	Gehalt an Verunreinigungen[3]	Keimbildungs-temperatur (°C)	Anteil des 11,12-Epoxids in Gewichts-prozent[4]	Anteil des Diepoxids in Gewichts-prozent[4]	Assay auf desolvatisier-ten Kristall	Prozentuale Ausbeute	Anteil der Form H in Gewichtsprozent (XPRD)
+	+	-	57,0	NB	NB	100,3	66,1	NB
+	-	-	54,9	NB	NB	100,3	98,1	NB
-	+	-	60,9	NB	NB	100,3		NB
-	-	-	63,4	NB	NB	100,5	79,3	NB
+	+	++	N/A	4,8	36,6	43,3	27	100[5]
+	+	+	52,2	0,49	0,88	98,3	62	29
+	-	+	53,3	0,56	1,0	98,1	87	9
0	0	0	59,0	0,18	0,36	99,4	75	5
-	+	+	63,3	0,20	0,44	99,4	36	31
-	-	+	61,4	0,18	0,40	99,5	87	NB
0	0	0	60,6	0,18	0,36	99,5	79,2	NB
0	0	0	55,9	0,38	0,80	98,6	80,5	<3%
0	0	100,8% Eplerenon, beimpft mit der Form H		0,03	NB	100,4	82,2	77/100[6]
0	0	89,3% Eplerenon, beimpft mit der Form L		0,33	0,50	97,5	80,2	NB

[1]Abkühlungsgeschwindigkeit: (+) = 3k°C/min.; (0) = 1,5°C/min.; und (-) = 0,1°C/min.

[2]Abkühlungsendpunkt: (+) = 45°C; (0) = 25°C; und (-) = 5°C

[3]Gehalt an Verunreinigungen: (+) = Reinheit des Eplerenon-Ausgangsmaterials 89,3%; (++) = Reinheit des Eplerenon-Ausgangsmaterials 61,1%; (0) = Reinheit des Eplerenon-Ausgangsmaterials 100,8%; und (-) = Reinheit des Eplerenon-Ausgangsmaterials 94,5%.

[4]Gewichtsprozent nach dem Trocknen des Solvats in einem Vakuumofen bei 75°C.

[5]Es handelt sich offenbar um ein Gemisch von Form H und Diepoxid aufgrund der Analyse durch XPRD.

[6]Es handelt sich offenbar um 77% Form H aufgrund der Analyse durch XPRD und um 100% Form H aufgrund der Analyse durch DSC.

A Reinheit des Materias

[0240] Ein Würfeldiagramm der Reinheit des Produkts, der Reinheit des Ausgangsmaterials, der Abkühlungsgeschwindigkeit und der Endpunkttemperatur auf der Basis der in Tabelle 7A angegebenen Werte ist in **Fig.** 15 dargestellt. Das Würfeldiagramm legt nahe, dass die Verwendung eines Materials mit höherer Reinheit zu Beginn der Kristallisation ein Produkt mit höherer Reinheit ergeben sollte. Die Endpunkttemperatur der Kristallisation beeinflusst offenbar nicht stark die Reinheit des Produkts. Jedoch sieht es so aus, als ob die Abkühlungsgeschwindigkeit einen gewissen Effekt ausübt, wobei ein Produkt mit geringfügig geringerer Reinheit von einer schnelleren Abkühlungsgeschwindigkeit resultiert. Tatsächlich war der Gehalt des Diepoxids im Allgemeinen bei größeren Abkühlungsgeschwindigkeiten höher.
[0241] Die **Fig.** 16 zeigt ein halbnormales Diagramm, hergestellt unter Verwendung der Ergebnisse des Würfeldiagramms um zu bestimmen, welche Variablen, wenn überhaupt, einen statistisch signifikanten Effekt auf die Reinheit des Produkts hatten. Die Reinheit des Ausgangsmaterials hatte den größten statistisch signifikanten Effekt auf die Reinheit des Produkts, obgleich auch die Abkühlungsgeschwindigkeit und die Wechselwirkung zwischen der Abkühlungsgeschwindigkeit und der Reinheit des Ausgangsmaterials als statistisch signifikante Effekte gesehen wurden.
[0242] Die **Fig.** 17 ist ein Wechselwirkungsdiagramm auf der Basis dieser Ergebnisse, das die Wechselwirkung zwischen der Reinheit des Ausgangsmaterials und der Abkühlungsgeschwindigkeit auf die Reinheit des Produkts zeigt. Bei Verwendung von Eplerenon mit hoher Reinheit (Ausgangsmaterial mit 100,8% Eplerenon) sieht es so aus, als ob die Abkühlungsgeschwindigkeit auf die Endreinheit keinen oder nur einen geringen Effekt ausübt. Bei Verwendung von Eplerenon mit niedriger Reinheit (Ausgangsmaterial 89,3%iges Eplerenon) vermindert sich jedoch die Reinheit des Produkts, wenn die Abkühlungsgeschwindigkeit zunimmt. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass bei Eplerenon-Kristallisationen, die mit höheren Abkühlungsgeschwindigkeiten durchgeführt werden, mehr Verunreinigungen kristallisieren.

B. Gehalt an der Form H

[0243] Ein Würfeldiagramm der Gewichtsfraktion der Form H, der Reinheit des Ausgangsmaterialprodukts, der Abkühlungsgeschwindigkeit und der Endpunkttemperatur auf der Basis der in Tabelle 7A angegebenen Werte wird in der **Fig.** 18 gezeigt. Das Würfeldiagramm weist darauf hin, dass die Verwendung eines Eplerenons mit höherer Reinheit am Beginn der Kristallisation eine niedrigere Menge der Form H ergibt. Die Endpunkttemperatur der Kristallisation scheint gleichfalls einen Effekt auf die Form des Endprodukts auszuüben. Es sieht nicht so aus, als ob die Abkühlungsgeschwindigkeit die Bildung der Form H stark beeinflusst, obgleich eine gewisse Menge der Form H bei einer schnelleren Abkühlung bei einer niedrigeren Endpunkttemperatur in Gegenwart von Verunreinigungen resultieren kann.
[0244] Die **Fig.** 19 zeigt ein halbnormales Diagramm, hergestellt unter Verwendung der Ergebnisse des Würfeldiagramms zur Bestimmung, welche Variablen, wenn überhaupt, einen statisch signifikanten Effekt auf die Menge der Form H in dem Endmaterial ausüben. Die Reinheit des Ausgangsmaterials, die Endpunkttemperatur der Kristallisation und die Wechselwirkung zwischen den zwei Variablen wurden als statistisch signifikante Effekte gesehen.
[0245] Die **Fig.** 20 ist ein Wechselwirkungsdiagramm auf der Basis dieser Ergebnisse, das die Wechselwirkung zwischen der Reinheit des Ausgangsmaterials und der Endpunkttemperatur auf den Endgehalt der Form H zeigt. Bei Verwendung von Eplerenon mit hoher Reinheit (Ausgangsmaterial 100,8% Eplerenon) sieht es so aus, als ob die Endpunkttemperatur nur einen geringen Effekt auf den Gehalt an Form H ausübt. Es resultierte keine Form H in jedem Fall mit reinem Eplerenon. Bei Verwendung von Eplerenon mit niedriger Reinheit (Ausgangsmaterial 89,3% Eplerenon) war jedoch die Form H in beiden Fällen mit signifikant mehr Form H bei höheren Endpunkttemperaturen vorhanden.
[0246] In Tabelle 7B ist die Gewichtsfraktion der Form H, gemessen in Materialien, getrocknet unter Verwendung von entweder einem Fließbett (LAB-LINE/P.R.L. Hi-Speed-Fließbetttrockner, Lab-Line Instruments, Inc.) oder einem Vakuumofen (Baxter Scientific Products Vacuum Drying Oven, Modell DP-32) angegeben. Ein ähnlicher Gehalt der Form H wurde bei vergleichbaren Materialien, getrocknet entweder im Hochfließbett oder im Vakuumofen, beobachtet. Es wurde jedoch ein Unterschied bei vergleichbaren Materialien, getrocknet in einem niedrigen Fließbett, gegenüber dem Vakuumofen beobachtet.

TABELLE 7B

Abkühlungs-geschwindigkeit	Endpunkt	Gehalt an Verun-reinigungen	Trocknungs-typ	Gewichtsprozent Form H
Hoch	Hoch	Hoch	Vakuumofen	29%
Hoch	Hoch	Hoch	Hohes Fließbett	25%
Hoch	Hoch	Hoch	Niedriges Fließbett	4,7%
Niedrig	Niedrig	Niedrig	Vakuumofen	NB
Niedrig	Niedrig	Niedrig	Hohes Fließbett	NB
Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedriges Fließbett	5,5%

Beispiel 12: Kristallisation eines Gemisches der Form H und der Form L aus Methylethylketon zur Herstellung eines Solvats, und (b) Desolvatisierung des Solvats zur Herstellung der Form L

[0247] Eplerenon der Form H (10 g) wurde mit 80 ml Methylethylketon kombiniert. Das Gemisch wurde zum Rückfluss (79°C) erhitzt und bei dieser Temperatur etwa 30 Minuten lang gerührt. Die resultierende Aufschlämmung wurde dann durch ein stufenweises Haltepunktprotokoll durch Halten der Aufschlämmung bei 65°C, 50°C, 35°C und 25°C über einen Zeitraum von etwa 90 Minuten bei jeder Temperatur abgekühlt. Die Aufschlämmung wurde filtriert und mit etwa 20 ml Methylethylketon gespült. Der isolierte Feststoff wurde am Anfang auf dem Filter und dann im Vakuumofen bei 40–50°C getrocknet. Das Trocknen wurde in dem Vakuumofen bei 90–100°C vervollständigt. Der desolvatisierte Feststoff wurde mit einer Ausbeute von 82% erhalten. Die Analyse durch XPRD, MIR und DSC bestätigte, dass die feste Form eine kristalline Struktur der Form L hatte.

Beispiel 13: Aufschluss eines Eplerenon-Ausgangsmaterials mit niedriger Reinheit mit einem Lösungsmittel zur Herstellung der Form H

A. Aufschluss mit Ethanol als Lösungsmittel

[0248] Eplerenon mit niedriger Reinheit (24,6 g; 64 Gew.-% auf dem Wege über HPLC) wurde mit 126 ml Ethanol 3A kombiniert. Die Aufschlämmung wurde zum Rückfluss erhitzt, und das Destillat wurde entfernt. Eine weitere Menge von 126 ml Ethanol 3A wurde gleichzeitig zugegeben, als 126 ml Lösungsmittel durch atmosphärische Destillation entfernt wurden. Nach Beendigung des Lösungsmittel-Turnovers wurde das Gemisch auf 25°C abgekühlt und eine Stunde lang gerührt. Der Feststoff wurde filtriert und mit Ethanol 3A gespült. Der Feststoff wurde an der Luft getrocknet, wodurch das Ethanolsolvat erhalten wurde. Das Solvat wurde weiterhin in einem Vakuumofen bei 90–100°C sechs Stunden lang getrocknet, wodurch 14,9 g Eplerenon der Form H erhalten wurden.

B. Aufschluss mit Methylethylketonsolvat als Lösungsmittel

[0249] Bei einem alternativen Aufschlussverfahren wurde 1 Gramm Eplerenon mit niedriger Reinheit (zu etwa 65% rein) in 4 ml Methylethylketon zwei Stunden lang aufgeschlossen. Nach zwei Stunden wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Nach dem Abkühlen wurde der Feststoff durch Vakuumfiltration gesammelt, und es wurde durch XPRD-Analyse festgestellt, dass es sich um das Methylethylketonsolvat handelte. Der Feststoff wurde 30 bis 60 Minuten lang bei 100°C getrocknet. Durch XPRD wurde festgestellt, dass die getrockneten Feststoffe die reine Form H waren.

Beispiel 14: Aufschluss von Eplerenon-Ausgangsmaterial mit hoher Reinheit mit einem Lösungsmittel zur Herstellung der Form L

A. Aufschluss mit Ethanol als Lösungsmittel:

[0250] Eplerenon mit hoher Reinheit (1 Gramm) wurde in 8 ml Ethanol ungefähr zwei Stunden lang aufgeschlossen. Dann wurde die Lösung auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, und die Feststoffe wurden durch Vakuumfiltration gesammelt. Die Analyse der Feststoffe durch XPRD unmittelbar nach der Filtrierung wiesen darauf hin, dass die Feststoffe ein Solvat (vermutlich das Ethanolsolvat) waren. Die Feststoffe wurden dann bei 100°C und atmosphärischem Druck 30 Minuten lang getrocknet. Der getrocknete Feststoff wurde durch

XPRD analysiert, und es wurde festgestellt, dass es sich hauptsächlich um die Form L handelte (es wurde keine Form H festgestellt).

B. Aufschluss mit Methylethylketonsolvat als Lösungsmittel:

[0251] Eplerenon mit hoher Reinheit (1 Gramm) wurde in 4 ml Methylethylketon zwei Stunden lang aufgeschlossen. Nach den zwei Stunden wurde die Lösung auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, und die Feststoffe wurden durch Valkuumfiltration gesammelt. Die Feststoffe wurden sofort durch XPRD analysiert, und es wurde festgestellt, dass es sich um ein Solvat von Eplerenon (vermutlich das Methylethylketonsolvat) handelt. Das Solvat wurde danach bei 100°C und Umgebungsdruck 30 bis 60 Minuten lang getrocknet. Die getrockneten Feststoffe wurden durch XPRD analysiert, und es wurde gefunden, dass es sich hauptsächlich um die Form L handelte, wobei keine Beugungspeaks für die Form H vorhanden waren.

Beispiel 15: Kristallisation der Form L direkt aus der Lösung

[0252] Verfahrensweise A: Eplerenon (2,5 g) wurde in Ethylacetat durch Erhitzen auf 75°C aufgelöst. Nach Auflösung des Eplerenons wurde die Lösung 30 Minuten lang bei 75°C gehalten um eine vollständige Auflösung zu gewährleisten: Dann wurde die Lösung mit 1°C/min auf 13°C abgekühlt. Nach Abkühlung auf 13°C wurde die Aufschlämmung zwei Stunden lang mit 750 UpM mit einem Kopfrührer gerührt. Die Kristalle wurden durch Vakuumfiltration gesammelt und eine Stunde lang in einem Vakuumofen bei 40°C getrocknet. Das XPRD-Bild und das DSC-Thermogramm waren für Eplerenon der Form L charakteristisch. Die thermische gravimetrische Analyse (TGA) des Feststoffs zeigte keinen Gewichtsverlust des Feststoffs bis zu einer Temperatur von 200°C an.

[0253] Verfahrensweise B: Bei einer alternativen Verfahrensweise wurden 2 g Eplerenon in 350 ml 15/85% Acetonitril/Wasser durch Erhitzen auf einer heißen Platte unter magnetischem Rühren aufgelöst. Nach Auflösung des Eplerenons wurde die Lösung auf Raumtemperatur über Nacht unter Rühren mit Magnetrührer abkühlen gelassen. Der resultierende Feststoff wurde durch Vakuumfiltration gesammelt. Die Kristalle waren doppelbrechend, und sie hatten einen dreieckigen, plattenähnlichen Kristallhabitus. Der Feststoff hatte XPRD- und DSC-Werte, die für die Form L des Eplerenons charakteristisch waren. Die TGA-Analyse zeigte keinen Gewichtsverlust bis zu 200°C an.

[0254] Verfahrensweise C: Bei einer alternativen Verfahrensweise wurden 640 mg Eplerenon in einen 50 ml-Kolben mit 20 ml Ethylbenzol eingegeben. Die resultierende Aufschlämmung wurde auf 116°C erhitzt, und sie wurde zu einer klaren Lösung. Die klare Lösung wurde im Verlauf von 30 Minuten auf 25°C abgekühlt. Die Keimbildung begann bei 84°C während der Abkühlungsperiode. Die resultierenden Feststoffe wurden von der Lösung abfiltriert und an der Luft getrocknet, wodurch 530 mg Feststoffe (Ausbeute 83%) erhalten wurden. Eine Heiß-Stufenmikroskopie und die XPRD-Analyse bestätigten, dass die Feststoffe aus Kristallen der Form L bestanden.

[0255] Verfahrensweise D: Bei einer alternativen Verfahrensweise wurden 1,55 g Eplerenon zu 2,0 ml Nitrobenzol gegeben, und das Gemisch wurde auf 200°C erhitzt. Die resultierende Aufschlämmung wurde über Nacht bei 200°C gerührt. Die Lösung wurde am folgenden Tag auf Raumtemperatur abkühlen gelassen (natürliche Luftkonvektion), und der Feststoff wurde isoliert. Durch XPRD-Analyse und durch Mikroskopie mit polarisiertem Licht wurde festgestellt, dass der Feststoff aus der Form L bestand.

[0256] Verfahrensweise E: Bei einer alternativen Verfahrensweise wurden 5,0 g Eplerenon (Reinheit größer als 99%) zu 82 g Methanol (104 ml) gegeben. Unter Rühren (210 UpM) wurde die Lösung auf 60°C erhitzt und bei dieser Temperatur 20 Minuten lang gehalten um eine vollständige Auflösung zu gewährleisten. Die Lösung wurde dann auf –5°C mit einer Geschwindigkeit von 0,16°C/Minute unter Rühren abgekühlt. Die Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und in einem Vakuumofen bei 40°C 20 Stunden lang getrocknet. Durch DSC- und XPRD-Analyse wurde festgestellt, dass die getrockneten Feststoffe aus der reinen Form L von Eplerenon bestanden.

[0257] Verfahrensweise F: Bei einer alternativen Verfahrensweise wurden 6,0 g Eplerenon (Ethanolsolvat, enthaltend 9% Ethanol und mit einer korrigierten Reinheit von 95,2%) zu 82 g Methanol (104 ml) gegeben. Unter Rühren (210 UpM) wurde die Lösung auf 60°C erhitzt und bei dieser Temperatur 20 Minuten lang gehalten um eine vollständige Auflösung zu gewährleisten. Die Lösung wurde dann auf 50°C mit einer Geschwindigkeit von 0,16°C/Minute abgekühlt und dann bei dieser Temperatur etwa 2,5 Stunden lang gehalten. Hierauf wurde die Lösung auf –5°C mit einer Geschwindigkeit von 0,13°C unter Rühren abgekühlt. Die Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und in einem Vakuumofen bei 40°C 16 Stunden lang getrocknet. Durch DSC- und XPRD-Analyse wurde festgestellt, dass die getrockneten Feststoffe aus der reinen Form L von Eplerenon bestanden.

Beispiel 16: Kristallisation der Form H direkt aus der Lösung

[0258] 150,5 mg des Diepoxids und 2,85 g Eplerenon wurden zu 1,5 ml Nitrobenzol gegeben. Das Gemisch wurde magnetisch mehrere Stunden lang bei 200°C gerührt. Die Aufschlämmung wurde dann auf Raumtemperatur durch natürliche Luftkonvektion abkühlen gelassen. Die Probe wurde getrocknet und durch Mikroskopie mit polarisiertem Licht und durch XPRD-Analyse analysiert. Die XPRD-Analyse zeigte an, dass die Probe aus einem Gemisch der Form H und der Form L bestand. Die Kristalle waren bei der mikroskopischen Analyse durchscheinend, was anzeigt, dass keine Desolvatisierung (und Umwandlung entweder zu der Form H oder zu der Form L) erfolgte.

Beispiel 17: Herstellung von amorphem Eplerenon durch Zerkleinern

[0259] Ungefähr die Hälfte eines Stahl-Wig-L-Bug-Behälters wurde mit etwa 60 g Eplerenon (Reinheit größer als 99,9%) gefüllt. Eine Stahlkugel und eine Kappe wurden auf den Probenbehälter plaziert, und es wurde 30 Sekunden lang durch das Wig-L-Bug-Gerät bewegt. Das Eplerenon wurde von der Oberfläche des Wig-L-Bug-Behälters abgekratzt, und der Behälter wurde weitere 30 Sekunden lang bewegt. Der resultierende Feststoff wurde durch XPRD- und DSC-Analyse analysiert, und es wurde festgestellt, dass es sich um ein Gemisch von amorphem Eplerenon und kristallinem Eplerenon der Form L handelte.

Beispiel 18: Herstellung von amorphem Eplerenon durch Lyophilisierung

[0260] Ungefähr 100 mg rohes Eplerenon wurden in einen Becher, enthaltend 400 ml Wasser, eingewogen. Die Lösung wurde 5 Minuten lang leicht erhitzt und dann unter Rühren weitere 5 Minuten lang mit Schall behandelt und erhitzt. Ungefähr 350 ml der Eplerenon-Lösung wurden in einen 1000 ml-Rundkolben, enthaltend 50 ml HPLC-Wasser, einfiltriert. Die Lösung wurde in einem Trockeneis/Aceton-Bad über einen Zeitraum von ein bis zwei Minuten flash-eingefroren. Der Kolben wurde an einen Labconco-Freezone-4,5-Gefriertrockner angefügt, und es wurde über Nacht getrocknet. Die Feststoffe in dem Kolben wurden in eine kleine braune Flasche transferriert. Es wurde mit einem Mikroskop unter Verwendung von polarisiertem Licht bei 10X, 1,25X optivar in Cargillöl (1,404) beobachtet. Es wurde beobachtet, dass es sich um mindestens 95% amorphes Eplerenon handelt. Die **Fig.** 21 und 22 zeigen das XPRD-Bild und das DSC-Thermogramm, erhalten aus dem amorphen Eplerenon. Der Peak, beobachtet bei 39 Grad Zwei-Theta in **Fig.** 21, ist dem Probenbehälter aus Aluminium zuzuschreiben.

II.

Beispiel 19: Zubereitungen aus Eplerenon-Polymorphen

[0261] Tabletten, enthaltend 25 mg-, 50 mg-, 100 mg- und 200 mg-Dosierungen von Eplerenon der Form L, wurden hergestellt. Sie hatten die folgende Zusammensetzung:

Bestandteil	Gew.-% der Tablette
Form L-Eplerenon	29,41
Form H-Eplerenon	nicht festgestellt
Lactosemonohydrat (#310, NF)	42,00
Mikrokristalline Cellulose (NF, Avicel PH101)	18,09
Croscarmellose-Natrium NF, (Ac-Di-Sol)	5,00
Hydroxypropylmethylcellulose (#2910, USP, Pharmacoat 603)	3,00
Natriumlaurylsulfat (NF)	1,00
Talk (USP)	1,00
Magnesiumstearat (NF)	0,5
Gesamtmenge	100,00

Beispiel 20: Zubereitungen aus Eplerenon-Polymorphen

[0262] Kapseln (Kapseln aus harter Gelatine, #0) wurden hergestellt, die eine 100 mg-Dosis von Eplerenon

enthielten. Sie hatten die folgende Zusammensetzung:

Bestandteil	Menge (mg)
Form L-Eplerenon	90,0
Form H-Eplerenon	10,0
Lactose, wasserhaltig, NF	231,4
Mikrokristalline Cellulose, NF	45,4
Talk (USP)	10,0
Croscarmellose-Natrium, NF	8,0
Natriumlaurylsulfat, NF	2,0
Kolloidales Siliciumdioxid, NF	2,0
Magnesiumstearat, NF	1,2
Gesamtfüllgewicht der Kapsel	400,0

Beispiel 21: Zubereitungen aus Eplerenon-Polymorphen

[0263] Kapseln (Kapseln aus harter Gelatine, Größe #0) wurden hergestellt, die eine 200 mg-Dosis von Eplerenon enthielten. Sie hatten die folgende Zusammensetzung:

Bestandteil	Menge (mg)
Form L-Eplerenon	190,0
Form H-Eplerenon	10,0
Lactose, wasserhaltig, NF	147,8
Mikrokristalline Cellulose, NF	29,0
Talk (USP)	10,0
Croscarmellose-Natrium, NF	8,0
Natriumlaurylsulfat, NF	2,0
Kolloidales Siliciumdioxid, NF	2,0
Magnesiumstearat, NF	1,2
Gesamtfüllgewicht der Kapsel	400,0

Beispiel 22: Herstellung von gemahlenem Eplerenon

[0264] Getrocknetes Methylethylketonsolvat wird als erstes von Klumpen befreit, indem das Solvat durch ein Sieb mit 20 Mesh auf einem Fitzmill-Gerät geleitet wird. Der von Klumpen befreite Feststoff wird dann unter Verwendung einer Alpine-Hiosakawa-Stud-Disk Stift-Mühle, arbeitend bei Kühlung mit flüssigem Stickstoff und mit einer Beschickungsgeschwindigkeit von 250 Kilogramm/Stunde stiftvermahlen. Das Stiftvermahlen liefert vermahlenes Eplerenon mit einer Größe D_{90} von ungefähr 65–100 Mikrometer.

[0265] Die folgenden Beispiele veranschaulichen Aspekte der vorliegenden Erfindung, sollten jedoch nicht als Einschränkungen aufgefasst werden. Die experimentellen Verfahrensweisen, die zum Erhalt der angegebenen Werte angewendet wurden, werden untenstehend genauer beschrieben. Die Symbole und Konventionen, die in diesen Beispielen verwendet werden, stehen mit denjenigen Im Einklang, die in der derzeitigen pharmakologischen Literatur verwendet werden. Wenn nichts anderes angegeben ist, dann gilt folgendes: (i) alle in den Beispielen angegebenen Prozentangaben sind Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht des Präparats bzw. der Zusammensetzung, (ii) im Falle von Kapseln ist das gesamte Gewicht der Zusammensetzung bzw. des Präparats das gesamte Füllgewicht der Kapsel, und es schließt das Gewicht der tatsächlich verwendeten Kapsel nicht ein, und (iii) beschichtete Tabletten sind mit einem herkömmlichen Beschichtungsmaierial, wie Padry White YS-1-18027A, beschichtet, und der Gewichtsanteil des Überzugs beträgt etwa 3% des Gesamtgewichts der beschichteten Tablette.

Beispiel 23: Tablette mit sofortiger Freisetzung mit einer Dosis von 25 mg

[0266] Eine Tablette mit sofortiger Freisetzung mit einer Dosis von 25 mg wurde hergestellt (Tablettendurchmesser 7/32"), die die folgende Zusammensetzung hatte:

TABELLE 8

Bestandteil	Gewichts-% der Tablette	Menge (mg)
Eplerenon	29,41	25,00
Lactosemonohydrat (#310, NF)	42,00	35,70
Mikrokristalline Cellulose (NF, Avicel PH101)	18,09 (7,50% intragranulär plus 10,59% extragranulär	15,38
Croscarmellose-Natrium (NF, Ac-Di-Sol)	5,00	4,25
Hydroxypropylmethylcellulose (#2910, USP, Pharmacoat 603)	3,00	2,55
Natriumlaurylsulfat (NF)	1,00	0,85
Talk (USP)	1,00	0,85
Magnesiumstearat (NF)	0,50	0,42
Gesamtmenge	100	85
Opadry White YS-1-18027A	3,00	2,55

Beispiel 24: Tablette mit sofortiger Freisetzung mit einer Dosis von 50 mg

[0267] Eine Tablette mit sofortiger Freisetzung mit einer Dosis von 50 mg wurde hergestellt (Tablettendurchmesser 9/32"), die die folgende Zusammensetzung hatte:

TABELLE 9

Bestandteil	Gewichts-% der Tablette	Menge (mg)
Eplerenon	29,41	50,00
Lactosemonohydrat (#310, NF)	42,00	71,40
Mikrokristalline Cellulose (NF, Avicel PH101)	18,09 (7,50% intragranulär plus 10,59% extragranulär	30,75
Croscarmellose-Natrium (NF, Ac-Di-Sol)	5,00	8,50
Hydroxypropylmethylcellulose (#2910, USP, Pharmacoat 603)	3,00	5,10
Natriumlaurylsulfat (NF)	1,00	1,70
Talk (USP)	1,00	1,70
Magnesiumstearat (NF)	0,50	0,85
Gesamtmenge	100	170
Opadry White YS-1-18027A	3,00	5,10

Beispiel 25: Tablette mit sofortiger Freisetzung mit einer Dosis von 100 mg

[0268] Eine Tablettenzubereitung mit sofortiger Freisetzung und einer Dosis von 100 mg wurde hergestellt (Tablettendurchmesser 12/32"), die die folgende Zusammensetzung hatte:

TABELLE 9A

Bestandteil	Gewichts-% der Tablette	Menge (mg)
Eplerenon	29,41	100,00
Lactosemonohydrat (#310, NF)	42,00	142,80
Mikrokristalline Cellulose (NF, Avicel PH101)	18,09 (7,50% intragranulär plus 10,59% extragranulär	61,50
Croscarmellose-Natrium (NF, Ac-Di-Sol)	5,00	17,00
Hydroxypropylmethylcellulose (#2910, USP, Pharmacoat 603)	3,00	10,20
Natriumlaurylsulfat (NF)	1,00	3,40
Talk (USP)	1,00	3,40
Magnesiumstearat (NF)	0,50	1,70
Gesamtmenge	100	340
Opadry White YS-1-18027A	3,00	10,20

Beispiel 26: Kapsel mit sofortiger Freisetzung mit einer Dosis von 10 mg

[0269] Eine Kapselzubereitung mit sofortiger Freisetzung mit einer Dosis von 10 mg wurde hergestellt, die die folgende Zusammensetzung hatte:

TABELLE 10

Bestandteil	Menge (mg)	typische Chargen-menge (kg)
Eplerenon	10,0	1,00
Lactose, wasserhaltig, NF	306,8	30,68
Mikrokristalline Cellulose, NF	60,0	6,00
Talk (USP)	10,0	1,00
Croscarmelloses Natrium, NF	8,0	0,80
Natriumlaurylsulfat, NF	2,0	0,20
Kolloidales Siliciumdioxid, NF	2,0	0,20
Magnesiumstearat (NF)	1,2	0,12
Gesamtfüllgewicht der Kapsel	400,0	40,00
Hartgelatinkapsel, Größe #0, weiß-trüb	1 Kapsel	100.000 Kapseln

Beispiel 27: Kapsel mit sofortiger Freisetzung mit einer Dosis von 25 mg

[0270] Eine Kapselzubereitung mit sofortiger Freisetzung mit einer Dosis von 25 mg wurde hergestellt, die die

folgende Zusammensetzung hatte:

TABELLE 11

Bestandteil	**Menge (mg)**	**typische Chargen-menge (kg)**
Eplerenon	25,0	2,50
Lactose, wasserhaltig, NF	294,1	29,41
Mikrokristalline Cellulose, NF	57,7	5,77
Talk (USP)	10,0	1,00
Croscarmellose-Natrium, NF	8,0	0,80
Natriumlaurylsulfat, NF	2,0	0,20
Kolloidales Siliciumdioxid, NF	2,0	0,20
Magnesiumstearat (NF)	1,2	0,12
Gesamtfüllgewicht der Kapsel	400,0	40,00
Hartgelatinkapsel, Größe #0, weiß-trüb	1 Kapsel	100.000 Kapseln

Beispiel 28: Kapsel mit sofortiger Freisetzung mit einer Dosis von 50 mg

[0271] Eine Kapselzubereitung mit sofortiger Freisetzung mit einer Dosis von 50 mg wurde hergestellt, die die folgende Zusammensetzung hatte:

TABELLE 12

Bestandteil	**Menge (mg)**	**repräsentative Chargenmenge (kg)**
Eplerenon	50,0	5,00
Lactose, wasserhaltig, NF	273,2	27,32
Mikrokristalline Cellulose, NF	53,6	5,36
Talk (USP)	10,0	1,00
Croscarmellose-Natrium, NF	8,0	0,80
Natriumlaurylsulfat, NF	2,0	0,20
Kolloidales Siliciumdioxid, NF	2,0	0,20
Magnesiumstearat (NF)	1,2	0,12
Gesamtfüllgewicht der Kapsel	400,0	40,00
Hartgelatinkapsel, Größe #0, weiß-trüb	1 Kapsel	100.000 Kapseln

Beispiel 29: Kapsel mit sofortiger Freisetzung mit einer Dosis von 100 mg

[0272] Eine Kapselzubereitung mit sofortiger Freisetzung mit einer Dosis von 100 mg wurde hergestellt, die die folgende Zusammensetzung hatte:

TABELLE 13

Bestandteil	Menge (mg)	repräsentative Chargenmenge (kg)
Eplerenon	100,0	10,00
Lactose, wasserhaltig, NF	231,4	23,14
Mikrokristalline Cellulose, NF	45,4	4,54
Talk (USP)	10,0	1,00
Croscarmellose-Natrium, NF	8,0	0,80
Natriumlaurylsulfat, NF	2,0	0,20
Kolloidales Siliciumdioxid, NF	2,0	0,20
Magnesiumstearat (NF)	1,2	0,12
Gesamtfüllgewicht der Kapsel	400,0	40,00
Hartgelatinkapsel, Größe #0, weiß-trüb	1 Kapsel	100.000 Kapseln

Beispiel 30: Kapsel mit sofortiger Freisetzung mit einer Dosis von 200 mg

[0273] Eine Kapselzubereitung mit sofortiger Freisetzung mit einer Dosis von 200 mg wurde hergestellt, die die folgende Zusammensetzung hatte:

TABELLE 14

Bestandteil	Menge (mg)	typische Chargen-menge (kg)
Eplerenon	200,0	20,00
Lactose, wasserhaltig, NF	147,8	14,78
Mikrokristalline Cellulose, NF	29,0	2,90
Talk (USP)	10,0	1,00
Croscarmellose-Natrium, NF	8,0	0,80
Natriumlaurylsulfat, NF	2,0	0,20
Kolloidales Siliciumdioxid, NF	2,0	0,20
Magnesiumstearat (NF)	1,2	0,12
Gesamtfüllgewicht der Kapsel	400,0	40,00
Hartgelatinkapsel, Größe #0, weiß-trüb	1 Kapsel	100.000 Kapseln

Biologische Beurteilung I

[0274] Eine Kombinationstherapie mit ACE-Inhibitor, Eplerenon und Furosemid bei Menschen, wurde, wie in den folgenden klinischen Versuchen beschrieben, beurteilt.

MATERIALIEN UND VERFAHREN

Aufbau der Untersuchung

[0275] Dieses war ein statistischer Versuch mit Doppel-Blindproben, der multizentrisch ausgerichtet war und parallele Gruppen mit Placeboverabreichung und Verabreichung von aktivem Arzneimittel umfasste, wobei vier verschiedene tägliche Dosen an Eplerenon im Vergleich zu Placebo beurteilt wurden. Eine 25 mg-Dosis an Spironolacton, die einmal pro Tag verabreicht wurde, diente als aktive Kontrolle. Der Doppel-Blind-Behandlungszeitraum war 12 Wochen in Folge. Die Untersuchung ist in **Fig.** 23 als Diagramm dargestellt.

Untersuchungsgruppen

Personenaufnahme

[0276] Insgesamt 321 Personen wurden statistisch für den Doppel-Blind-Behandlungszeitraum eingeteilt (bzw. randomisiert). Diese Probengröße lieferte eine 90%ige Leistung bei einem zweiseitigen 5% Signifikanzlevel um eine mittlere Differenz von 7 nmol/Tag bei Urinaldosteron nachzuweisen.

Kriterien für die Aufnahme zum Versuch

[0277] Um sich für die Aufnahme in diese Untersuchung zu qualifizieren, erfüllten die Kandidaten die folgenden Kriterien:

1. Der Patient muss ein Mann oder eine Frau mit einem Alter von ≥ 18 Jahren sein. Weibliche Patienten waren postmenopausal, durch Operation steril oder verwendeten wirksame Kontrazeptiva des Barriere-Typs.
2. Der Patient hatte alle folgenden Beweise für Herzinsuffizienz (heart failure): 1) Ejektionsfraktion ≤ 40% (basierend auf Kontrastventrikulographie, Radionukleotidscanning oder Echokardiographie) innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis der Untersuchungsmedikation; 2) eine NYHA-Geschichte, Funktionsklassifizierung III oder IV, innerhalb der letzten 6 Monate vor Beteiligung an der Untersuchung; und 3) eine NYHA-Funktionsklassifizierung von II– IV zur Zeit der Beteiligung an der Untersuchung.
3. Der Patient erhielt zum Zeitpunkt der Untersuchung die folgende Therapie und setzte diese fort: a) ein Schleifen-Diuretikum, für das die Dosis zwei Wochen vor der ersten Dosis der Untersuchungsmedikation unverändert war; und b) einen ACE-Inhibitor, für den die Dosis während des letzten Monats vor der ersten Dosis der Untersuchungsmedikation unverändert war.
4. Wenn der Patient eine Digitalis-Therapie machte, so war die Therapie während der letzten drei Monate vor Beteiligung an der Untersuchung begonnen worden, und die Dosis war während einen Monats vor der ersten Dosis der Untersuchungsmedikation unverändert.
5. Das Serum-Kalium des Patienten war < 5 mÄq/l.
6. Der Patient hat im Sitzen einen systolischen BP (Blutdruck) ≥ 90 mmHg.
7. Der Patient hat vor den Diagnoseverfahren und vor Verabreichung der ersten Dosis der Untersuchungsmedikation eine schriftliche Einwilliung vorgelegt.

Kriterien zum Ausschluss

[0278] Ein Kandidat wurde aus der Untersuchung ausgeschlossen, wenn er/sie eines der nachfolgend aufgelisteten Kriterien erfüllte:

1. Gebärfähige Frauen, die keine Kontrazeption anwendeten oder orale Kontrazeptiva oder Depot (hormonale)-Kontrazeptiva anwendeten.
2. Der Patient hatte eine akute, lebensbedrohende Krankheit (einschließlich Patienten mit einem automatischen, implantierbaren Herzschrittmacher/Defibrillator) oder hat eine primäre Leberinsuffizienz.
3. Der Patient hat ein transplantiertes Herz oder erwartete eine Herztransplantation.
4. Der Patient hatte eine hämodynamisch signifikante Klappenerkrankung. Der Patient mit einer operativ korrigierten Klappenerkrankung war teilnahmeberechtigt.
5. Der Patient hatte einen Myokardinfarkt oder hatte sich einer Herzangioplastie oder einer Bypass-Operation innerhalb der letzten drei Monate vor der ersten Dosis der Untersuchungsmedikation unterzogen.
6. Der Patient hatte instabile Angina.
7. Der Patient hatten. einen systolischen BP (Blutdruck) > 160 mmHg oder einen diastolischen BP > 95 mmHg, gemessen in sitzender Position.
8. Der Patient hatte eine intrinsische Nierenkrankheit (definiert als Serum-Kreatinin-Konzentration > 180 Fmol/l oder > 2,0 mg/dl).

9. Der Patient hatte unkontrollierten Diabetes, definiert als Fasten-Blutzucker > 200 mg/l, Insulin-abhängigen Diabetes oder eine andere nichtkontrollierte endokrine Krankheit.
10. Der Patient hatte eine aktive Malignität eines beliebigen Typs oder eine Malignitätsgeschichte. (Patienten mit einer Geschichte eines Basalzellen-Karzinoms, das operativ entfernt worden war, waren akzeptabel. Patienten mit einer Geschichte anderer Malignitäten, die chirurgische entfernt worden waren oder in anderer Weise zur Heilung behandelt worden waren und keinen Beweis für ein Wiederauftreten in den letzten 5 Jahren vor Beteiligung an der Untersuchung zeigten, waren ebenfalls akzeptabel).
11. Die Leberenzym-Messungen des Patienten (SGOT, SGPT, GTT) waren > 1,5 × der Obergrenze des Normalwerts.
12. Der Patient hatte andere klinisch signifikante Abnormalitäten bezüglich der Hämatologie oder der Biochemiewerte.
13. Der Patient erhielt ein Kalium-Supplement oder ein Antiarrhythmikum (ausgenommen Amiodaron). Arzneimittel wurden mindestens 5 Halbwertszeiten vor der Basisuntersuchung abgesetzt, und Kalium-Supplements wurden mindestens 48 Stunden vor der Basisuntersuchung abgesetzt.
14. Der Patient hatte ein Kalium-aussparendes Diuretikum innerhalb des letzten Monats vor der ersten Dosis der Untersuchungsmedikation erhalten.
15. Der Patient nahm zur Zeit der Beteiligung an der Untersuchung regelmäßig eines der folgenden Arzneimittel: a) nichtsteroidale anti-inflammatorische Arzneimittel (einschließlich Aspirin > 300 mg/Tag), b) Steroide, c) Dopamin-Agonisten oder -Antagonisten, d) Heparin, oder e) Insulin.
16. Der Patient erhielt während der letzten 30 Tage vor der ersten Dosis der Untersuchungsmedikation irgendeine Untersuchungsmedikation oder es ist geplant, dass er während des Verlaufs dieser Untersuchung ein anderes Untersuchungsarzneimittel als die Untersuchungsmedikation erhält.
17. Der Patient hatte eine bekannte Hypersensibilität gegen Eplerenon, Spironolacton oder verwandte Verbindungen.
18. Der Patient war bereits früher zu dieser Untersuchung zugelassen worden.

Randomisierungsverfahren

[0279] Patienten wurden zur Beteiligung nach einem durch Computer aufgestellten Randomisierungsplan, erstellt bei Searle, vor Beginn der Untersuchung eingeteilt und erhielten einen 12-Wochen-Dosierungsplan mit Eplerenon 25 mg einmal/Tag, 25 mg BID, 50 mg einmal/Tag, 100 mg einmal/Tag, 25 mg Spironolacton einmal/Tag oder Placebo. Die Randomisierung war für alle Gruppen 1 : 1. Patienten wurden bei der Basisuntersuchung Untersuchungsnummern zugeteilt.

Beschreibung der klinischen Vorräte

[0280] Arzneimittelvorräte für die Untersuchung wurden von Searle bereitgestellt und bestanden aus folgenden:
– Kapseln, die Eplerenon in Dosen von 25 mg, 50 mg, 100 mg oder 200 mg enthielten und alle ein identisches Aussehen hatten.
– Placebo-Kapseln, die im Aussehen identisch mit den Eplerenon-Kapseln waren;
– Tabletten, die Spironolacton in einer Dosis von 25 mg enthielten;
– Placebo-Tabletten, die im Aussehnen mit Spironolacton-Tabletten identisch waren.

[0281] Eine neue Untersuchungsmedikation wurde bei der Basisuntersuchung, bei den Untersuchungen in Woche 2, 4 und 8 verteilt.

Arzneimittelverabreichung

[0282] Eine Untersuchungsmedikation wurde ohne Beachtung der Essenszeiten eingenommen. Die Morgendosis wurde zwischen 6:00 und 10:00 am Morgen nach dem Aufstehen eingenommen, die Abenddosis wurde 12 Stunden später eingenommen.
[0283] Die Patienten wurden instruiert, über alle Dosierungszeiträume eine Kapsel aus Flasche 1 und eine Tablette aus Flasche 2 am Morgen nach dem Aufstehen zu nehmen und eine Kapsel aus Flasche 3 zwölf Stunden später am Abend einzunehmen. Wenn eine Dosis vergessen wurde, erhielt der Patient am nächsten Tag keine doppelte Dosis. Allerdings konnte eine vergessene Dosis vor Ablauf des Tages genommen werden, wenn mindestens ein Acht-Stunden-Intervall zwischen den zwei Tagesdosen lag. An einem Tag wurden nur zwei Dosen, eine morgens und eine abends, genommen. Die Patienten wurden ermuntert, die Untersuchungsmedikation jeden Tag zu denselben Zeiten einzunehmen.

UNTERSUCHUNGSPLAN

Vorbehandlungszeitraum

Screening-Untersuchung

[0284] Es wurde eine schriftliche Einverständniserklärung vor Beginn der mit der Untersuchung in Verbindung stehenden Verfahren erhalten.

– Die medizinische Geschichte wurde nicht mehr als zwei Wochen vor Beginn der Doppelt-Blind-Behandlung aufgenommen. Die medizinische Geschichte umfasste spezifische Fragen um eine Grundidentifizierung einer zugrundeliegenden Herzerkrankung, die zum CHF-Syndrom führt, zu ermöglichen und um Dauer und klinschen Verlauf von CHF vor Zulassung zum Versuch zu identifizieren.
– Während dieses Vorbehandlungszeitraums wurde auch eine physische Untersuchung durchgeführt.
– Körpergewicht und Vitalfunktionen, einschließlich Herzfrequenz und Blutdruck mit Manschette (Sphygmomanometer) im Sitzen.
– Ejektionsfraktions (EF)-Messung, die innerhalb von sechs Monaten vor der Untersuchung durchgeführt worden war, war annehmbar. Wenn keine EF-Messung aus den letzten sechs Monaten verfügbar war, wurde sie zur Bestätigung einer EF ≤ 40% durchgeführt.
– Es wurde eine NYHA-Funktionsklassifizierung bestimmt.
– ECG (12-Ableitungen) wurde immer nach Abschluss der Messungen von Blutdruck und Herzfrequenz und Temperatur durchgeführt.

[0285] Die Aufnahme-/Ausschluss-Kriterien wurden überprüft und verwendet um die mögliche Eignung jedes Patienten für die Untersuchung festzustellen.

Klinische Labortests

[0286] Für die folgende Analyse wurden klinische Labortests nüchtern durchgeführt (Blut und Urin):

Hämatologie

Leukozytenzahl mit Differential	Thrombozytenzahl
Erythrozytenzahl (RBC)	Hämatokrit
Hämoglobin	

Biochemie

Natrium	Gesamt-Bilirubin/direkt und indirekt
Calcium	Harnsäure
Chlorid	Glucose
Kalzium	Alkalische Phosphatase
Magnesium	Glutamyltransferase (GGT)
Phosphat (anorganisch)	SGOT (AST)
Harnstoff (BUN)	SGPT (ALT)
Kreatinin	LDH
Gesamt-Protein	Kreatinkinase (CK)
Albumin	Cholesterin
	Triglyceride

Urinanalyse

pH	Glucose
Spezifisches Gewicht	Ketone
Protein	Blut

Verfahren und Beobachtungen

NYHA-Funktionsklassifizierung

[0287] Die aktuelle NYHA-Funktionsklassifizierung des Patienten wurde bei ausgewählten Untersuchungen

während der Studien bestimmt. Bei der Beurteilung der Funktionsklasse des Patienten wurde wie folgt vorgegangen:
Klasse I: Keine Symptome bei normaler physischer Aktivität
Klasse II: Symptome bei normaler physischer Aktivität, nicht aber im Ruhezustand
Klasse III: Symptome bei geringerer als normaler physischer Aktivität, nicht aber im Ruhezustand
Klasse IV: Symptome im Ruhezustand vorhanden.

Natriumretentions-Score

[0288] Zur Bestimmung des aktuellen Natriumretentions-Scores für jeden Patienten wurde ein Bewertungssystem verwendet. Das Bewertungssystem ist in Tabelle 15 angegeben.

Tabelle 15: Bewertungssystem für die Natriumretention

Parameter	Note	Beurteilung
Atemgeräusche	0 1 2 3	nicht vorhanden in weniger als 1/3 der Lungen in weniger als 2/3 der Lungen in allen Lungenfluiden
Peripheres, dellenbildendes Ödem	0 1 2 3 4	nicht vorhanden Spur begrenzt auf Fußknöchel nicht begrenzt auf Fußknöchel Anasarca
Gewichtsänderung	-1 0 1	Verringert Unverändert Erhöht
Hepatomegalie	0 1	Nicht vorhahanden vorhanden
S3 Gallop	0 1	Nicht vorhahanden vorhanden
Erhöhter Druck in der Jugularvene (JVP)	0 1	Nicht vorhahanden vorhanden

[0289] Die Summe aller Noten war der Natriumretentions-Score des Patienten. Der Bereich des möglichen Score ist –1 bis 11.

Urinsammlung

[0290] Zwei Tage vor den Untersuchungen am Tag 0, der Woche 12 und der Woche 16 wurde mit der Sammlung des 24-Stunden-Urins begonnen. Das Urinvolumen und die Dauer der Sammlung wurden gemessen, und die Proben wurden auf folgendes analysiert:

1. Natrium
2. Kalium
3. Aldosteron

[0291] Anschließend wurden die 24-Stunden-Natriumausscheidungsrate und das Natrium/Kalium-Verhältnis bestimmt.

Plasma-Renin, natriuretisches Atriumpeptid und natriumuretisches Gehirnpeptid

[0292] Am Morgen nach einem Fasten über Nacht, aber vor Einnahme einer Medikation, wurden Blutproben entnommen. Der Patient war vor der Entnahme 30 Minuten lang in Rückenlage. Die Proben wurden zur Bestimmung von aktivem Renin und Gesamt-Renin, der Spiegel an N-terminalem ANP und BNP analysiert.

Konkurrierende Medikation

[0293] Die Verwendung irgendeiner anderen Medikation als der Arzneimittel, die für diese Untersuchung notwendig waren, wurde während des Behandlungszeitraumes möglichst vermieden. Die folgenden Arzneimittel waren spezifisch ausgeschlossen:

1. Kalium-begrenzende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren)
2. Nicht-steroidale anti-inflammatorische Arzneimittel (einschließlich chronische Aspirin-Einnahme von über 300 mg/Tag)
3. Steroide
4. Antiarrhythmika (außer Amioderon)
5. Dopamin-Agonisten oder -Antagonisten
6. Heparin
7. Insulin.

[0294] Kalium-Supplements wurden ausgeschlossen, könnten aber nach Ermessen der Forscher während der Untersuchung als Rettungstherapie, insbesondere im Fall von Hypokalämie < 3,5 mÄq/l, verwendet werden. Digitalis, Nitrate, Calcium und Betablocker waren als begleitende Medikationen akzeptabel. Änderungen bei der laufenden Therapie mit ACE-Inhibitor, Schleifen-Diuretikum oder Digitalis waren erlaubt, wenn sie für notwendig erachtet wurden. Bei einer Blutdruckabnahme, die eine Einstellung der Medikation erforderte, war es empfehlenswert, zuerst die Dosis des Diuretikums oder zweitens des ACE-Inhibitors zu verringern, ohne dass die Dosierung der Untersuchungsmedikation unterbrochen wurde.

BEURTEILUNG DER RESULTATE

Analyse der Personengruppen

[0295] Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Untersuchungsarzneimittel nahmen, wurden in die zu behandelnde Gruppe aufgenommen. Eine zu beurteilende Gruppe bestand aus statistisch ausgewählten Patienten, die allen folgenden Kriterien genügten:

1. Sie zeigten das Auftreten symptomatischer Herzinsuffizienz zur Zeit der Beteiligung, das definiert war als:
a. Ejektionsfraktion #40% (basierend auf Kontrastventrikulographie, Radionukleotidscan oder Echokardiographie) in den letzten sechs Monaten vor der ersten Dosis der Untersuchungsmedikation
b. NYHA-Funktionsklasse III oder IV innerhalb der letzten sechs Monate vor der ersten Dosis Untersuchungsmedikation, und
c. NYHA-Funktionsklasse II–IV zur Zeit der Beteiligung an der Untersuchung.
2. Fortgesetzte Aufnahme eines ACE-Inhibitors und eines Schleifen-Diuretikums, für welche die Dosen während des letzten Monats vor der ersten Dosis der Untersuchungsmedikation unverändert waren. Wenn zu Beginn der Untersuchung Digitalis genommen wurde, musste diese Therapie mindestens drei Monate vor Beteiligung begonnen haben und die Dosis musste mindestens einen Monat vor der ersten Dosis der Untersuchungsmedikation unverändert geblieben sein.
3. Sie durften nicht aufweisen:
a. Eine hämodynamisch signifikante und nicht korrigierte Klappenkrankheit zu Beginn
b. Einen Myokardinfarkt in den letzten drei Monaten vor der ersten Dosis der Untersuchungsmedikation
c. Instabile Angina nach Eintritt in die Untersuchung.
4. Sie hatten weder vor Beginn des Versuchs, noch einen Monat vor der ersten Dosis der Untersuchungsmedikation ein Kalium-aussparendes Diuretikum erhalten.
5. Sie hatten weder zur Zeit der Beteiligung an der Untersuchung, noch während des Beobachtungszeitraums eines der folgenden erhalten:
a. Chronische Verwendung von nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Arzneimitteln (einschließlich chronischer Aspirinverwendung mit einer Dosis > 300 mg/Tag). Chronisch ist definiert als Verwendung über mehr als drei aufeinanderfolgende Tage.
b. Steroide
c. Dopamin-Agonisten oder -Antagonisten d. Insulin
e. Heparin
f. Antiarrhythmika (außer Amiodaron)
6. Sie hatten die kardialen Beurteilungen der Vorstudie innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Untersuchungsmedikation.
7. Nahmen mindestens 80% der vorgeschriebenen Dosen der Untersuchungsmedikation für den beobachteten Zeitraum ein.

Beurteilung der Wirksamkeit

[0296] Maße für die klinische Wirksamkeit in dieser Untersuchung sind die NYHA-Funktionsklassifikationen und der Natriumretentions-Score bei der Basisuntersuchung und nach 12 Wochen Behandlung. Die Behandlungsgruppen werden hinsichtlich der Zahl von Patienten, die eine Verbesserung zeigten, keine Verändung zeigten oder eine Verschlechterung zeigten und bezüglich jeder Variablen ab dem Basiswert bis Woche 12 verglichen. Für die NYHA-Funktionsklassifizierung wird eine Verbesserung bei der Herzerkrankung als eine Verringerung um mindestens eine Funktionsklasse definiert sein, und eine Verschlechterung wird als Erhöhung um mindestens eine Funktionsklasse definiert sein. Entsprechend wird eine Verbesserung (Verschlechterung) beim Natriumretentions-Score als Reduktion (Erhöhung) des kumulativen Scores definiert sein. Für jede Variable wird der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, gegliedert durch den Mittelwert, verwendet um Differenzen unter den Behandlungsgruppen zu bewerten. Darüber hinaus werden gegliederte CMH-Tests verwendet um jede aktive Behandlung mit Placebo zu vergleichen und um jede Eplerenon-Dosis mit Spironolacton zu vergleichen.

[0297] Kruskall-Wallis-Tests wurden verwendet um Behandlungsgruppen bezüglich Veränderungen an der Basislinie bei jeder Untersuchung für Vitalfunktionen (Blutdruck, Herzfrequenz und Gewicht), Harn-Natrium-Sekretionsrate, Urin-Na/K-Verhältnis, 24-Stunden-Urin-Aldosteron, Plasma-ANP, -BNP, Plasma-Renin und Serum-Magnesium zu vergleichen. Die Dosisreaktion wurde unter Verwendung der Spearman-Bewertungskorrelation untersucht. Jede aktive Behandlung wurde mit der Placebo-Behandlung verglichen und jede Eplerenon-Dosis wurde unter Verwendung des Wilcoxon-Bewertungssummentest verglichen.

RESULTATE

Rekrutierung

[0298] Dreihunderteinundzwanzig Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz, NYHA, Klasse II–IV, wurden rekrutiert.

Charakteristika der Patienten

[0299] In **Fig.** 24 sind Vitalfunktionen und Herzstatus an der Basislinie demographisch zusammengefasst.

[0300] Die Patienten hatten ein durchschnittliches Alter von 61 Jahren, und etwa 80% waren männlich. An der Basislinie hatten etwa 97% der Patienten NYHA, Klasse II–III. Bezüglich des Natriumretentions-Scores war für keine der Gruppen nach 12 Wochen Behandlung eine statistisch signifikante Veränderung zu erkennen. Nach 12 Wochen Behandlung gab es für keine der Gruppen eine signifikante Veränderung in der NYHA-Klasse.

Patiententherapie

[0301] Die gleichzeitigen Medikationen, die vom Patienten in dieser Untersuchung genommen wurden, sind in **Fig.** 25 dargestellt. Fünfundsiebzig Prozent der Patienten nahmen Captopril, Enalapril oder Lisinopril. Die restlichen fünfundzwanzig Prozent nahmen einen einer Vielzahl anderer ACE-Inhibitoren. Fünfundachzig Prozent nahmen das Schleifen-Diuretikum Furasemid. Fünfundfünfzig Prozent nahmen Digitalis.

Änderungen der Lebensfunktionen (bzw. Vitalfunktionen)

[0302] Nach 12 Wochen Behandlung wurden bei keiner Gruppe Veränderungen beim Körpergewicht oder Blutdruck (siehe **Fig.** 26) beobachtet.

Harn-Aldosteron (siehe **Fig.** 27)

[0303] Harn-Aldosteron wurde bei der Basisuntersuchung und bei der Untersuchung nach 12 Wochen bestimmt. Die Harn-Aldosteron-Ausscheidung zeigte bei allen Behandlungsgruppen eine mittlere Erhöhung von der Basislinie, obgleich Werte für die, die 25 mg Eplerenon QD erhielten, keine statistische Signifikanz erreichten ($P > 0,05$). Größere Erhöhungen wurden bei Eplerenon-Dosen von 50 mg und 100 mg beobachtet.

Plasma-Renin-Aktivität (siehe **Fig.** 28)

[0304] Die Plasma-Renin-Aktivität (PRA) wurde sowohl durch die Eplerenon-, als auch die Spironolacton-Therapie deutlich erhöht. Die erhöhte PRA stand in Korrelation mit der erhöhten Aldosteronausscheidung,

was einer Aktivierung des Renin-Angiotensin, Aldosteronsystems als Reaktion auf die Behandlung mit dem Arzneimittel anzeigt.

N-terminales natriuretisches A-triales Peptid (ANP) und natriuretisches Gehirnpeptid (BNP)(siehe **Fig.** 29 und 30)

[0305] Nach 12 Wochen Behandlung zeigten alle Gruppen eine nichtsignifikante Reduzierung bei den ANP-Level.
[0306] Die Reduktion von BNP war für Eplerenon bei 25 mg und 100 mg sehr deutlich (siehe **Fig.** 29). Für Patienten mit hohen Basis-BNP-Level war die Reduzierung sogar noch größer (siehe **Fig.** 30). ANP und BNP sind gegenregulatorische Hormone, die bei Herzinsuffizienz unreguliert sind, um einer Vasokonstriktion und Flüssigkeitsretention, die durch andere Hormone induziert ist, entgegenzuwirken. Blutlevel an ANP und BNP sind Anzeichen für Herzinsuffizienz. BNP, das im Ventrikel synthetisiert wird, ist bei der Vorhersage, dass die linksventrikuläre Ejektionsfraktion abnimmt, ein Maß für Herzinsuffizienz, empfindlicher als ANP. Eine signifikante Abnahme der BNP-Level, die in mit Eplerenon behandelten Gruppen zu erkennen war, zeigt, dass eine Behandlung mit 25 mg/Tag Eplerenon, das in Kombination mit einem ACE-Inhibitor und einem Schleifen-Diuretikum verabreicht wird, für Herzinsuffizienz-Patienten einen deutlichen Vorteil bringt.

Testosteron

[0307] Für Männer gab es eine deutliche Erhöhung der Testosteron-Spiegel bei der mit Spironolacton-behandelten Gruppe, verglichen mit den Patienten, die mit Eplerenon behandelt wurden. Dieses Resultat spiegelt die zusätzliche Bindung von Spironolacton an den Testosteronrezeptor wider, was zu unerwünschten Nebenwirkungen, wie z. B. Prostataverkleinerung, Libidoverlust und Gynäcomastie führen kann. Das Fehlen einer Wirkung auf die Testosteronspiegel, das bei der Eplerenon-Behandlung beobachtet wird, zeigt, dass Eplerenon nicht mit der Bindung von Testosteron an Rezeptoren wechselwirkt und Eplerenon auch keine damit in Verbindung stehenden unerwünschten Nebenwirkungen erzeugt.

Serum-Kalium

[0308] Es gab nach 12 Wochen Behandlung in keiner der Gruppen einen signifikanten Unterschied bei den Serum-Kalium-Level.
[0309] Das in jedem der Beispiele der Anwendung verwendete Lactosemonohydrat ist im Handel von Formost Farms, Baraboo, Wisconsin, erhältlich. Mikrokristalline Cellulose der Marke Avicel und Croscarmellose-Natrium der Marke AC-Di-Sol, wurden in jedem der Anwendungsbeispiele eingesetzt. Beide Verwendungen sind von FMC Corporation, Chicago, Illinois, im Handel erhältlich. In jedem der Anwendungsbeispiele wurde Hydroxypropylmethylcellulose der Marke Pharmacoat 603 verwendet. Diese Verbindung ist im Handel von Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., zu erhalten. Das in jedem der Anwendungsbeispiele eingesetzte Natriumlaurylsulfat ist im Handel von Henkel Corporation, Cincinnati, Ohio, erhältlich. Der in jedem der Anwendungsbeispiele verwendete Talk ist im Handel von Cyprus Foote Mineral Co., Kings Mountain, North Carolina, oder Luzenac America, Inc., Englewood, Colorado, erhältlich. Das in jedem der Anwendungsbeispiele eingesetzte Magnesiumstearat ist im Handel von Mallinckrodt Inc., St. Louis, Missouri, zu beziehen. Opadry White YS-1-18027A, das zur Herstellung von beschichteten Tabletten verwendet wurde und in den Anwendungsbeispielen beschrieben wird, ist eine gebrauchsfertige Beschichtungsformulierung, die im Handel von Colorcon, West Point, Pennsylvania, zu beziehen ist.
[0310] Obgleich die vorliegende Erfindung anhand spezifischer Ausführungsformen beschrieben wurde, sollen die Details dieser Ausführungsformen nicht als Beschränkungen gelten.

Biologische Beurteilung II

MATERIALIEN UND VERFAHREN

Aufbau der Untersuchung und Verfahren

[0311] Dieser statistische Multicenter-Versuch mit Doppel-Blind, Placebo-kontrollierten, Zwei-Arm, Parallelgruppen wird fortgesetzt, bis 1.012 Todesfälle auftreten; es wird geschätzt, dass etwa 6.200 statistisch ausgewählte Patienten erforderlich sind, die im Durchschnitt etwa 2,5 Jahre überwacht weden. Siehe **Fig.** 31.
[0312] In Frage kommende Patienten können zur Aufnahme zu einer beliebigen Zeit nach Notaufnahme und präsumptiver Diagnose von AMI mit HF identifiziert werden. Für diese Untersuchung in Frage kommende Patienten müssen (nach Hall AS, Winter C, Bogle SM, Mackintosh AF, Murray GB, Ball SG, im Auftrag der For-

scher der AIRE-Untersuchung; die Studie Ramipril-Wirksamkeit bei akutem Infarkt (AIRE): Grundprinzip, Entwicklung, Organisation und Definitionen der Resultate; J Cardiovasc Pharmacol 1991; 18 (Ergänzung 2): S105–S109), haben:

– AMI (Indexevent), dokumentiert durch:
– abnormale Herzenzyme (Kreatinphosphokiriase [CFK] > 2 × Obergrenze des Normalwerts [ULN] und/oder CPK-MB [CPK MB-Isozymbande] > 10% des Gesamt-CPK); und
– Entwicklung einer Elektrokardiogramm (ECG)-Diagnostik für MI (d. h. progressive Änderungen im ST-Segment und der T-Welle, die mit AMI kompatibel sind, mit oder ohne Vorliegen pathologischer Q-Wellen)
– LV-Dysfunktion, dokumentiert durch LV-Ejektionsfraktion (LVEF) ≤ 40% beim Echokardiogramm, der Radionuklidangiographie oder LV-Angiographie, bestimmt nach dem AMI-Index und vor Randomisierung.
– HF, dokumentiert durch mindestens eine der folgenden Befunde:
– Lungenödem (beidseitiges posttussives Rasseln, das sich auf mindestens ein Drittel des Wegs bis zu den Lungenflügeln erstreckt, ohne Vorliegen einer signifikanten chronischen Lungenerkrankung); oder
– die Brust-Röntgenaufnahme zeigt venöse Kongestion der Lunge mit interstitiellem oder alveolärem Ödem; oder
– beim Abhören Beweis eines dritten Herztons (S_3) mit persistenter Tachykardie (> 100 Schläge pro Minute).

[0313] Die Patienten werden eine Standardtherapie erhalten, die ACE-I, Diuretika, Nitrate und β-Blocker umfassen kann, und können Antikoagulantien und Antiplättchenagentien erhalten haben und können auch Thrombolytika oder Notfallangioplastie erhalten haben.

[0314] In Frage kommende Patienten können zur Aufnahme zu einer beliebigen Zeit nach der Notfallbeurteilung und einer präsumptiven Diagnose von AMI mit HF identifiziert werden. Patienten, die sich für die Untersuchung qualifizieren, werden zwischen 3 (> 48 Stunden) und 10 Tagen nach dem AMI, wenn ihr klinischer Zustand stabil ist, z. B. wenn keine Vasopressoren oder Inotrope, intra-aortale Ballonpumpe (IABP), Hypotension (SBP < 90 mmHg) oder wiederkehrende Brustschmerzen leicht zu einer akuten Koronararteriographie führen, statistisch behandelt. Patienten mit implantierten Herzdefibrillatoren sind ausgeschlossen. Eine Randomisierung sollte vorzugsweise vor der Entlassung aus dem Krankenhaus erfolgen.

[0315] Patienten werden so randomisiert, dass sie 25 mg QD Eplerenon (einmal täglich) oder Placebo erhalten. Nach vier Wochen wird die Dosis des Arzneimittels auf 50 mg QD (zwei Tabletten) erhöht, wenn das Serum-Kalium < 5,0 mÄq/l. Wenn zu irgendeiner Zeit während der Untersuchung das Serum-Kalium > 5,5 mÄq/l, aber < 6,0 mÄq/l ist, wird die Dosis des Untersuchungsarzneimittels auf den nächstniedrigen Dosislevel, d. h. 50 mg QD auf 25 mg QD (eine Tablette), 25 mg QD auf 25 mg QOD (jeden zweiten Tag) oder 25 mg QOD in zeitweilige Enthaltung (siehe Arzneimittelverabreichung während der Untersuchung bezüglich detaillierter Dosierungsinstruktionen) reduziert werden. Wenn zu einer beliebigen Zeit während der Untersuchung das Serum-Kalium ≥ 6,0 mÄq/l ist, muss die Untersuchungsmedikation vorübergehend eingestellt werden und kann mit 25 mg QOD wieder begonnen werden, wenn der Serum-Kalium-Level < 5,5 mÄq/l ist, und kann dann nach dem Schema, das in Arzneimittelverabreichung während der Untersuchung, Tabelle 16, dargestellt ist, erhöht werden. Wenn zu einer beliebigen Zeit während der Untersuchung das Serum-Kalium konstant ≥ 6,0 mÄq/l ist, muss die Untersuchungsmedikation endgültig unterbrochen werden. Der Kalium-Level kann wiederholt untersucht werden, wenn angenommen wird, dass die Erhöhung unecht ist (d. h. durch Hämolyse oder kürzliche Dosierung eines Kalium-Ergänzungsmittels bedingt ist). Wenn der Patient gegenüber der Untersuchungsmedikation intolerant wird, sollten Änderungen in der Dosis der begleitenden Medikationen in Betracht gezogen werden, bevor eine Dosiseinstellung der Untersuchungsmedikation in Betracht gezogen wird. Serum-Kalium wird 48 Stunden nach Behandlungsbeginn, bei den Untersuchungen in Woche 1, 4 und 5 und bei allen anderen angesetzten Untersuchungen sowie innerhalb einer Woche nach einer Dosisänderung bestimmt werden. Dosiseinstellungen müssen auf dem jüngsten Kalium-Level basieren, wie es in Arzneimittelverabreichung während der Untersuchung (Study Drug Administration) beschrieben wird.

[0316] Untersuchungen werden beim Screening, bei der Basisuntersuchung (Randomisierung), nach 1 und 4 Wochen, 3 Monate und alle 3 Monate danach erfolgen, bis die Untersuchung beendet ist. Beim Screening werden die medizinische Geschichte, Herzenzyme, Killip-Klasse, Reperfusionszeit (wenn anwendbar), Dokumentation von HMI und HF, LVEF-Bestimmung und ein Blut-Schwangerschaftstest für Frauen im gebärfähigen Alter durchgeführt beziehungsweise dokumentiert. Beim Screening und bei der Enduntersuchung (Beendigung der Arzneimitteluntersuchung) wird eine physische Untersuchung durchgeführt werden. Eine Hämatologie- und Biochemie-Beurteilung sowie eine Urinanalyse werden beim Screening, in Woche 4, den Monaten 3 und 6 und alle 6 Monate danach, bis die Untersuchung beendet ist, durchgeführt. Eine zusätzliche Blutprobe zur DNA-Analyse wird während des Screenings gesammelt. Vitalfunktionen (Herzfrequenz im Sitzen und BP), New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse, ungünstige Ereignisse und ausgewählte gleichzeitige Medikationen werden bei jeder Untersuchung aufgezeichnet. Eine Beurteilung der Lebensqualität (= Quality of life, QOL) werden während des Screenings, in Woche 4, in den Monaten 3, 6 und 12 und bei der Enduntersu-

chung vervollständigt. Alle randomisierten Patienten werden bezüglich aller Untersuchungsendpunkte alle drei Monate Untersuchung, bis die Untersuchung beendet ist, überwacht.

1. Eine gleichzeitige Therapie kann umfassen: ACE, ± Diuretika, ± β-Blocker, ± Aspirin, ± anderer üblicher Post-AMI-Dosierungspläne.
2. Eine Dosiserhöhung, wenn die derzeitige Dosis toleriert ist und Serum-Kalium < 5,0 mÄq/l.
3. Serum-Kalium muss nach 48 Stunden, nach Woche 1, Woche 5 und innerhalb einer Woche nach einer Änderung der Medikationsdosis bestimmt werden. Dosiseinstellungen sind auf der Basis des jüngsten Kalium-Levels durchzuführen. Wenn zu irgendeiner Zeit während der Untersuchung das Serum-Kalium > 5,5 mÄq/l, aber kleiner 6,0 ist, wird die Dosis der Medikation auf die nächstniedrigere Dosis verringert. Wenn zu irgendeiner Zeit während der Untersuchung das Serum-Kalium ≥ 6,0 mÄq/l ist, sollte die Untersuchungsmedikation zeitweise unterbrochen werden. Wenn die Untersuchungsmedikation zeitweise unterbrochen wird, kann sie mit einer Tablette QOD wieder begonnen werden, wenn das Serum-Kalium < 5,5 mÄq/l ist, und wie in Tabelle 16 angegeben ist, titriert werden. Wenn zu einer beliebigen Zeit während der Untersuchung das Serum-Kalium konstant ≥ 6,0 mÄq/l ist, sollte die Untersuchungsmedikation endgültig abgebrochen werden.

Serum-Kalium-Bestimmung 48 Stunden nach Dosierungsbeginn.

Untersuchungsgruppe

Patienten-Aufnahme

[0317] Es wird eine ausreichende Zahl von Patienten aufgenommen um sicherzustellen, dass insgesamt 1.012 Todesfälle im Verlauf der Untersuchung auftreten werden.

Kriterien für die Aufnahme

1. Der Patient hatte einen AMI, der dokumentiert war durch:
a. Anstieg des Herzenzyms (Gesamt-CPK > 2 × ULN und/oder CPK-MB > 10% des Gesamt-CPK), und
b. Entwicklung eines ECG, das für MI ein Diagnostikum ist (d. h. progressive Änderungen im ST-Segment und der T-Welle, kompatibel mit AMI mit oder ohne Vorhandensein pathologischer Q-Wellen).
2. Der Patient hat LV-Dysfunktion, dokumentiert durch LVEF ≤ 40%, durch Echokardiogramm, Radionuklidangiographie oder LV-Angiographie, bestimmt nach dem AMI-Index und vor Randomisierung.
3. Der Patient hatte erwiesenes HF, bewiesen durch mindestens einen der folgenden Befunde:
a. Lungenödem (beidseitiges posttussives Rasseln, das sich zumindestens einem Drittel bis zu den Lungenflügeln erstreckt, und zwar in Abwesenheit einer signifikanten chronischen Lungenkrankheit); oder
b. die Brust-Röntgenaufnahme zeigt eine venöse Lungenkongestion mit interstitiellem oder alveolärem Ödem; oder
c. Auftreten eines dritten Herztons (S_3) beim Abhören mit persistenter Tachykardie (> 100 Schläge pro Minute).
Klinische Anzeichen für HF nach AMI können transient sein, jederzeit ab Beginn des AMI-Index vor einer Randomisierung auftreten. Zur Zeit der Randomisierung müssen Anzeichen für HF nicht notwendigerweise vorhanden sein.
4. Stabiler klinischer Status zum Zeitpunkt der Randomisierung 3 (> 48 Stunden) bis 10 Tage nach dem AMI. Ein stabiler klinischer Zustand schließt die Verwendung von Vasopressoren und Inotropen aus. Ein stabiler Zustand schließt auch die Verwendung von IABP, Hypotension (SBP < 90 mmHg) und wiederkehrender Brustschmerzen, die wahrscheinlich zu akuter Koronararteriographie führen, aus.
5. Der Patient ist ein Mann oder eine nichtschwangere Frau ≥ 21 Jahre alt.
6. Wenn der Patient eine Frau ist, ist sie postmenopausal oder, wenn sie im gebärfähigen Alter ist, verwendet sie eine adäquate Kontrazeption (hormonal, z. B. orale Kontrazeptiva oder Hormonimplantate oder ein Barriereverfahren, z. B. Diaphragma, IUD, usw.) oder sie ist. operativ sterilisiert und nicht in der Stillzeit. Enthaltsamkeit ist keine akzeptable Form der Kontrazeption.
7. Wenn der Patient eine Frau im gebärfähigen Alter ist, muss sie einen negativen Serum-Schwangerschafttest innerhalb der letzten 72 Stunden vor der ersten geplanten Dosis der Doppelblind-Arzneimitteluntersuchung haben.
8. Der Patient hat keine klinisch signifikanten abnormalen Laborwerte, die nach Meinung der Forscher den Patienten von einer sicheren Teilnahme an dieser Untersuchung ausschließen.
9. Der Patient ist willens und fähig, sich über die Dauer der Untersuchung zu beteiligen.
10. Der Patient hat vor Durchführung des Tests oder eines Verfahrens oder vor Änderung der Medikation eine schriftliche Einverständniserklärung für diese Untersuchung vorgelegt.

Kriterien für einen Ausschluss

1. Der Patient hat HF mit primärer valvulärer oder kongenitaler Ätiologie.
2. Der Patient hat gegenwärtig Anzeichen klinischer Instabilität (z. B. andere Rhythmsstörungen als Vorhofflimmern, kardiogener Schock, usw.).
3. Der Patient hat eine Post-Infarkt-Angina, die wahrscheinlich zu akuter Koronararteriographie führt.
4. Für den Index AMI ist ein Koronararterien-Bypass-Implantat (CABG) geplant.
5. Der Patient hat einen implantierten Herzdefibrillator (ICD).
6. Der Patient hat unkontrollierte Hypotension (SBP < 90 mmHg).
7. Der Patient benötigt die Verwendung von Kalium-reduzierenden Diuretika oder Spironolacton.
8. Der Patient hat während des Screeningzeitraums einen Serum-Kreatinin-Spiegel > 2, 5 mg/dl.
9. Der Patient hat während des Screeningzeitraums einen Serum-Kalium-Spiegel > 5,0 mÄq/l.
10. Der Patient hat eine geplante Herztransplantation.
11. Der Patient hat aktuell offensichtlich Alkohol- oder Drogenmissbrauchsprobleme, die nach Meinung der Forscher eine Teilnahme an der Untersuchung ausschließen.
12. Der Patient hat ein Krankheitsbild, durch das nach Meinung der Forscher eine Teilnahme an dieser Untersuchung nicht im besten Interesse des Patienten liegt.
13. Der Patient hat eine bekannte Überempfindlichkeit auf Eplerenon oder Spironolacton.
14. Der Patient hat eine schwere organische Krankheit oder hatte eine Operation oder eine Krankheit des gastrointestinalen Trakts, die nach Auffassung der Forscher die Absorption, die Pharmakokinetika oder die Ausscheidung der Untersuchungsmedikation stören kann.
15. Der Patient hat chronische Psychosen oder Verhaltensstörungen, die nach Meinung des Forschers die Fähigkeit des Patienten einschränken, den Anforderungen der Untersuchung Folge zu leisten.
16. Der Patient hat ein comorbides Krankheitsbild, von dem erwartet wird, dass es in den nächsten drei Jahren zum Tod führen wird (z. B. Krebs im Endstadium, AIDS, usw.), einschließlich Patienten, die eine immunsupprimierende oder antineoplastische Therapie erhalten.
17. Der Patient hat eine Untersuchungsmedikation oder Untersuchungsvorrichtung in den letzten 30 Tagen vor der ersten Dosis der Untersuchungsmedikation erhalten oder nimmt an einer Forschungsarzneimittel- oder Vorrichtungs-Studie teil oder befindet sich in einem Plan um ein anderes Forschungsarzneimittel als Eplerenon zu erhalten oder wird im Verlauf dieser Studie mit einer Untersuchungsvorrichtung behandelt.
18. Der Patient war bereits früher zu der Untersuchung zugelassen worden.

Randomisierungsverfahren

[0318] Patienten werden an jeder Stelle einem Doppel-Blind-Behandlungsarm in der Reihenfolge zugeteilt, in der sie die Kriterien zur Randomisierung erfüllen. Sie werden ihre zugeteilte Behandlung nach einem durch Computer erstellten Randomisierungsplan erhalten, der vor Beginn der Untersuchung bei Searle hergestellt wurde.

Erzeugung des Randomisierungscodes

[0319] Die Searle-Verwaltuang der klinischen Datenbank wird den Patienten-Randomisierungsplan unter Verwendung des Standard-Randomisierungsprogramms von Searle erstellen. Die Searle-Statistiker werden den Randomisierungsplan für Medikationskit-Identifizierungsnummern getrennt vom Patienten-Randomisierungsplan erstellen. Die Randomisierungen werden einem Arzneimittelverpackungs-Vertragspartner und dem Interactive Voice Response System (IVRS)-Center für Arzneimittelzuteilungen geliefert. Der Searle-Statistiker wird nach Beginn der Rekrutierung der Patienten keinen Zugang zu den Randomisierungscodes mehr haben. Der Verwalter der klinischen Datenbeank von Searle wird sowohl den Patienten-Randomisierungsplan, als auch den Medikationsindentifizierungplan für die Dauer der Untersuchung in einer verschlossenen Akte halten. Vor Beginn der Untersuchung wird eine versiegelte Kopie des Patienten-Randomisierungsplans der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zukommen gelassen. Der Randomisierungsplan wird auch der offenen statistischen Gruppe, die die statistischen Analysen für Data Safety Monitoring Board (DSMB) durchführt, zur Verfügung stehen. Eine bevollmächtigte Person der Searle Pharmacy wird nur zu Zwecken der Arzneimittelverpackung Zugang zur Medikationskit-Identifizierungs-Randomisierung haben. Niemand vom Searle-Personal wird Zugang zu den Randomisierungsplänen haben, bis die Untersuchung beendet ist.
[0320] Im Allgemeinen wird kein Personal der Untersuchung Zugang zu den Randomisierungscodes haben. Wenn es allerdings medizinisch notwendig ist, bei einem besonderen Patienten Klarheit zu schaffen, so wird eine verschlossene Behandlungsanweisung mit jeder Untersuchungsmedikationsverpackung geliefert.

Interactive Voice Randomization System (IVRS)

[0321] Es wird ein 24-Stunden-IVRS verwendet um Patienten Nummern und unbeschriftete Untersuchungsarzneimittel Patienten zuzuteilen, um die Menge an Untersuchungsarzneimittel an Stellen zu verfolgen und die Rekrutierung und den Fortschritt von Patienten zu verfolgen.
[0322] Das Personal wird das IVRS-Center beauftragen, jeden Patienten zu randomisieren. Der Forscher wird dem IVRS-Center verschiedene Erkennungsmerkmale für jeden Patienten liefern und bestätigen, dass die Aufnahme/Ausschluss-Kriterien erfüllt wurden. Das IVRS-Center wird den Patienten nach einem oben beschriebenen Randomisierungsplan einer Behandlung zuteilen. Das IVRS-System wird dann eine verdeckte Medikations-Identifizierungsnummer, die für die Zuordnung der Behandlung des Patienten geeignet ist, aus denen, die bei der Untersuchungsstelle verfügbar sind, auswählen.
[0323] Nach der Randomisierung sollen die betroffenen Stellen des IVRS-Centers angerufen werden, wann immer ein Untersuchungsarzneimittel verteilt wird. Das IVRS-Center muss auch benachrichtigt werden, wenn der Patient aus der Behandlung herausgenommen wird oder wenn das Arzneimittel nicht mehr blind (d. h. die Bezeichnung verdeckt) war. Darüber hinaus muss das IVRS-Center benachrichtigt werden um den Empfang der Untersuchungsarzneimittel-Lieferungen zu bestätigen.
[0324] Weitere Details des IVRS-Systems und des Verfahrens werden in einem getrennten IVRS-Manual bereitgestellt.

Brechen des Codes im Notfall

[0325] Für den Notfall wird der zuständigen Stelle eine Telefonnummer geliefert, die angerufen werden soll, wenn es notwendig ist, die Blinduntersuchung zu brechen. Der Code kann gebrochen werden, wenn eine Notsituation entsteht, in der nach Meinung des Forschers die Kenntnis des Codes erforderlich ist. In diesen Fällen sollte der Forscher versuchen, den Sponsor zu kontaktieren, bevor der Code gebrochen wird. Das Datum und der Grund für das Brechen des Codes müssen bei geeigneten CRF vom Forscher möglichst schnell dem Datenkoordinierungscenter gemeldet werden. Siehe Anhang 3.0 für weitere Informationen.

Beschreibung der klinischen Abgaben (Lieferungen)

[0326] Searle wird Tabletten mit 25 mg Eplerenon und ein entsprechendes Placebo für Tabletten mit 25 mg Eplerenon wie folgt bereitstellen:

Anfangsphase der Untersuchungsmedikation (Woche 0 bis 4)

[0327] Flaschen mit 40 Tabletten mit kindersicherem Verschluss zur Verteilung an der Basislinie (Tag 0).

Phase der Aufrechterhaltung der Untersuchungsmedikation (nach Woche 4)

[0328] Flaschen mit 200 Tabletten mit kindersicherem Verschluss, die für den Rest der Untersuchung verteilt werden sollen.
[0329] Eine Untersuchungsmedikation aus doppelt-codiertem Eplerenon oder entsprechendem Placebo wird in Flaschen geliefert, die mit geeigneten Kit-Nummern für jeden Behandlungsarm vormarkiert waren. Vor der Verteilung muss die gesamte Untersuchungsmedikation entsprechend den angegebenen Lagerungsbedingungen in einem sicheren Bereich mit begrenztem Zutritt gelagert werden. Zu Hause muss der Patient die Medikation frei von extremen Umgebungsbedingungen lagern. Wenn die Untersuchung beendet oder abgebrochen wird, müssen alle verwendeten und nichtverwendeten Arzneimittellieferungen zurückgegeben oder entsprechend den Anweisungen durch die Searle-Überwachung oder das Überwachungspersonal, das von Searle beauftragt wurde, entsorgt werden.

Markierung (beziehungsweise Etikettierung) von klinischen Lieferungen (beziehungsweise Abgaben)

[0330] Für diese Blinduntersuchung werden vom Computer zweiteilige Etiketten hergestellt. Ein Teil des Etiketts, das Untersuchungs- und Patienteninformationen enthält, wird am Behälter befestigt; der andere Teil ist ein Abziehteil, der eine gewisse Information plus einem versiegelten Beutel, der die Identität der zugeteilten Behandlung enthält, umfasst. Dieses Abziehetikett ist bei der Verteilung zu entfernen, an das geeignete CRF des Patienten zu befestigen und in der Untersuchungsakte des Forschers zurückzuhalten.
[0331] Die folgenden Dosierungsinstruktionen werden auf der Markierung in der Sprache (in den Sprachen), die für das Land, in dem das Arzneimittel verwendet wird, geeignet ist (sind), erscheinen:

Flasche für die Anfangsphase

[0332] "Nehme eine Tablette jeden Morgen mit Wasser oder nach anderen Anweisungen des Arztes".

Flasche für die Phase der Aufrechterhaltung

[0333] "Nehme zwei Tabletten jeden Morgen mit Wasser oder in anderer Weise, wie es vom Arzt angeordnet ist".

[0334] Siehe Abschnitt 3.3 und Anhang 3, Abschnitt 3.0, bezüglich einer detaillierten Beschreibung der Randomisierung und der Sicherheitsmaßnahmen der verdeckten Anwendung.

Verabreichung des Untersuchungsarzneimittels

[0335] Patienten werden für die ersten vier Wochen der Behandlung 25 mg Eplerenon QD oder Placebo (eine Tablette) erhalten. Nach vier Wochen wird die Dosis des Untersuchungsarzneimittels auf 50 mg QD (zwei Tabletten) erhöht, wenn das Serum-Kalium < 5,0 mÄq/l ist. Wenn das Serum-Kalium ≥ 5,0 mÄq/l in der Woche 4, aber kleiner 5,0 mÄq/l in der Woche 5 ist, wird die Dosis des Untersuchungsarzneimittels auf 50 mg QD (zwei Tabletten) erhöht. In diesem Fall muss das Serum-Kalium in der Woche b kontrolliert werden.

[0336] Tabelle 16 fasst vorgeschriebene Dosierungsänderungen für Serum-Kalium-Spiegel zusammen. Serum-Kalium wird 48 Stunden nach Behandlungsbeginn, nach 1 und 5 Wochen und innerhalb einer Woche nach einer Dosisänderung bestimmt werden. Wenn das Serum-Kalium zu einer beliebigen Zeit während der Untersuchung > 5,5 mÄq/l ist, wird die Dosis des Untersuchungsarzneimittels auf den nächstniedrigeren Dosislevel reduziert, d. h., 50 mg QD auf 25 mg QD, 25 mg QD auf 25 mg QOD oder 25 mg QOD auf zeitweilige Unterbrechung. Die Untersuchungsmedikation ist wieder mit 25 mg QOD zu beginnen, wenn der Serum-Kalium-Spiegel < 5,5 mÄq/l ist, und die Dosis wird nach dem in Tabelle 10 angegebenen Schema erhöht. Der Kaliumspiegel kann wiederholt werden, wenn angenommen wird, dass die Kaliumerhöhung falsch ist (d. h., durch Hämolyse oder kürzliche Dosierung einer Kaliumergänzung).

[0337] Wenn der Patient gegenüber der Untersuchungsmedikation intolerant wird, sollten Veränderungen bei der Dosis der begleitenden Medikationen (z. B. Kaliumergänzungen, ACE-I, usw.) vor einer Dosiseinstellung der Untersuchungsmedikation in Betracht gezogen werden. Wenn während der Untersuchung zu irgendeiner Zeit der Serumkaliumspiegel ≥ 6,0 mÄq/l ist, ist die Untersuchungsmedikation zeitweise einzustellen. Wenn der Serumkaliumspiegel dauernd ≥ 6,0 mÄq/l ist, muss der Patient die Untersuchungsmedikation abbrechen. Wenn erhöhte Kaliumspiegel < 6,0 mÄq/l beobachtet werden, sollten Kaliumergänzungen, wenn sie genommen werden, gestoppt werden, und der Patient sollte mit der Einnahme der Untersuchungsmedikation fortfahren. Wenn die Untersuchungsmedikation gestoppt wird, sollten gleichzeitige Medikationen überprüft werden und die Dosen nach klinischer Praxis, wenn möglich, eingestellt werden.

Tabelle 16. Einstellung der Dosierung der Untersuchungsmedikation auf Serumkaliumspiegel

Wenn der Serum-kaliumspiegel ist:	Laufende Dosis ist:	Dosisänderung:	Anzahl der Tabletten:
<5,0 mÄq/l	Anhalten	Steigerung	1 Tablette QOD
<5,0 mÄq/l	1 Tablette QOD	Steigerung	1 Tablette QD
<5,0 mÄq/l	1 Tablette QD	Steigerung	2 Tabletten QD
<5,0 mÄq/l	2 Tabletten QD	Keine Änderung	2 Tabletten QD
≥5,0 und <5,5 mÄq/l	Anhalten	Steigerung	1 Tablette QOD
≥5,0 und <5,5 mÄq/l	1 Tablette QOD	Keine Änderung	1 Tablette QOD
≥5,0 und <5,5 mÄq/l	1 Tablette QD	Keine Änderung	1 Tablette QD
≥5,0 und <5,5 mÄq/l	2 Tabletten QD	Keine Änderung	2 Tabletten QD
≥5,5 und <6,0 mÄq/l	Anhalten	Keine Änderung	keine
≥5,5 und <6,0 mÄq/l	1 Tablette QOD	Verringerung	keine
≥5,5 und <6,0 mÄq/l	1 Tablette QD	Verringerung	1 Tablette QOD
≥5,5 und <6,0 mÄq/l	2 Tabletten QD	Verringerung	1 Tablette QD
≥6,0 mÄq/l	Beliebige Dosis		keine

[0338] Bei andauernder Erhöhung, Abbruch der Medikation. Wenn einzelne Erhöhung, anhaltende Dosierung

UNTERSUCHUNGSPLAN

Aufstellung der Beobachtungen und Verfahren

Screening-Zeitraum

[0339] Der Screening-Zeitraum ist als der Zeitraum nach AMI und vor Randomisierung definiert. Dieser Abschnitt beschreibt die Verfahren, die während des Screening-Zeitraums durchgeführt werden müssen:
[0340] Eine schriftliche Einverständniserklärung muss vor einem mit der Untersuchung in Verbindung stehenden Verfahren oder vor Änderung der Medikation zum Zwecke dieser Untersuchung für jeden Patienten vorgelegt worden sein.
[0341] Die Aufnahme-/Ausschluss-Kriterien werden überprüft und verwendet um die potentielle Eignung jedes Patienten für die Untersuchung zu bestimmen.
[0342] Die Zeit bis zur Reperfusion nach AMI wird, wenn möglich, aufgezeichnet.

Medizinische Geschichte, körperliche Untersuchung, Vitalfunktionen und Elektrokardiogramm.

[0343] Die medizinische Geschichte wird spezifische Fragen beinhalten, die eine Identifikation der zugrundeliegenden Herzerkrankung erlauben.
[0344] Die körperliche Untersuchung wird Messung des Körpergewichts und der Höhe und die Beurteilung eines Vorliegens oder Fehlens von Lungenrasselgeräuschen, Galoppgeräuschen (S_3) mit anhaltender Tachykardie und peripherem Ödem umfassen.
[0345] Vitalfunktionen wird die Messung der Herzfrequenz im Sitzen und BP durch Manschette (Sphygmomanometer) einschließen.
[0346] Es wird ein ECG mit 12-Ableitungen durchgeführt.

Dokumentation von akutem Myokardinfarkt, linksventrikuläre Dysfunktion und Herzinsuffizienz (Heart Failure)

[0347] Die Dokumentation des Index-AMI (durch Hall AS, Winter C, Bogle SM, Mackintosh AF, Murray GD, Ball SG, im Auftrag der AIRE-Untersuchungsforscher. The acute infarction ramipril efficacy (AIRE) study: rationale, design, organization, and outcome definitions. J. Cardiovasc Pharmacol 1991; 18 (Suppl. 2): S. 105–S. 109), umfasst:

1. Herzenzymanstieg:

– Gesamt-CPK > 2 × ULN und/oder
– CPK-MB > 10% Gesamt-CPK, und
2. ECG-Diagnostik des MI (d. h., progressives ST-Segment und T-Welle, entsprechend AMI, mit oder ohne Vorliegen pathologischer Q-Wellen).

[0348] Eine LV-Dysfunktion muss durch LVEF ≤ 40% durch ein Echokardiogramm, durch Radionuklidangiographie oder LV-Angiographie, bestimmt nach dem Index-AMI und vor Randomisierung, dokumentiert sein.
[0349] Die Dokumentation von HF (nach Hall AS, Winter C, Bogle SM, Mackintosh AF, Murray GD, Ball SG, im Auftrag der AIRE-Untersuchungsforscher. The acute infarction ramipril efficacy (AIRE) study: rationale, design, organization, and outcome definitions. J. Cardiovasc Pharmacol 1991; 18 (Suppl. 2): S. 105–S. 109), umfasst mindestens eins der folgenden:
1. Lungenödem (bilaterales posttussives Rasseln, das sich mindestens zu einem Drittel bis zu den Lungenflügeln erstreckt, bei Fehlen signifikanter chronischer Lungenkrankheit);
2. Brust-Röntgenaufnahme, die eine Lungenvenenkongestion mit interstitiellem oder alveolärem Ödem zeigt; oder
3. bei Abhören Auftreten eines dritten Herztons (S_3) mit andauernder Tachykardie (> 100 Schläge pro Minute).

[0350] Ein klinischer Beweis für HF nach AMI kann transient sein, zu jeder Zeit ab Beginn des Index-AMI vor Randomisierung auftreten. Anzeichen für HF müssen zur Zeit der Randomisierung nicht notwendigerweise vorliegen.

Klinische Labortests

[0351] Klinische Sicherheits-Labortests werden auf die folgenden Parameter durchgeführt. Wenn möglich, sollte die Blutentnahme am Morgen erfolgen:

Hämatologie

WBC mit charakteristischer Thombozytenbestimmung (Schätzung nicht annehmbar)
RBC
Hämoglobin
Hämatokrit

[0352]

Biochemie

Natrium	Glucose
Kalium	Alkalische Phosphatase
Chlorid	Gammaglutamyltransferase (γ-GT)
Calcium	SGOT (AST)
Magnesium	SGPT (ALT)
Phosphat (anorganisch)	LDH
BUN (Harnstoff)	Creatin-Phosphokinase (CPK)
Creatinin	CPK-MB (nur Screening)
Gesamt-Protein	Gesamt-Cholesterin
Gesamt-Bilirubin (direkt und indirekt)	LDL
Cholesterin	
Albumin	HDL-Cholesterin
Harnsäure	Triglyceride

Serum-Schwangerschafttest für Frauen im gebärfähigen Alter

Urinanalyse

pH	Protein
Spezifisches Gewicht	Glucose
Ketone	Blut

[0353] Der Forscher wird alle Labortestresultate und jeden Anfangslaborbericht überprüfen. Abnormale Vor-

behandlungswerte, die eine klinische Intervention erfordern oder die der Forscher als klinisch signifikant ansieht, werden den Patienten von einer Untersuchungsbeteiligung ausschließen. Alle Labortests werden vom designierten Zentrallabor oder vom örtlichen Labor durchgeführt, was geeignet erscheint. Für Stellen, die das Zentrallabor verwendet, werden Instruktionen und Materialien zum Sammeln und Transportieren von Proben jeder Untersuchungsstelle vom Zentrallabor zur Verfügung gestellt.

Killip-Klasse

[0354] Die aktuelle Killip-Klasse (nach Killip T. und Kimball JT. Behandlung von Myokardinfarkt auf einer Herzstation. Eine zweijährige Erfahrung mit 250 Patienten. Am J Cardiol 1967; 20: 457–467), wird wie folgt bestimmt:
Klasse I: Fehlen von Rasselgeräusch (Atemgeräusch) und einem dritten Herzton
Klasse II: Rasseln bis zu 50% jedes Lungenflügels oder Vorliegen des dritten Herztons
Klasse III: Rasseln in mehr als 50% jedes Lungenflügels
Klasse IV: Kardiogener Schock (resultierend aus dem Abfall des Auswurfvolumens des Herzens, was sekundär zu einer ernsten Herzkrankheit, üblicherweise AMI, führt)

New York Heart Asociation (NYHA)-Funktionsklassifizierung

[0355] Die aktuelle NYHA-Funktionsklassifizierung wird (nach Silber EN, Katz LN, The Physician and the cardiac patient, Kapitel 12, S. 234, in Heart Disease, New York: MacMillan Publishing Co., Inc., 1975), wie folgt bestimmt:
Klasse I: Keine Symptome bei normaler physischer Aktivität
Klasse II: Symptome bei normaler physischer Aktivität, aber nicht in Ruhe
Klasse III: Symptome bei geringerer als normaler physischer Aktivität, nicht aber in Ruhe
Klasse IV: Symptome treten in Ruhe auf

Beurteilung der Lebensqualität

[0356] Patienten, die in den USA, in Großbritannien, Spanien, Kanada, Brasilien, Deutschland, Belgien, Frankreich, den Niederlanden und Argentinien an den Untersuchungen beteiligt sind, werden die folgenden QOL-Beurteilungen während des Screening-Zeitraums und vor der ersten Dosis der Untersuchungsmedikation abgeben.

1. Der Kansas City-Kardiomyopathie-Fragebogen (KCCQ):

[0357] Dieses Krankheits-spezifische Instrument für Patienten mit HF wurde umfangreich getestet und bestätigt, so dass die Genauigkeit seiner Beurteilungen sichergestellt ist. Es quantifiziert den gesamten Bereich des Gesundheitszustandes, wie er nach dem HF-Syndrom beeinträchtigt ist. Der 23-Punkte-KCCQ quantifiziert in spezifischer Weise Symptome (Häufigkeit, Schwere und Veränderung mit der Zeit), Funktion (körperliche und soziale) und Lebensqualität. Krankheitsspezifische Messwerte haben sich wiederholt als empfindlicher gegenüber klinischen Änderungen als Messwerte des allgemeinen Gesundheitszustands erwiesen, und der KCCQ sollte eine aussagekräftige Beurteilung des Einflusses von Eplerenon auf den Gesundheitszustand von Patienten liefern. (Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring healtb-related quality of life Ann Intern Med 1993; 118: 622–629; Spertus JA., Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Fihn SD. Monitoring the quality of life in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 1994; 74: 1240–1244).

2. Kurzform-Untersuchung von 12 gesunden Personen (SF-21):

[0358] SF-12 ist ein allgemeiner 12-Punkte-Fragebogen, der eine zusammenfassende Gesamtbeurteilung der körperlichen und mentalen Gesundheit liefern kann. (Ware J Jr., Kosinksi M, Keller SD. A 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Med Care 1996; 34: 220–233; Jenkinson C, Layte R, Jenkinson D, et al. A shorter form health survey: can the SF-12 replicate results from the SF-36 longitudinal studies? J Public Health Med 1997; 19: 179–186; Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, et al. Crossvalidation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment Project. J Clin Epidemiol 1998; 51: 1171– 1178). Anders als der KCCQ ist der nicht-spezifisch für HF und wird die anderen Grenzen der Gesundheit, die durch andere comorbide Krankheitsbilder auferlegt werden, erfassen. Für dieses Instrument sind Bevölkerungsnormen verfügbar und werden die Patientengruppen gegenüber anderen Untersuchungen abgrenzen (einschließlich solcher für die Behandlung verschiedener Krankheiten).

3. EuroQoL-Gesundheits-Bewertungsskala:

[0359] Die EuroQoL quantifiziert drei Funktionslevel in fünf unterschiedlichen allgemeinen Domänen. (Kind P. Das EuroQoL-Instrument: Ein Index für auf Gesundheit bezogene Lebensqualität, in Spilker B, Herausg., Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. 2. Ausgabe, Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996: 191–201). Die Skala schließt ein "Feeling-Thermometer" ein: es besteht aus sechs Fragen und kann den Bereich des Gesundheitsstatus in einer einzigen Zahl (Leistung) erstellen, welche für die geplanten wirtschaftlichen Analysen dieses Versuchs verwendet werden kann. (Torrence GW. Measurement of health state utilities for economic appraisal. J Health Econ, 1986; 5: 1–30).

4. Skala der Resultate einer medizinischen Studie über Depressionen (= MOS-D):

[0360] Die MOS-D wurde zur Verwendung in der National Study of Medical Outcomes als Screeningmittel für Depressionskrankheiten bei einer medizinischen Patientengruppe entwickelt. (Burnham MA, Wells KB, Lealce B, Landsverk J. Development of a brief screening instrument for detecting depressive disorders. Med Care 1988; 26: 775–789). Sie besteht aus acht Punkten, die vom Diagnostic Interview Schedule (DIS) und Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) ausgearbeitet wurden und die keine somatischen Indikatoren für Depression, ein verwechselbarer Depressionsmarker unter Patienten mit HF, verwenden. Die MOD-D hat ausgezeichnete Empfindlichkeit (93% (95% CI 86–97)) und gute Spezifität (72% (95% CI 68– 76)). Die MOS-D wird sowohl für eine Unterscheidung klinisch relevanter Untergruppen an der Basislinie (d. h., deprimierte Patienten gegenüber nicht-depremierten Patienten) für die sekundären und tertiären Ziele der Definition von Basislinienvorhersage mit größerem Nutzen (Resultate bezüglich Mortalität und Gesundheitszustand) durch Eplerenon, als auch als Beurteilung der Reaktion der Depression auf die Behandlung mit Eplerenon – ein zusätzliches zweites Ziel dieser Studie – verwendet.

5. Kurze Zusammenstellung des Symptoms Angst (BSI-A)

[0361] Die BSI-A ist eine kürzere Alternative zu der überarbeiteten Symptom-Checkliste 90. Sie umfasst sechs Punkte, die Angst messen. (Derogatis LR, Melisaratos N. The Brief Symptom Inventory: an introductory report. Psychol Med 1983; 13: 595–605). Wie die MOS-D hat sie den Vorteil, dass sie keine körperlichen Indikatoren des Gemütszustands verwendet, die den Grad des Gemütszustandes bei Patienten mit kradiovaskulärer Krankheit überbewerten können. Die BSI-A hat eine hohe interne Konsistenz (Cronbach-alpha = 0,85) und eine gut eingeführte, konvergente, diskriminierende und Vorhersage-Gültigkeit. In der erschienenen Literatur über die Verbindung zwischen Angst und kardiovaskulärer Krankheit wird die Basislinien-Angst verwendet, um unterschiedliche Effekte der Eplerenon-Therapie auf den Gesundheitszustand und die Mortalität (sekundäre und tertiäre Aufgaben dieser Untersuchung) zu beurteilen. Die Kürze und die ausgezeichneten psychometrischen Eigenschaften der BSI-A machen diese Messung zum Einbrechen in dieses neue Untersuchungsgebiet exzeptionell.

Blutprobe zur DNA-Analyse

[0362] Es werden 30 ml Blutprobe zur DNA-Analyse erhalten. Aus dieser Probe werden 20 ml in Röhrchen, die EDTA enthalten, gegeben, und 10 ml werden in Röhrchen gegeben, die Natriumcitrat enthalten. Die Röhrchen werden bis zur Sammlung durch den Kurier bei 4°C gehalten und vom Kurier unverzüglich zu dem designierten Labor befördert.

Aufnahme von Patienten

[0363] Nach dem Screening werden in Frage kommenden Patienten der Reihe nach Untersuchungsnummern gegeben. Außerdem werden sie durch die ersten, mittleren und letzten Initialien identifiziert. Wenn der Patient keine mittlere Initialie hat, wird ein Gedankenstrich verwendet.

Behandlungszeitraum

Gleichzeitige Medikationen

[0364] Kalium-sparende Diuretika und Spironolacton werden für die Dauer dieser Untersuchung untersagt. In diesem Versuch gibt es keine anderen Beschränkungen bei gleichzeitigen Medikationen. Eine Medikation ist zugelassen, wenn sie nach Meinung des Forschers notwendig ist. Patienten sollten jede zusätzliche Medikation (einschließlich "over-the-counter"[OTCj-Arzneimittel) ohne vorherige Genehmigung des Forschers ver-

meiden.
[0365] Für alle gleichzeitigen Medikationen müssen das Datum für Beginn und Ende, wie auch der Grund für die Verwendung mit dem geeigneten CRF aufgezeichnet werden. Für ausgewählte gleichzeitige Medikationen (einschließlich ACE-I, AII-Antagonisten, Antiarrhythmika, Antikoagulantien, Antiplättchenmittel, β-Blocker, Calciumkanalblocker, Digoxin, Diuretika, Magnesiumergänzungen, Kaliumergänzungen und α-Blocker) müssen die Dosis, wie auch Datum des Beginns und Endes, mit dem geeigneten CRF aufgezeichnet werden. Alle Veränderungen bei diesen ausgewählten gleichzeitigen Medikationen müssen mit dem geeigneten CRF aufgezeichnet werden.

Basislinien-Untersuchung 1 und Randomisierung (Tag 0)

[0366] Eine Randomisierung muss zwischen 3 Tagen (> 48 Stunden) und 10 Tagen nach Einsetzen eines AMI (frühester Beginn von Symptomen), vorzugsweise vor Entlassung aus dem Krankenhaus, erfolgen.
[0367] Bei der Untersuchung 1 (Tag 0) werden die Patienten bezüglich der Eignung für den Behandlungszeitraum beurteilt. Die Beurteilungen bei der Untersuchung 1 umfassen:

1. Herzfrequenz im Sitzen und Manschetten-BP im Sitzen;
2. Bestimmung der NYHA-Funktionsklassifizierung;
3. Aufzeichnung gleichzeitiger Medikationen;
4. Bestimmung der Einschluss-/Ausschluss-Kriterien

[0368] Jedem geeigneten Patient wird die nächste verfügbare vierstellige Patientennummer zugeteilt, und er wird die Behandlung erhalten, die nach einem Computer-erzeugten Randomisierungsplan, der bei Searle vor Beginn der Untersuchung erstellt worden war, zugeordnet ist.
[0369] Die Patienten werden eine Vier-Wochen-Zuteilung der Doppelt-Blind-Untersuchungsmedikation erhalten und werden erneut angewiesen, jeden Morgen eine Tablette mit Wasser oder wie es anders vom Forscher bestimmt wurde, zu nehmen.

Sicherheits-Laborbeurteilungen (48 Stunden nach Randomisierun)

[0370] Die Serumkaliumspiegel werden 48 Stunden nach Initiierung der Dosierung bestimmt. Wenn möglich, sollte Blut für diese Messung am Morgen entnommen werden.
[0371] Wenn zu irgendeiner Zeit während der Untersuchung der Serumkaliumspiegel 5,5 > mÄq/l, aber < 6,0 mÄq/l ist, wird die Dosis der Untersuchungsmedikation auf die nächstniedrigere Dosis reduziert werden, z. B. 25 mg QD in 25 mg QOD, 25 mg QOD in zeitweilige Unterbrechung. Der Serumkaliumspiegel muss innerhalb einer Woche nach jeder Dosiseinsiellung bestimmt werden. Dosiseinstellungen werden auf der Basis des jüngsten Serumkaliumspiegels durchgeführt. Wenn zu irgendeiner Zeit während der Untersuchung der Serumkaliumspiegel ≥ 6,0 mÄq/l ist, muss die Untersuchungmedikation zeitweilig unterbrochen werden. Wenn die Untersuchungsmedikation zeitweise unterbrochen wird, kann sie mit einer Tablette QOD wieder begonnen werden, wenn das Serumkalium < 5,5 mÄq/l ist und kann gemäß Study Drug Administration, Tabelle 15, titriert werden. Bezüglich detaillierter Dosierungsinstruktionen und zur Wiederaufnahme der Untersuchungsmedikation siehe Study Drug Administration. Wenn der Serumkaliumspiegel zu einer beliebigen Zeit während der Untersuchung konstant ≥ 6,0 mÄq/l ist, muss die Untersuchungsmedikation endgültig abgebrochen werden.

Untersuchung 2 (1 Woche ± 3 Tage nach Randumisierung)

[0372] Die folgenden Verfahren werden nach einer Woche Behandlung durchgeführt werden:

1. Herzfrequenz im Sitzen und Manschetten-BP im Sitzen;
2. Blutentnahme für den Serumkaliumspiegel. Wenn möglich, sollte Blut am Morgen entnommen werden;
3. Bestimmung der Endpunkte der NYHA-Funktionsklassifizierungsbeurteilung;
4. Aufzeichnung neuer gleichzeitiger Medikationen und Dosisänderungen für ausgewählte Medikationen. Aufzeichnung nachteiliger Events.
5. Zählung wieder aufgenommener Medikationen und Aufzeichnung der Befolgung.

[0373] Wenn zu irgendeiner Zeit während der Untersuchung Serumkaliumspiegel > 5,5 mÄq/l, aber < 6,0 mÄq/l ist, wird die Dosis der Untersuchungsmedikation auf die nächstniedrigere Dosis reduziert, z. B. 50 mg QD (zwei Tabletten) auf 25 mg QD (eine Tablette), 25 mg QD in 25 mg QOD, 25 mg QOD in zeitweilige Unterbrechung. Der Serumkaliumspiegel ist innerhalb einer Woche nach jeder Dosiseinstellung zu bestimmen. Dosiseinstellungen werden auf der Basis des jüngsten Serumkaliumspiegels durchgeführt. Wenn zu irgendeiner Zeit während der Untersuchung der Serumkaliumspiegel ≥ 6,0 mÄq/l ist, muss die Untersuchungsmedikation zeitweilig unterbrochen werden. Wenn die Untersuchungsmedikation zeitweise unterbrochen wird, kann sie mit

einer Tablette QOD erneut begonnen werden, wenn das Serumkalium < 5,5 mÄq/l ist, und kann nach Study Drug Administration, Tabelle 16, titriert werden. Bezüglich detaillierter Dosierungsinstruktionen und Instruktionen zum Wiederbeginn einer Untersuchungsmedikation siehe Study Drug Administration. Wenn zu irgendeiner Zeit während der Untersuchung der Serumkaliumspiegel konstant ≥ 6,0 mÄq/l ist, muss die Untersuchungsmedikation endgültig abgebrochen werden.

Untersuchung 3 (4 Wochen ± 3 Tage nach Randomisierung)

[0374] Die folgenden Verfahren werden nach vier Wochen Behandlung durchgeführt:

1. Herzfrequenz im Sitzen und Manschetten-BP im Sitzen.
2. Klinische Sicherheits-Laborblutuntersuchung, einschließlich Kalium.
3. Klinische Sicherheits-Urinprobe zur Urinanalyse.
4. Bestimmung der NYHA-Funktionsklassifizierung.
5. Endpunkt-Bestimmung.
6. QOL-Bestimmung.
7. Aufzeichnung neuer gleichzeitiger Medikationen und Dosisänderungen für ausgewählte Medikationen.
8. Aufzeichnung ungünstiger Ereignisse.
9. Zählung zurückgebrachter Medikationen und Aufzeichnung der Befolgung.
10. Verteilung einer Drei-Monats-Abgabe der Untersuchungsmedikation mit einer Medikations-Tageskarte.

[0375] Bei dieser Untersuchung wird der Patient instruiert, mit 25 mg QD Eplerenon/Placebo fortzufahren. Wenn der Serumkaliumspiegel, der bei dieser Untersuchung gemessen wird, < 5,0 mÄq/l ist, wird die Untersuchungsstelle mit dem Patienten in Kontakt treten und den Patienten anweisen, die Dosis auf zwei Tabletten pro Tag zu erhöhen. Wenn das Serumkalium in der Woche 4 ≥ 5,0 mÄq/l, aber < 5,0 mÄq/l in Woche 5 ist, wird die Dosis des Untersuchungsarzneimittels auf 50 mg QD (zwei Tabletten) erhöht. In diesem Fall muss das Serumkalium in Woche 6 untersucht werden. Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Untersuchung der Serumkaliumspiegel > 5,5 mÄq/l, aber kleiner 6,0 mÄq/l ist, wird die Dosis der Untersuchungsmedikation auf die nächstniedrigere Dosis reduziert, d. h. 50 mg QD (zwei Tabletten) auf 25 mg QD (eine Tablette), 25 mg QD auf 25 mg QOD, 25 mg QOD auf zeitweilige Unterbrechung. Der Serumkaliumspiegel muss innerhalb einer Woche nach jeder Dosiseinstellung bestimmt werden. Dosiseinstellungen müssen auf dem jüngsten Serumkaliumspiegel basieren. Wenn zu irgendeiner Zeit während der Untersuchung der Serumkaliumspiegel ≥ 6,0 mÄq/l ist, muss die Untersuchungsmedikation zeitweise unterbrochen werden. Wenn die Untersuchungsmedikation zeitweise unterbrochen wird, kann sie mit einer Tablette QOD wieder begonnen werden, wenn das Serumkalium < 5,5 mÄq/l ist, und titriert werden, wie es in Study Drug Administration, Tabelle 16, beschrieben ist. Bezüglich detaillierter Dosisinstruktionen zum Wiederaufnehmen einer Untersuchungsmedikation siehe Study Drug Administration. Wenn der Serumkaliumspiegel zu irgendeiner Zeit während der Untersuchung konstant ≥ 6,0 mÄq/l ist, muss die Untersuchungsmedikation endgültig abgebrochen werden.

Sicherheits-Laborbeurteilung (5 Wochen nach Randomisierung)

[0376] Der Serumkaliumspiegel ist in Woche 5 für alle Patienten zu bestimmen. Für Patienten, deren Dosisspiegel in Woche 4 nicht erhöht war, kann die Dosis der Untersuchungsmedikation auf zwei Tabletten QD erhöht werden, wenn das Serumkalium < 5,0 mÄq/l ist. Wenn die Dosis bei dieser Untersuchung erhöht ist, ist der Serumkaliumspiegel innerhalb einer Woche zu bestimmen. Wenn möglich, sollte Blut für diese Messung am Morgen entnommen werden.

[0377] Wenn zu irgendeiner Zeit während der Untersuchung der Serumkaliumspiegel > 5,5 mÄq/l, aber < 6,0 mÄq/l ist, wird die Dosis der Untersuchungsmedikation auf die nächstniedrigere Dosis reduziert, z. B. 50 mg QD (zwei Tabletten) auf 25 mg QD (eine Tablette), 25 mg QD in 25 mg QOD, 25 mg QOD in zeitweilige Unterbrechung. Der Serumkaliumspiegel ist innerhalb einer Woche nach jeder Dosiseinstellung zu bestimmen. Dosiseinstellungen müssen auf der Basis des jüngsten Serumkaliumspiegels erfolgen. Wenn zu irgendeiner Zeit während der Untersuchung der Serumkaliumspiegel ≥ 6,0 mÄq/l ist, muss die Untersuchungsmedikation zeitweilig unterbrochen werden. Wenn die Untersuchungsmedikation zeitweise unterbrochen wird, kann sie mit einer Tablette QOD erneut begonnen werden, wenn das Serumkalium < 5,5 mÄq/l ist, und kann nach Study Drug Administration, Tabelle 16, titriert werden. Bezüglich detaillierter Dosierungsinstruktionen und Instruktionen zum Wiederbeginn einer Untersuchungsmedikation siehe Study Drug Administration. Wenn zu irgendeiner Zeit während der Untersuchung der Serumkaliumspiegel konstant ≥ 6,0 mÄq/l ist, muss die Untersuchungsmedikation endgültig abgebrochen werden.

Untersuchungen ab Untersuchung 4 (3 Monate ± 10 Tage nach Randomisierung und alle 3 Monate danach)

[0378] Nach dreimonatiger Behandlung und alle drei Monate danach werden die folgenden Verfahren durchgeführt:

1. Herzfrequenz im Sitzen und Manschetten-BP im Sitzen.
2. Klinische Sicherheits-Laborblutuntersuchung, einschließlich Kalium, und klinische Sicherheits-Urinprobe zur Urinanalyse werden in den Monaten 3, 6, 12, 18, 24 und alle 6 Monate danach, solange wie die Studie fortgesetzt wird, durchgeführt. Eine Blutentnahme für Serumkalium wird nur in den Monaten 9, 15, 21 und alle drei Monate danach, solange wie die Untersuchung dauert, durchgeführt.
3. Bestimmung der NYHA-Funktionsklassifizierung. 4. Endpunkt-Bestimmung.
5. QOL-Bestimmungen weden in den Monaten 3, 6 und 12 durchgeführt.
6. Aufzeichnung neuer gleichzeitiger Medikationen und Dosisänderungen für ausgewählte Medikationen.
7. Aufzeichnung ungünstiger Ereignisse.
8. Zählung zurückgebrachter Medikationen und Aufzeichnung der Befolgung.
9. Austeilung einer Drei-Monats-Lieferung der Untersuchungsmedikation mit einer Medikations-Tageskarte.

[0379] Wenn zu irgendeiner Zeit während der Untersuchung der Serumkaliumspiegel > 5,5 mÄq/l, aber < 6,0 mÄq/l ist, wird die Dosis der Untersuchungsmedikation auf die nächstniedrigere Dosis reduziert, z. B. 50 mg QD (zwei Tabletten) auf 25 mg QD (eine Tablette), 25 mg QD in 25 mg QOD, 25 mg QOD in zeitweilige Unterbrechung. Der Serumkaliumspiegel ist innerhalb einer Woche nach jeder Dosiseinstellung zu bestimmen. Dosiseinstellungen müssen auf der Basis des jüngsten Serumkaliumspiegels erfolgen. Wenn zu irgendeiner Zeit während der Untersuchung der Serumkaliumspiegel ≥ 6,0 mÄq/l ist, muss die Untersuchungsmedikation zeitweilig unterbrochen werden. Wenn die Untersuchungsmedikation zeitweise unterbrochen wird, kann sie mit einer Tablette QOD erneut begonnen werden, wenn das Serumkalium < 5,5 mÄq/l ist, und kann nach Study Drug Administration, Tabelle 16, titriert werden. Bezüglich detaillierter Dosierungsinstruktionen und Instruktionen zum Wiederbeginn einer Untersuchungsmedikation siehe Study Drug Administration. Wenn zu irgendeiner Zeit während der Untersuchung der Serumkaliumspiegel konstant ≥ 6,0 mÄq/l ist, muss die Untersuchungsmedikation endgültig abgebrochen werden.

Abschließende Untersuchung oder frühzeitiger Abbruch der Untersuchungsmedikation

[0380] Die folgenden Verfahren werden bei der abschließenden Untersuchung durchgeführt:

1. Herzfrequenz im Sitzen und Manschetten-BP mit Sitzen.
2. Körperliche Untersuchung.
3. Elektrokardiogramm mit 12 Ableitungen.
4. Klinische Sicherheits-Laborblutuntersuchung, einschließlich Kalium.
5. Klinische Sicherheits-Urinprobe zur Urinanalyse.
6. Bestimmung der NYHA-Funktionsklassifizierung.
7. Endpunktbestimmung.
8. QOL-Bestimmungen.
9. Aufzeichnung neuer gleichzeitiger Medikationen und Dosisänderungen für ausgewählte Medikationen.
10. Aufzeichnung nachteiliger Ereignisse.
11. Zählung zurückgegebener Medikationen und Aufzeichnung der Befolgung.

[0381] Abnormalen Befunden bei der Enduntersuchung sollte vom Forscher nachgegangen werden, bis sie zufriedenstellend gelöst sind.

Endgültiger Abbruch der Untersuchungsmedikation vor Untersuchungsbeendigung

[0382] Wenn ein Patient aus irgendeinem Grund die Untersuchungsmedikation endgültig abbricht, bevor die Untersuchung beendet ist, muss der Grund für einen derartigen Abbruch in Permanent Cessation of Study Drug Form aufgenommen werden. Der endgültige Abbruch der Untersuchungsmedikation muss auch vom Koordinator oder vom Forscher beim IVRS-Zentrum registriert werden. Der Patient muss die in Abschnitt 4.3.h, abschließende Untersuchung oder früher Abbruch der Untersuchungsmedikation, durchgemacht haben, und geeignete CRFs müssen beendet sein. Alle Daten des Patienten vor Abbruch der Untersuchungsmedikation werden für G. D. Searle & Co zugänglich gemacht, und der Patient wird weiterhin per Telefon alle drei Monate bis zum Ende der Untersuchung nach Endpunkten überwacht.

[0383] Ein Patient kann die Untersuchungsmedikation aus einem der folgenden Gründe endgültig abbrechen:

1. Unfähigkeit, die Untersuchungsmedikation zu vertragen.
2. Andauernder Serumkaliumspiegel ≥ 6,0 mÄq/l, wenn der Patient die niedrigste Dosis erhält (1 Tablette

QOD).
3. Schwangerschaft.
4. Administrative Gründe.
5. Ein beliebiger anderer Grund, der nach Meinung des Forschers im Interesse des Patienten liegt.
6. Verlangen des Patienten, sich zurückzuziehen. Der Patient hat das Recht, sich zu jeder Zeit aus beliebigem Grund zurückzuziehen.
7. Behandlung mit Spironolacton.

[0384] Es ist klar, dass ein übermäßiges Beenden die Untersuchungsmedikation nicht aussagekräftig machen kann; daher sollte ein unnötiges Beenden der Medikation vermieden werden. Eine klare Beschreibung der Versuchsverfahren für die Patienten und ihr Einverständnis in schriflicher Form ist nicht nur eine Muss-Vorschrift, sondern zur Begrenzung unnötiger Medikationsbeendigung essentiell.

STATISTIK Probengrößen-Justifizierung

Probengröße und Mortalitätsannahmen

[0385] Randomisierte Patienten werden überwacht, bis 1.012 Todesfälle aufgetreten sind. Diese Zahl wird die über 90%ige Fähigkeit liefern, im Vergleich zur Placebo-Gruppe, eine 18,5%ige Reduktion der Todesrate nachzuweisen. Wenn im ersten Jahr die Placebo-Mortalitätsrate in der Placebo-Gruppe 15% oder höher ist und bis zu 6.200 Patienten über einen Zeitraum von 18 Monaten involviert sind, sollte die Zielzahl von 1.012 Toten innerhalb der ersten 30 Monate des Versuchs auftreten (18 Monate Eintragung plus 12 Monate Überwachung, nachdem der letzte Patient aufgenommen wurde).
[0386] Um die erforderliche Anzahl von Patienten und die Dauer der Überwachung zur Erreichung dieser Todesfälle zu bestimmen, wurden Daten aus drei Versuchen berücksichtigt. In diesen Versuchen lag die Ein-Jahres-Mortalitätsrate für die Gruppen, die eine aktive Behandlung erhielten, im Bereich von 12% bis 23%. Im AIRE-Versuch, der in mehreren europäischen Ländern durchgeführt wurde, und im TRACE-Versuch, der in Dänemark durchgeführt wurde, lagen die Mortalitätsraten im ersten Jahr in den aktiven Gruppen (ACE-I) bei 16% beziehungsweise 23%. (The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993; 342: 821–828; Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliasen P, Lyngborg K, Videbæk J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC, Aliot E, Persson S, Camm AJ for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1670–1676). Im AIRE-Versuch war die Rate im ersten Jahr unter allen randomisierten Patienten, die kein Digoxin erhalten hatten, etwa 12% (etwa 17% bei Patienten, die Digoxin erhielten). (Spargias KS, Hall AS, Ball SG. Safety concerns about digoxin alter acute myocardial infarction. Lancet 1999; 354: 391–392). Im GISSI-3-Versuch war bei Patienten, die für Lisinopril randomisiert waren und die den Tag 3 bei Killip-Klasse > I erlebten, die Mortalität im ersten Jahr 22%. Für diese Patienten wurde die ACE-I-Behandlung nach 42 Tagen gestoppt, aber mehr als 50% von ihnen erhielten eine Langzeitbehandlung. Die Tabelle unten gibt die erforderliche Anzahl der Patienten und die Dauer der Überwachung, basierend auf drei verschiedenen Schätzungen, für die Placebo-Mortalitätsrate innerhalb eines Jahres an (12%, 15% und 18%). Diese Resultate wurden unter Verwendung von Software erhalten, die von Shih, 1995, beschrieben wurde. (Shih JH. Sample size calculation for complex clinical trials with survival endpoints. Controlled Clinical Trials 1995; 16: 395–407).
[0387] Die Berechnungen nehmen eine abnehmende Mortalitätsgefahr ähnlich der, die bei der aktiven Behandlungsgruppe des AIRE-Versuchs zu sehen war, an. Ähnliche Resultate wurden unter Verwendung der Resultate aus dem TRACE-Versuch erhalten. Es wurden eher die aktiven Gruppen als die Placebo-Gruppen dieser ACE-I-Versuche verwendet, da der aktuelle Versuch eine Hintergrundmedikation, einschließlich ACE-I, für alle Patienten erlauben wird. Es wird auch angenommen, dass das Risikoverhältnis zwischen den zwei Behandlungsgruppen mit der Zeit konstant ist (proportionale Risiken) und dass eine größere Rekrutierungsrate in den letzten 12 Monaten des Eintragungszeitraums als in den ersten sechs Monaten auftreten wird.

Tabelle 17. Anzahl der Patienten, die unter verschiedenen Mortalitätsannahmen aufgenommen werden

Verringerung im Todesrisiko (%)	Zielzahl für Todesfälle	Plazebo-Mortalitätsrate im 1. Jahr (%)	Anzahl der Patienten, die aufzunehmen sind (auf 100)				
			12 Monate Überwachung	15 Monate Überwachung	18 Monate Überwachung	21 Monate Überwachung	24 Monate Überwachung
15,0	1598	12	11600	10800	10100	9400	8900
		15	9300	8700	8100	7600	7200
		18	7800	7300	6800	6400	6000
18,5	1012	12	7500	6900	6500	6100	5700
		15	6000	5600	5200	4900	4600
		18	5000	4700	4400	4100	3900
22,0	687	12	5200	4800	4500	4200	4000
		15	4200	3900	3600	3400	3200
		18	3500	3200	3000	2800	2700

Überwachung nach 18 Monaten Beteiligung

[0388] Die Mortalitätsreduktion im Verlauf der Untersuchung war im AIRE-Versuch 27% und im TRACE-Ver-

such 22%. Im Verlauf des aktuellen Versuchs wird ein geringerer Behandlungseffekt als in den früheren Versuchen erwartet, da erwartet wird, dass die aktiven Behandlungsgruppen in den früheren Versuchen denen der Placebo-Gruppe im aktuellen Versuch ähnlich sind. Daher wurden Reduktionen bei der Mortalität im ersten Jahr von 15%, 18,5% und 22% bei den Probengrößen-Szenarien angenommen. Es wird betont, dass im jüngeren RALES-Versuch das aktive Agens mit demselben Wirkmechanismus wie Eplerenon trotz einer unterschiedlichen Patienten-Bevölkerungsgruppe eine über 30%ige Reduktion bei der Mortalität im Vergleich zu Placebo erreichte. (Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341(10): 709–717). U dem RALES-Versuch erhielten die meisten Patienten in jeder Behandlungsgruppe zusätzlich zu ihrer Untersuchungsmedikation eine Standardtherapie.

Ausfall bei der Befolgung

[0389] Die Probengrößenbestimmungen waren nicht für Verluste bei der Befolgung eingestellt, da die Untersuchungskonzeptverfahren erwarteten, dass dieser Ausfall unter 1% gehalten wird.

Basislinien- und demographische Analyse

[0390] Die Vergleichbarkeit von Behandlungsgruppen bezüglich der Basislinienfaktoren und demographischer Faktoren wird unter Verwendung von t-Tests für kontinuierliche Variable und Tests der kleinsten Fehlerquadrate auf bestimmte Variable untersucht.

Wirksamkeitsanalyse

Primäre und sekundäre Endpunkte

[0391] Alle statistischen Analysen der primären und sekundären Endpunkte werden dem "intention-to-treat"-Prinzip folgen. Die Daten von randomisierten Patienten werden entsprechend der ursprünglichen Behandlungszuordnung für den Patienten analysiert, und alle Patienten werden bezüglich der Mortalität und anderer wesentlicher Endpunkte für die Dauer der Untersuchung beobachtet, und zwar ungeachtet der Befolgung, mit der die Untersuchungsmedikation eingenommen wurde.

[0392] Für jeden Endpunkt wird die "time-to-event" analysiert, wobei der Logrank-Test beim Gesamtlevel von 0,05 verwendet wurde und die Notwendigkeit von Interim-Analysen berücksichtigt wurde. Um in die statistische Analyse aufgenommen zu werden, muss ein beurteilbares Endpunktevent durch das Critical Events Committee anerkannt werden. Kaplan-Meier-Kurven werden verwendet um die verschiedenen time-to-event-Verteilungen zusammenzufassen. Erläuternde Analysen dieser Endpunkte unter Verwendung von Basislinienecharakteristika als Co-Varianten können unter Anwendung der Cox-Proportionalitäts-Riskiko-Regression durchgeführt werden um relative Risikoraten und 95%ige Konfidenzintervalle zu bestimmen.

[0393] Die Logrank-Tests und die Cox-Regressionsanalysen werden nach geographischer Region gegliedert. Die Regionen werden aus den USA und Canada; Latein-Amerika; Osteuropa und Westeuropa, das auch Australien, Neuseeland, Israel und Südafrika mit beinhalten soll, bestehen.

Lebensqualität

[0394] Geeignete statistische Methoden werden eingesetzt um die Lebensqualität (quality of life = QOL) zu analysieren. Instrumente, die zur Analyse eingesetzt werden, umfassen KCCQ, SF-12, EuroQoL Health Rating Scale, MOS-D-Depressions-Skala und die BSI-A-Angst-Skala.

Untergruppenanalysen

[0395] Es werden Untergruppenanalysen für die primären und sekundären Endpunkte durchgeführt. Untergruppen werden auf den Basislinienaufzeichnungen, wie Rasse (schwarz, nichtschwarz), Geschlecht, Alter, Vorliegen von Diabetes, Ejektionsfraktion, Serumkalium, Serumkreatinin, Verwendung von β-Blockern, Verwendung von Digoxin, Verwendung von Kalium-Ergänzungsmitteln, erster gegenüber nachfolgendem AMI, Killip-Klasse, Reperfusionsstatus, Hypertensionsgeschichte, HF-Geschichte, Geschichte mit Rauchen, Anginageschichte, Zeit vorn Index-AMI bis zur Randomisierung und geographischer Region. Untergruppen, die auf kontinuierlichen Messungen, wie Alter, Ejektionsfraktion, Serumkalium und Serumkreatinin, basieren, werden mit dem Mittelwert dichotomisiert.

Sicherheitsanalyse

[0396] Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Untersuchungsmedikation erhalten, werden in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen. Routine-Sicherheitsdaten werden nur von Patienten gesammelt, die die Untersuchungsmedikation noch einnehmen.

Symptome und ungünstige Ereignisse

[0397] Alle ungünstigen Ereignisse werden codiert und von der Behandlungsgruppe zusammengefasst. Das Auftreten von nachteiligen Ereignissen, die eine Notbehandlung erfordern, wird von der Behandlungsgruppe zusammen mit Körpersystem, wie Schwere und Zuordnung, tabellarisch zusammengestellt. Darüber hinaus werden Vorfälle ungünstiger Ereignisse, die die Unterbrechung der Untersuchungsmedikation und ernste ungünstige Ereignisse verursachen, von der Behandlungsgruppe zusammengefasst werden. Nur solche ungünstigen und ernsten ungünstigen Ereignisse, die innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Patientendosis der Untersuchungsmedikation auftreten, werden in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen.

Vitalfunktionen

[0398] Die Vitalfunktionen werden aufgelistet und für festgelegte Zeiten und Behandlungen zusammengefasst. Änderungen von der Basislinie bei der Herzfrequenz und dem BP werden durch Covarianzanalyse mit dem Basislinienwert als Covariante analysiert werden.

Klinische Labortests

[0399] Klinische Labordaten werden zusammengefasst, und Behandlungsgruppen werden verglichen, Innerhalb einer Behandlungsgruppe werden Änderungen ab der Basislinie bis zur Nachbehandlung unter Anwendung eines paarweise durchgeführten t-Tests analysiert. Differenzen zwischen Behandlungsgruppen werden unter Verwendung der Covarianzanalyse mit Basislinienwerten als Covariante beurteilt. Es werden Verschiebungstabellen eingesetzt um die Verschiebung in Laborwerten graphisch darzustellen. Diese Verschiebungstabellen werden die Laborwerte aufnehmen, die entweder für die Basislinie oder für die Nachbehandlung klinisch relevant hoch oder niedrig sind. Das Auftreten von klinisch relevanten Laborresultaten wird von der Behandlungsgruppe tabellarisch angegeben.

Komitees

[0400] Zusammen mit dem Sponsor wird das Leitungskomitee, das aus den Führungsforschern aus jedem beteiligten Land oder jeder beteiligten Region besteht, den Versuch überwachen. Es wird auch einen unabhängigen Datensicherheits-Überwachungsausschuss geben. Alle Endpunkte werden durch ein kritisches Event-Kommitee (critical events committee) anerkannt.

Leitungskomitee

[0401] Das Leitungskomitee wird aus den Führungsforschern jedes beteiligten Landes oder jeder beteiligten Region, dem Sponsor und einem unabhängigen Statistiker bestehen. Es wird während der Durchführung des Versuchs für die Versuchsresultate blind bleiben. Es wird die Durchführung und Aufzeichnung des Versuchs, einschließlich Entwicklung des Netzwerks von Forschern, Sicherstellung der fachlichen klinischen Leitung und eines hohen Standards der wissenschaftlichen Qualität und die Erstellung notwendiger Modifikationen am Protokoll überwachen. Die Satzung des Leitungskomitees wird die Verantwortlichkeiten des Komitees definieren.

Komitee für kritische Ereignisse (= critical events committee = CEC)

[0402] Der Zweck des unabhängigen Komitees für kritische Events (CEC) besteht darin, den Grund für alle Endpunktevents für jeden Patienten während dieses Versuchs zu klassifizieren. Dieses Komitee wird die Dokumentation jedes verdächtigen Endpunktevents überprüfen und wird für Behandlungszuweisungen blind bleiben. Das CEC wird die Natur jedes Events beurteilen und festlegen, ob die vorspezifizierten Kriterien für die Endpunkte gegeben waren. Die CEC-Satzung wird die Verantwortlichkeiten des Komitees definieren.

Datensicherheits-Überwachungsausschuss (= Data Safety Monitoring Board, DSMB) und Interims-Analysen

[0403] Ein unabhängiger DSMB wird aufgestellt um die Sicherheit und Wirksamkeit des Versuchs zu überwa-

chen und zu bestimmen, ob ausreichend Behandlungsdifferenzen vorliegen um den Versuch vorzeitig zu beenden. Der DSMB wird aus fünf Mitgliedern bestehen: vier Kardiologen, Fachleute bei der Diagnose von Herzinsuffizienz (beziehungsweise Herzversagen) und seiner Progression, und ein medizinischer Statistiker, Experte bei der Analyse von klinischen Versuchsdaten. Ein Miglied wird als Vorsitzender fungieren. Kein Mitglied des DSMB wird als Forscher für die Untersuchung arbeiten. Die DSMB-Satzung wird die Verantwortlichkeiten des Komitees definieren.

[0404] Entscheidungen über einen frühen Untersuchungsschluss zur Wirksamkeit werden von einer Grenze des O'Brien-Fleming-Typs mit einer LanDeMets-alpha-Ausgabenfunktion getroffen. Empfehlungen des DSMB werden dem Vorsitzenden des Leitungskomitees, das für einen Abbruch verantwortlich ist, berichtet.

[0405] Um die Blindheit bei Searle und anderen Untersuchungsbeteiligten aufrecht zu erhalten, wird eine externe statistische Gruppe alle Aspekte der Interims-Berichte erstellen und direkt dem DSMB mitteilen.

IVRS-Center

[0406] Zur Behandlungszuteilung und Verfolgung einer Rekrutierung, der Probennahme und der Medikationslieferung wird ein IVRS-Center verwendet.

Patentansprüche

1. Kombination, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge eines Epoxy-steroidalen Aldosteron-Rezeptorantagonisten und eine therapeutisch wirksame Menge eines Inhibitors für das Angiotensin-umwandelnde Enzym, wobei der genannte Inhibitor für das Angiotensin-umwandelnde Enzym aus der Gruppe, bestehend aus Alacepril, Benazepril, Captopril, Cilazapril, Delapril, Enalapril, Enalaprilat, Fosinopril, Fosinoprilat, Imidapril, Lisinopril, Perindopril, Chinapril, Ramipril, Saralasinacetat, Temocapril, Trandolapril, Ceranapril, Moexipril, Chinaprilat, Spirapril, Bioproject BP1.137, Chiesi CHF 1514, Fisons FPL-66564, Idrapril, Marion Merrell Dow MDL-100240, Perindoprilat und Servier S-5590, ausgewählt worden ist.

2. Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der genannte Epoxy-steroidale Aldosteron-Rezeptorantagonist in einer Menge vorliegt, die therapeutisch wirksam ist um das Aldosteron zu antagonisieren, wobei diese Menge jedoch nicht ausreichend ist, dass der genannte Aldosteron-Rezeptorantagonist eine wesentliche nachteilige Nebenwirkung bewirkt.

3. Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Inhibitor für das Angiotensin-umwandelnde Enzym aus der Gruppe, bestehend aus Alacepril, Benazepril, Captopril, Cilazapril, Delapril, Enalapril, Enalaprilat, Fosinopril, Fosinoprilat, Imidapril, Lisinopril, Perindopril, Chinapril, Ramipril, Saralasinacetat, Temocapril, Trandolapril, Ceranapril, Moexipril, Chinaprilat und Spirapril, ausgewählt worden ist.

4. Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der genannte Aldosteron-Rezeptorantagonist eine Verbindung vom Epoxy-steroidalen Typ ist, die dadurch charakterisiert ist, dass sie eine 9α-,11α-substituierte Epoxygruppierung hat.

5. Kombination nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die genannte Verbindung vom Epoxy-steroidalen Typ Eplerenon ist.

6. Kombination nach Anspruch 1, weiterhin dadurch gekennzeichnet, dass der genannte Inhibitor für das Angiotensin-umwandelnde Enzym und der genannte Rldosteron-Rezeptorantagonist in der genannten Kombination in einem Gewichtsverhältnis von 0,5 : 1 bis 20 : 1 des genannten Inhibitors für das Angiotensin-umwandelnde Enzym zu dem genannten Rldosteron-Rezeptorantagonist vorhanden sind.

7. Kombination nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das genannte Gewichtsverhältnis im Bereich von 1 : 1 bis 15 : 1 liegt.

8. Kombination nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das genannte Gewichtsverhältnis im Bereich von 1 : 1 bis 5 : 1 liegt.

9. Verwendung einer Kombination, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge einer Zweikomponentenkombination, bestehend im Wesentlichen aus einem Epoxy-steroidalen Aldosteron-Rezeptorantagonisten als erste Komponente und einem Inhibitor für das Angiotensin-umwandelnde Enzym als eine zweite Komponente, wobei der genannte Inhibitor für das Angiotensin-umwandelnde Enzym aus der Gruppe, bestehend aus Alacepril, Benazepril, Captopril, Cilazapril, Delapril, Enalapril, Enalaprilat, Fosinopril, Fosinoprilat, Imidapril, Li-

sinopril, Perindopril, Chinapril, Ramipril, Saralasinacetat, Temocapril, Trandolapril, Ceranapril, Moexipril, Chinaprilat, Spirapril, Bioproject BP1.137, Chiesi CHF 1514, Fisons FPL-66564, Idrapril, Marion Merrell Dow MDL-100240, Perindoprilat und Servier S-5590 ausgewählt worden ist, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von kardiovaskulären Störungen bei einem Patienten, der an mehrfachen kardiovaskulären Störungen leidet oder dafür empfindlich ist.

10. Verwendung der Kombination nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der genannte Epoxy-steroidale Aldosteron-Rezeptorantagonist in einer therapeutisch wirksamen Menge vorhanden ist um das Aldosteron zu antagonisieren, jedoch nicht ausreichend ist, eine nachteilige Nebenwirkung zu bewirken.

11. Verwendung der Kombination nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der genannte Inhibitor für das Angiotensin-umwandelnde Enzym aus der Gruppe Alacepril, Benazepril, Captopril, Cilazapril, Delapril, Enalapril, Enalaprilat, Fosinopril, Fosinoprilat, Imidapril, Lisinopril, Perindopril, Chinapril, Ramipril, Saralasinacetat, Temocapril, Trandolapril, Ceranapril, Moexipril, Chinaprilat und Spirapril ausgewählt wird.

12. Verwendung der Kombination nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Inhibitor für das Angiotensin-umwandelnde Enzym und der genannte Epoxy-steroidale Aldosteron-Rezeptorantagonist in sequentieller Art und Weise verabreicht werden sollen.

13. Verwendung der Kombination nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der genannte Inhibitor für das Angiotensin-umwandelnde Enzym und der genannte Epoxy-steroidale Aldosteron-Rezeptorantagonist in im Wesentlichen gleichzeitiger Weise verabreicht werden sollen.

14. Verwendung der Kombination nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Epoxy-steroidale Aldosteron-Rezeptorantagonist eine Verbindung ist, die dadurch charakterisiert ist, dass sie eine 9α-,11α-substituierte Epoxygruppierung hat.

15. Verwendung der Kombination nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die genannte Epoxy-steroidale Verbindung Eplerenon ist.

16. Verwendung der Kombination nach Anspruch 9, weiterhin dadurch gekennzeichnet, dass der Inhibitor für das genannte Angiotensin-umwandelnde Enzym und der genannte Epoxy-steroidale Aldosteron-Rezeptorantagonist bei der genannten Co-Therapie in einem Gewichtsverhältnis im Bereich von 0,5 : 1 bis 20 : 1 des genannten Inhibitors für das Angiotensin-umwandelnde Enzym zu dem genannten Aldosteron-Rezeptorantagonist verwendet werden sollen.

17. Verwendung der Kombination nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass das genannte Gewichtsverhältnis im Bereich von 1 : 1 bis 15 : 1 liegt.

18. Verwendung der Kombination nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass das genannte Gewichtsverhältnis im Bereich von 1 : 1 bis 5 : 1 liegt.

19. Verwendung der Kombination nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der genannte Inhibitor für das Angiotensin-umwandelnde Enzym Captopril in einem Dosisbereich von 40 mg bis 80 mg pro Dosis oder Enalapril in einem Dosisbereich von 5 mg bis 25 mg pro Dosis ist.

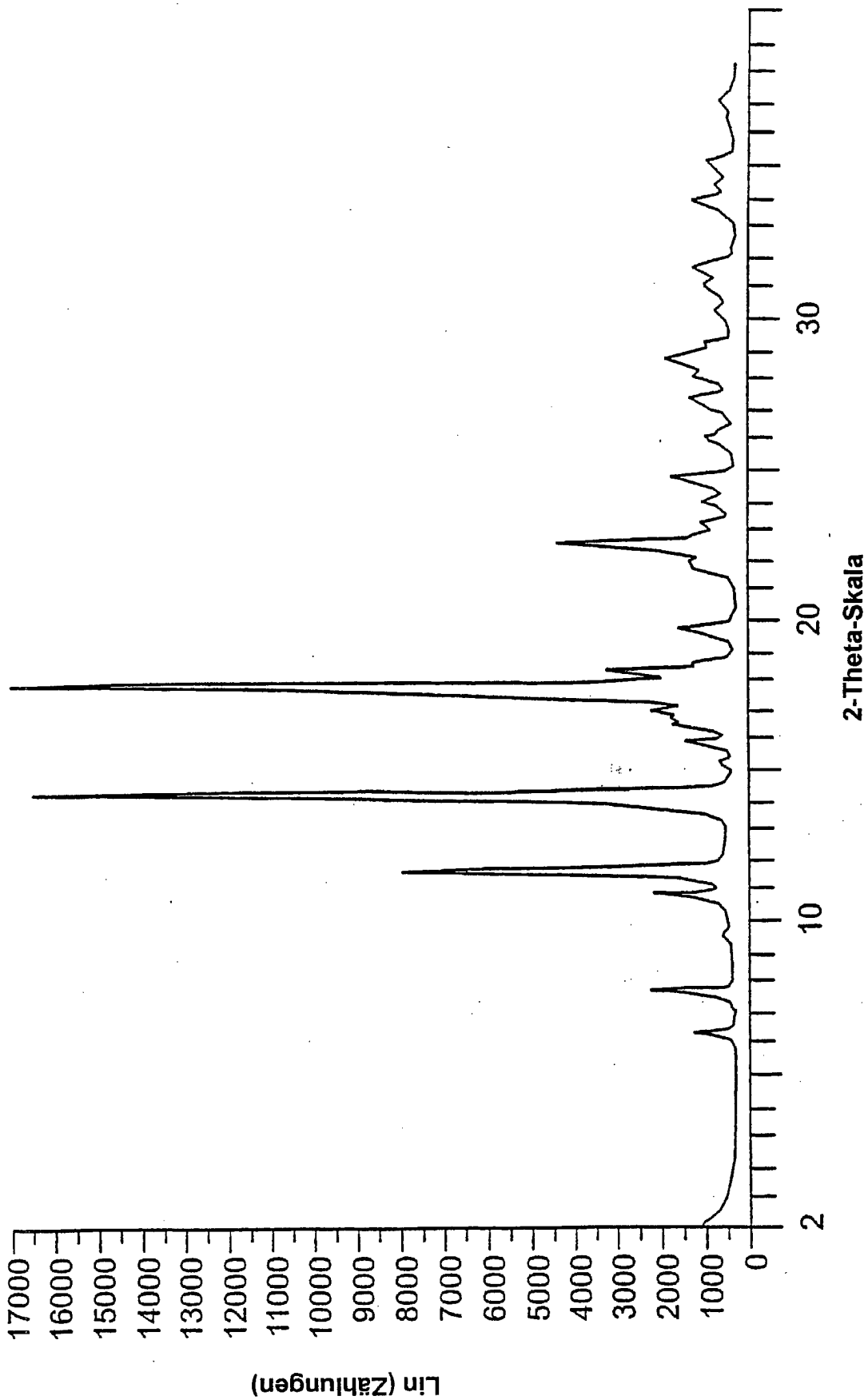
20. Verwendung der Kombination nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Inhibitor für das genannte Angiotensin-umwandelnde Enzym Ramipril in einem Dosisbereich von 2 mg bis 20 mg pro Dosis oder Lisinopril in einem Dosisbereich von 5 mg bis 25 mg pro Dosis ist.

21. Verwendung der Kombination nach den Ansprüchen 9, 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, dass der genannte Epoxy-steroidale Aldosteron-Rezeptorantagonist Eplerenon in einem Dosisbereich von 25 mg bis 100 mg pro Dosis ist.

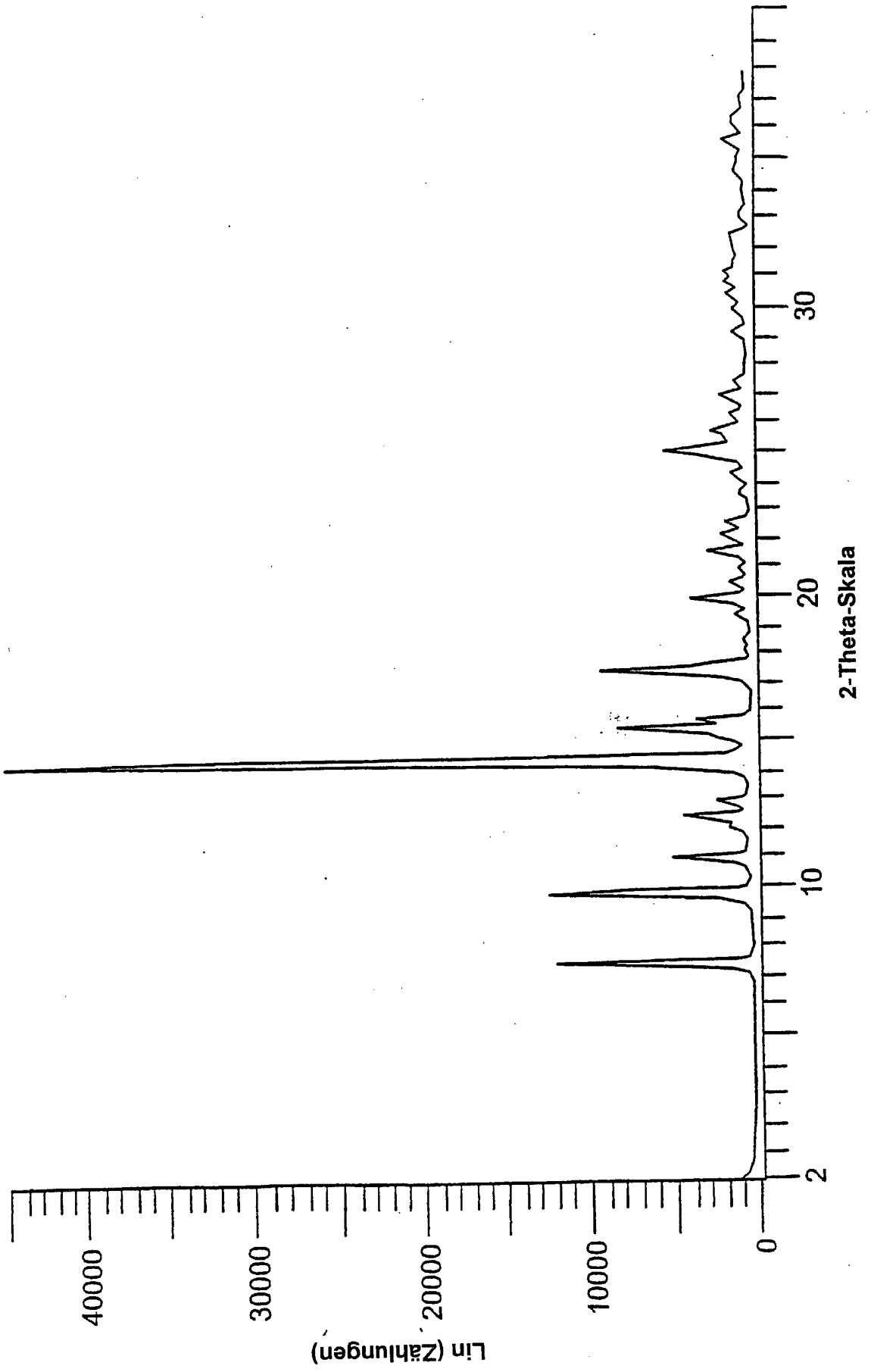
Es folgen 39 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

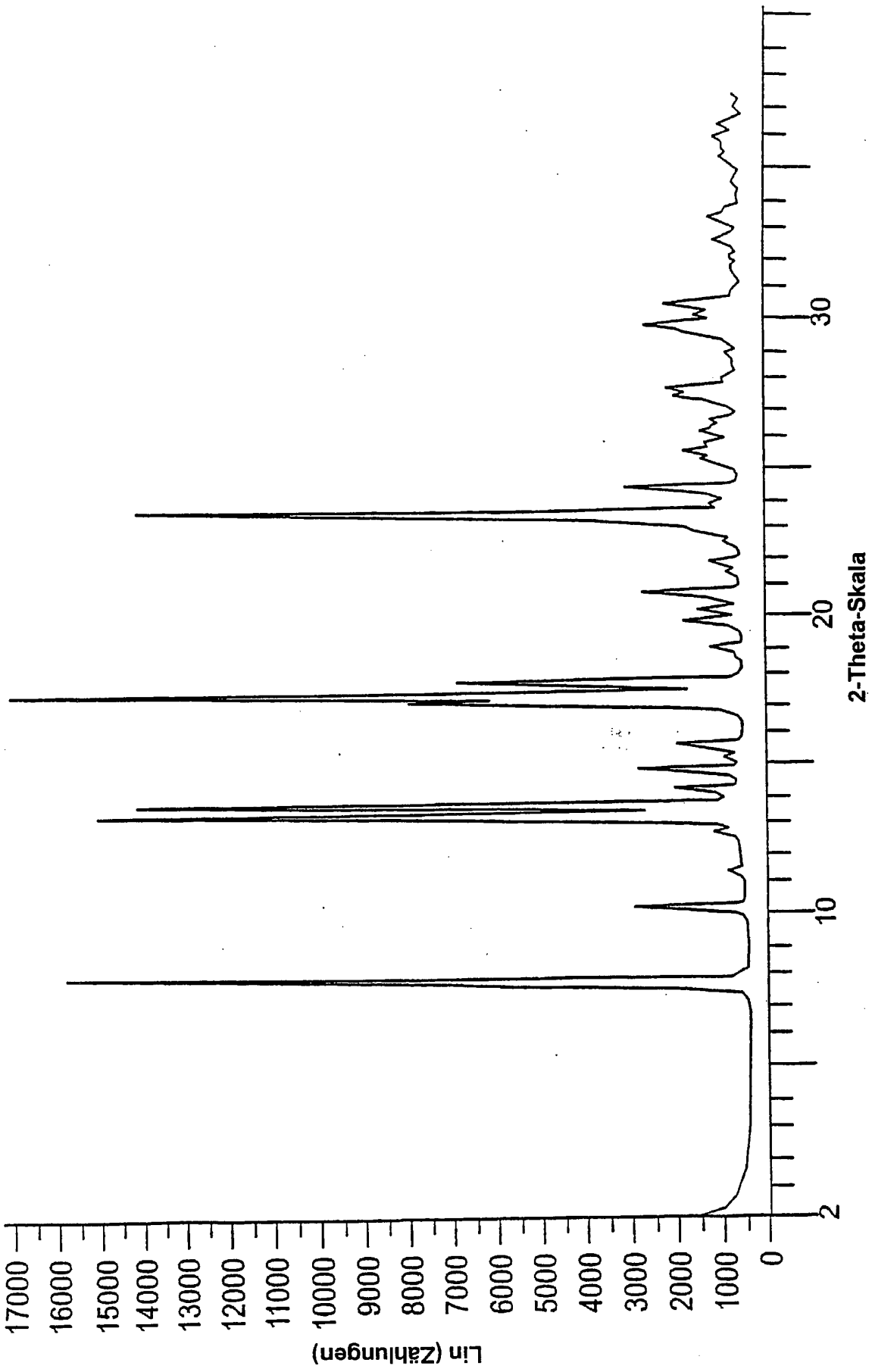
FIGUR 1A



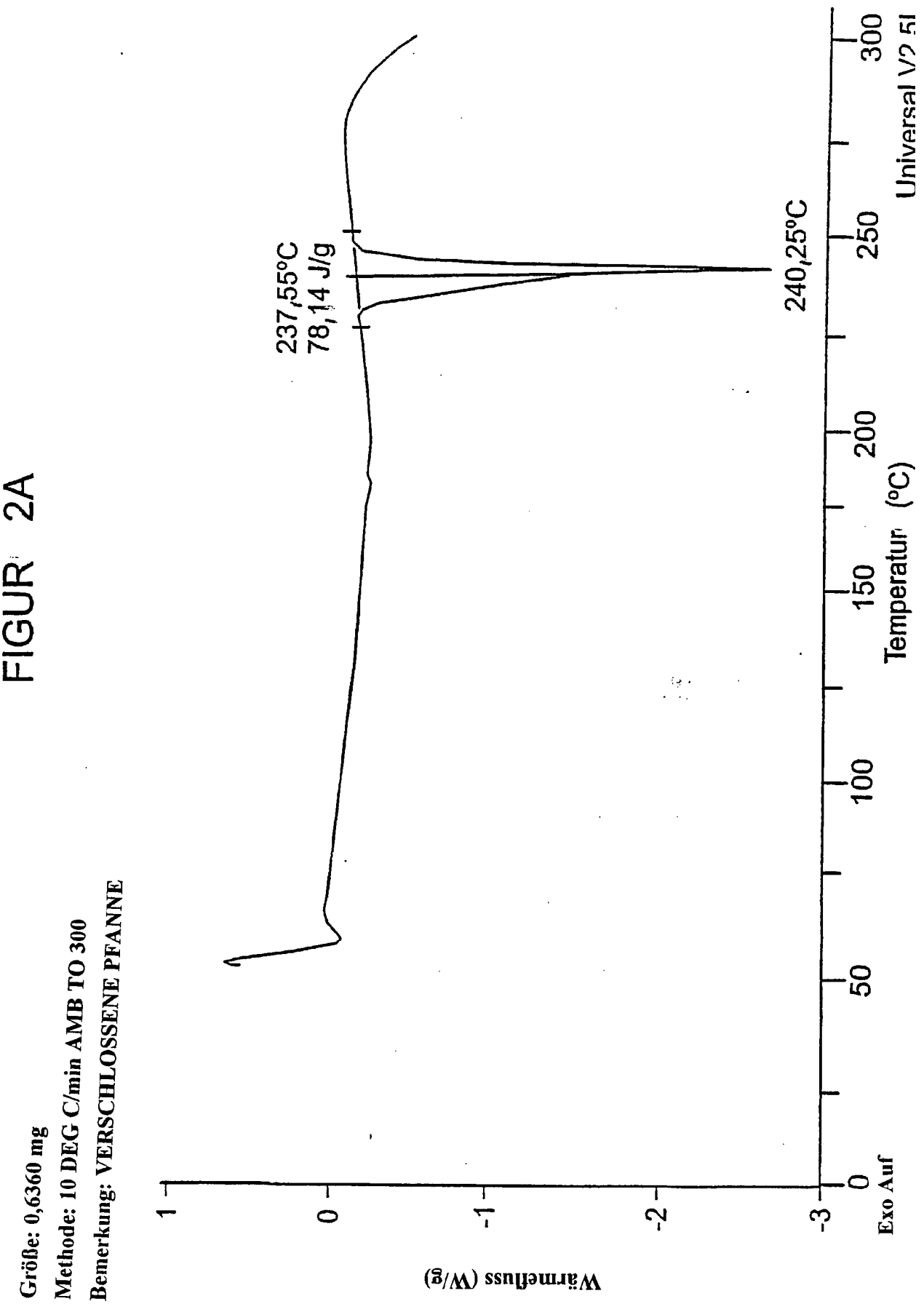
FIGUR 1B


Lin (Zählungen)
40000
30000
20000
10000
0
2
10
20
30
2-Theta-Skala

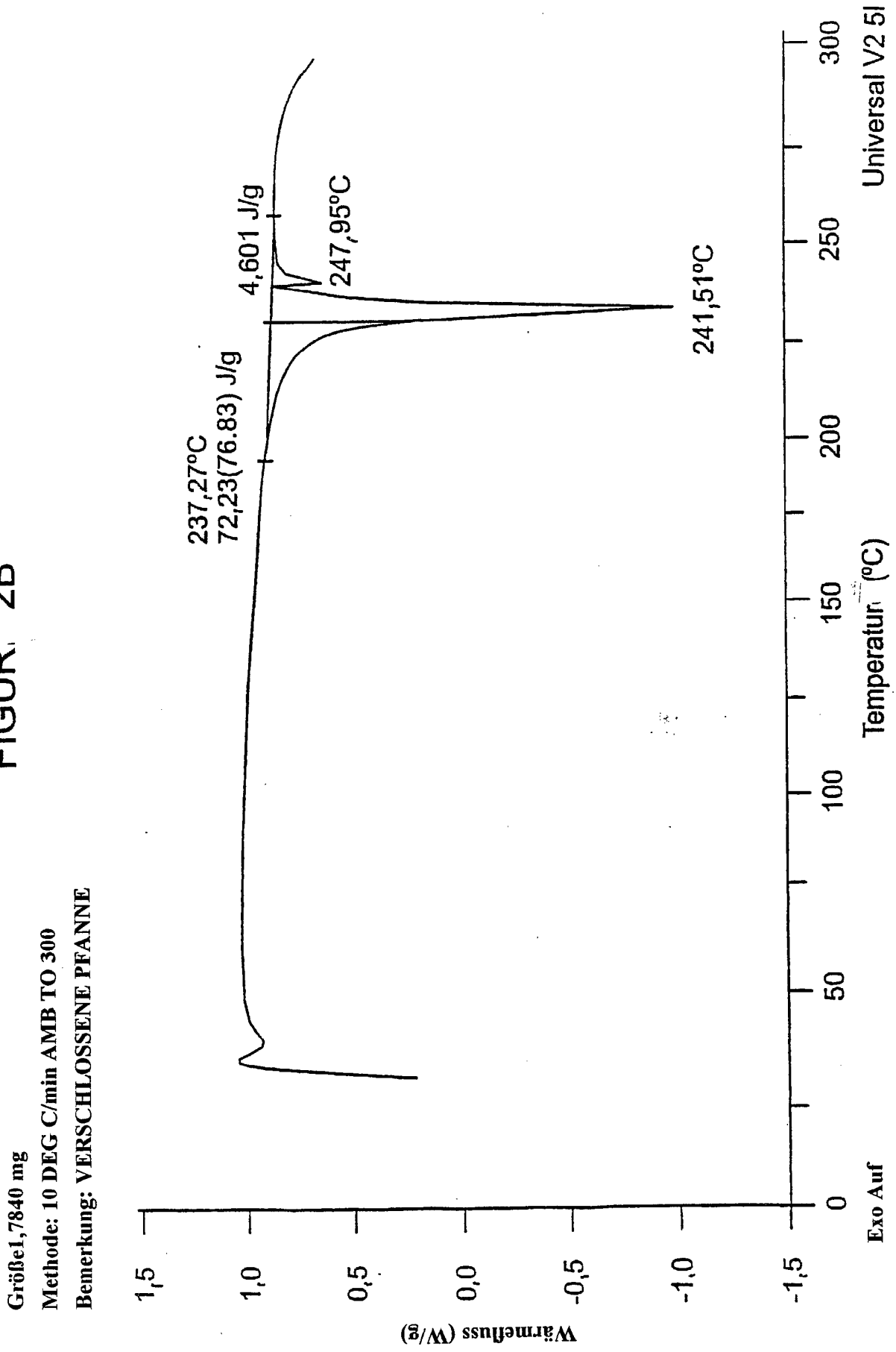
FIGUR 1C


Lin (Zählungen)
17000
16000
15000
14000
13000
12000
11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
2
10
20
30
2-Theta-Skala

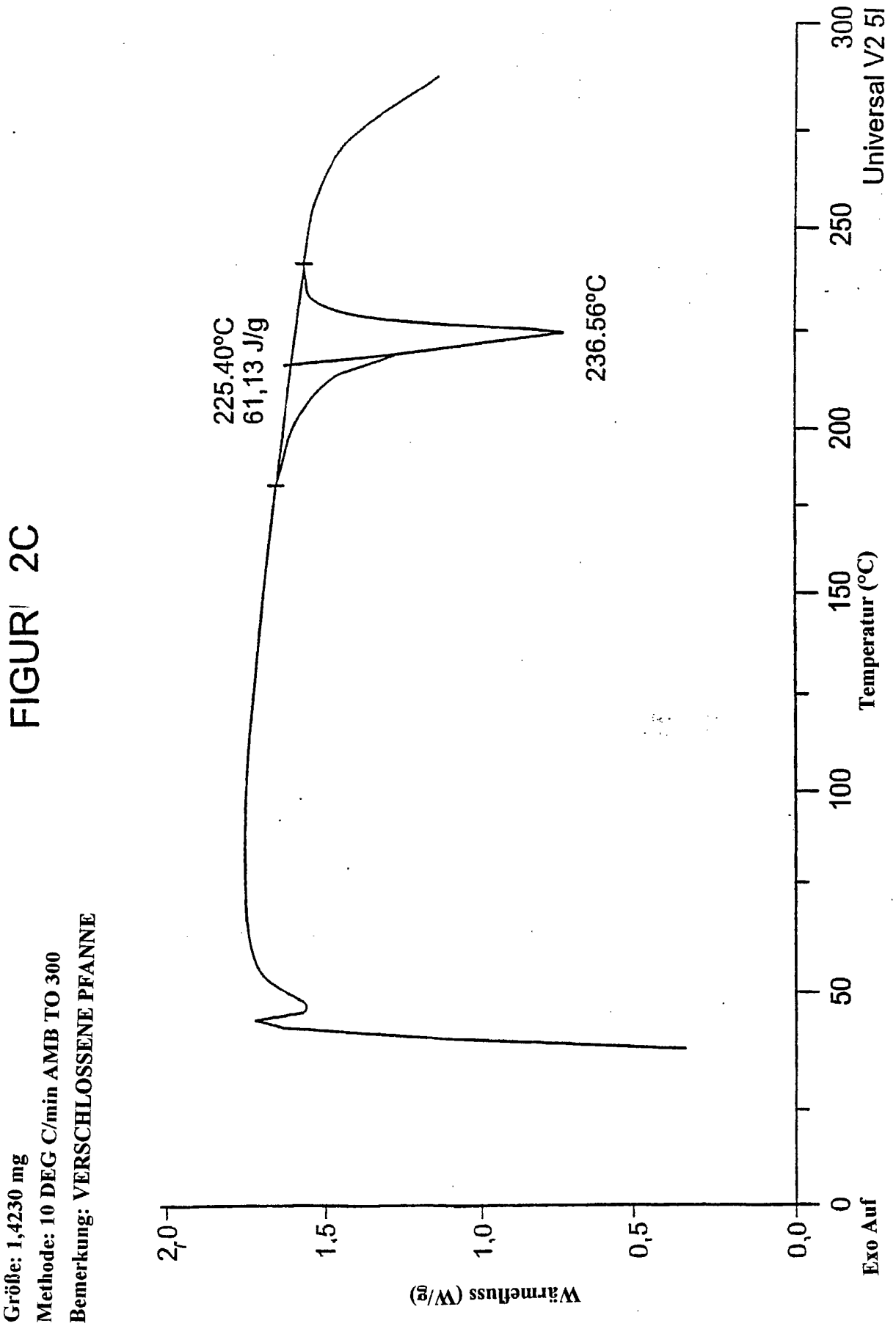
FIGUR 2A


Größe: 0,6360 mg
Methode: 10 DEG C/min AMB TO 300
Bemerkung: VERSCHLOSSENE PFANNE
237,55°C
78,14 J/g
240,25°C
Wärmefluss (W/g)
Exo Auf
Temperatur (°C)
Universal V2.5I

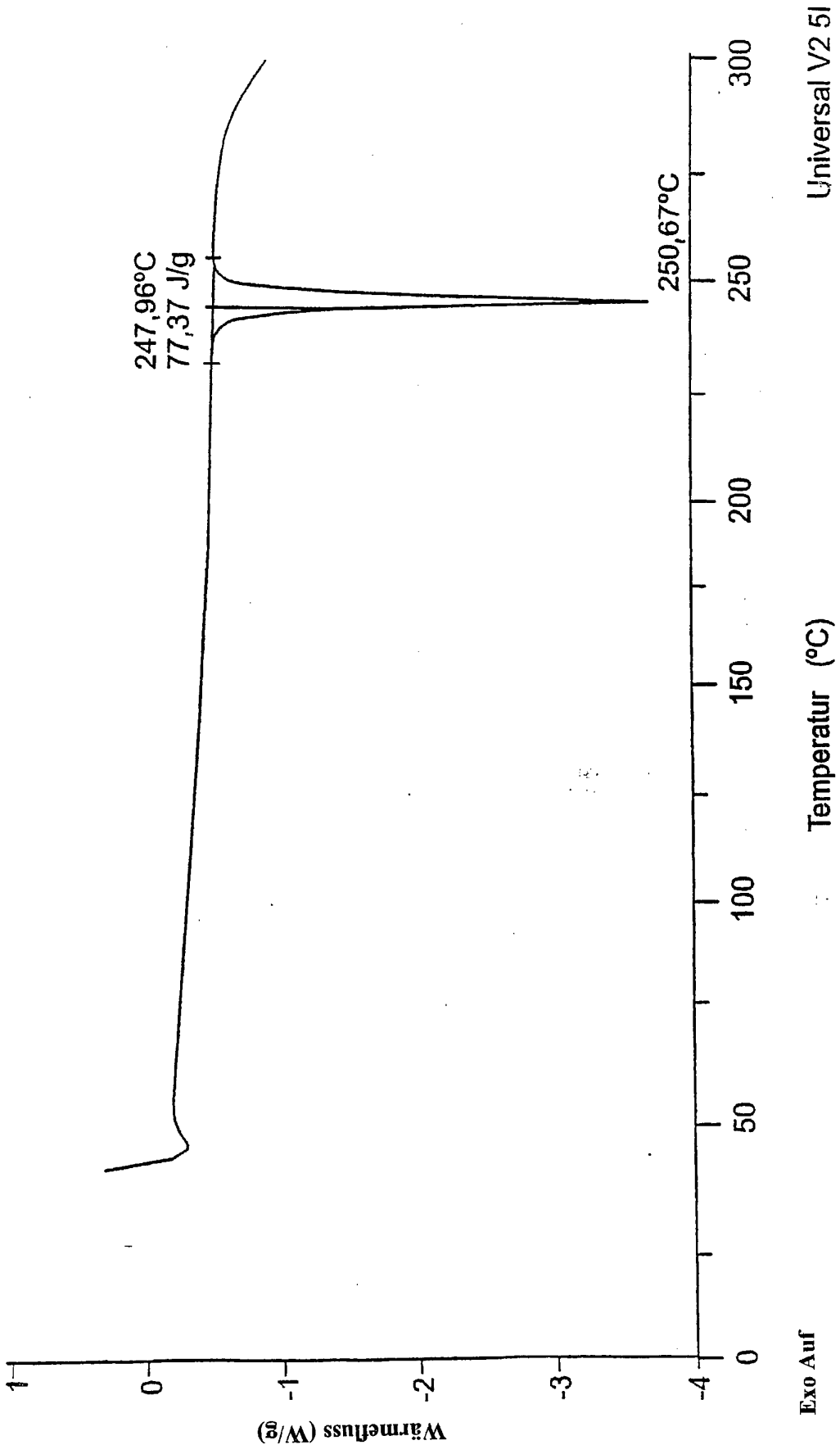
FIGUR 2B


Größe1,7840 mg
Methode: 10 DEG C/min AMB TO 300
Bemerkung: VERSCHLOSSENE PFANNE
237,27°C
72,23(76.83) J/g
4,601 J/g
247,95°C
241,51°C
Exo Auf
Wärmefluss (W/g)
1,5
1,0
0,5
0,0
-0,5
-1,0
-1,5
0
50
100
150
200
250
300
Temperatur (°C)
Universal V2 5I

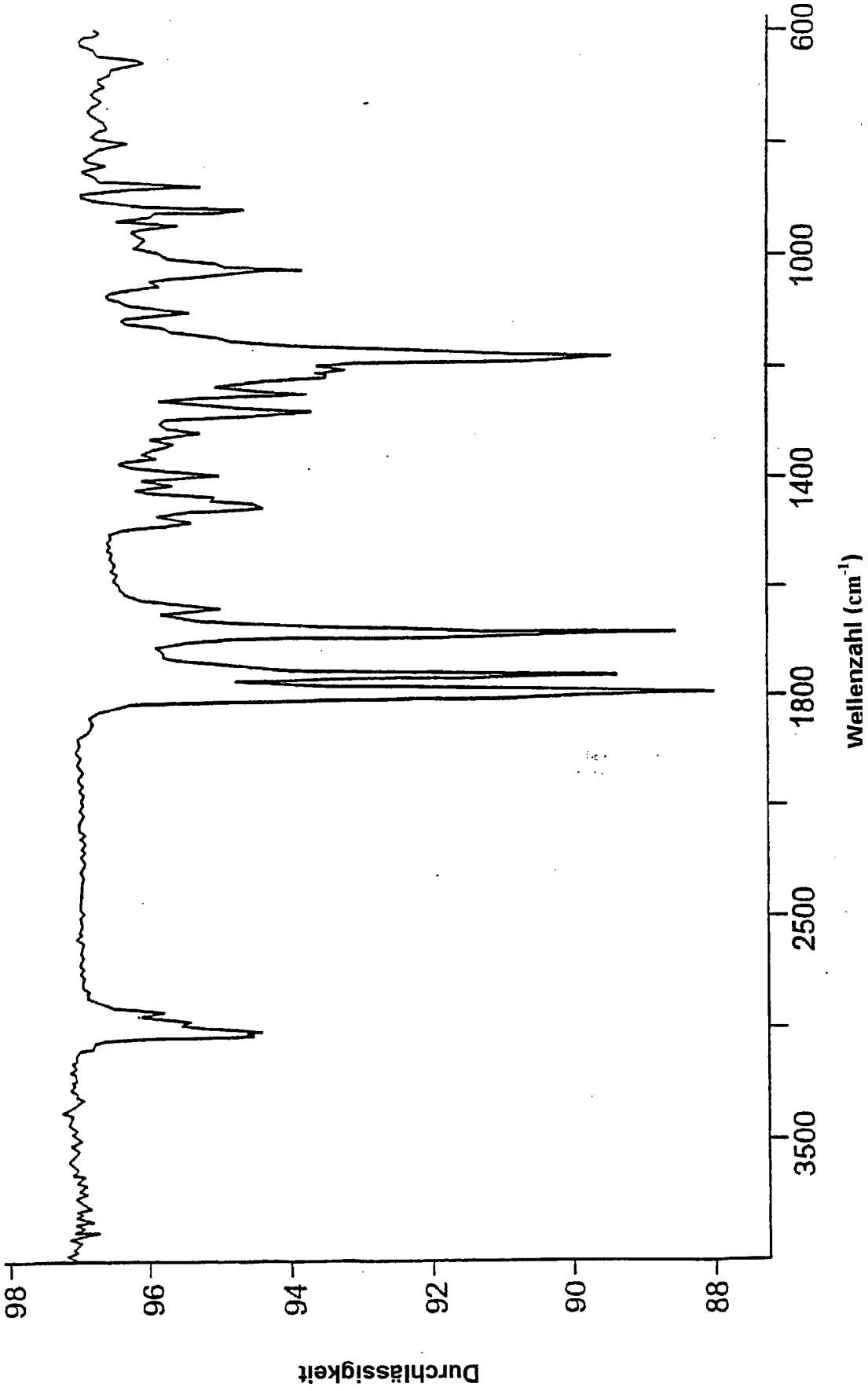
FIGUR 2C


Größe: 1,4230 mg
Methode: 10 DEG C/min AMB TO 300
Bemerkung: VERSCHLOSSENE PFANNE
225.40°C
61,13 J/g
236.56°C
Wärmefluss (W/g)
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
Exo Auf
0
50
100
150
200
250
300
Temperatur (°C)
Universal V2 5I

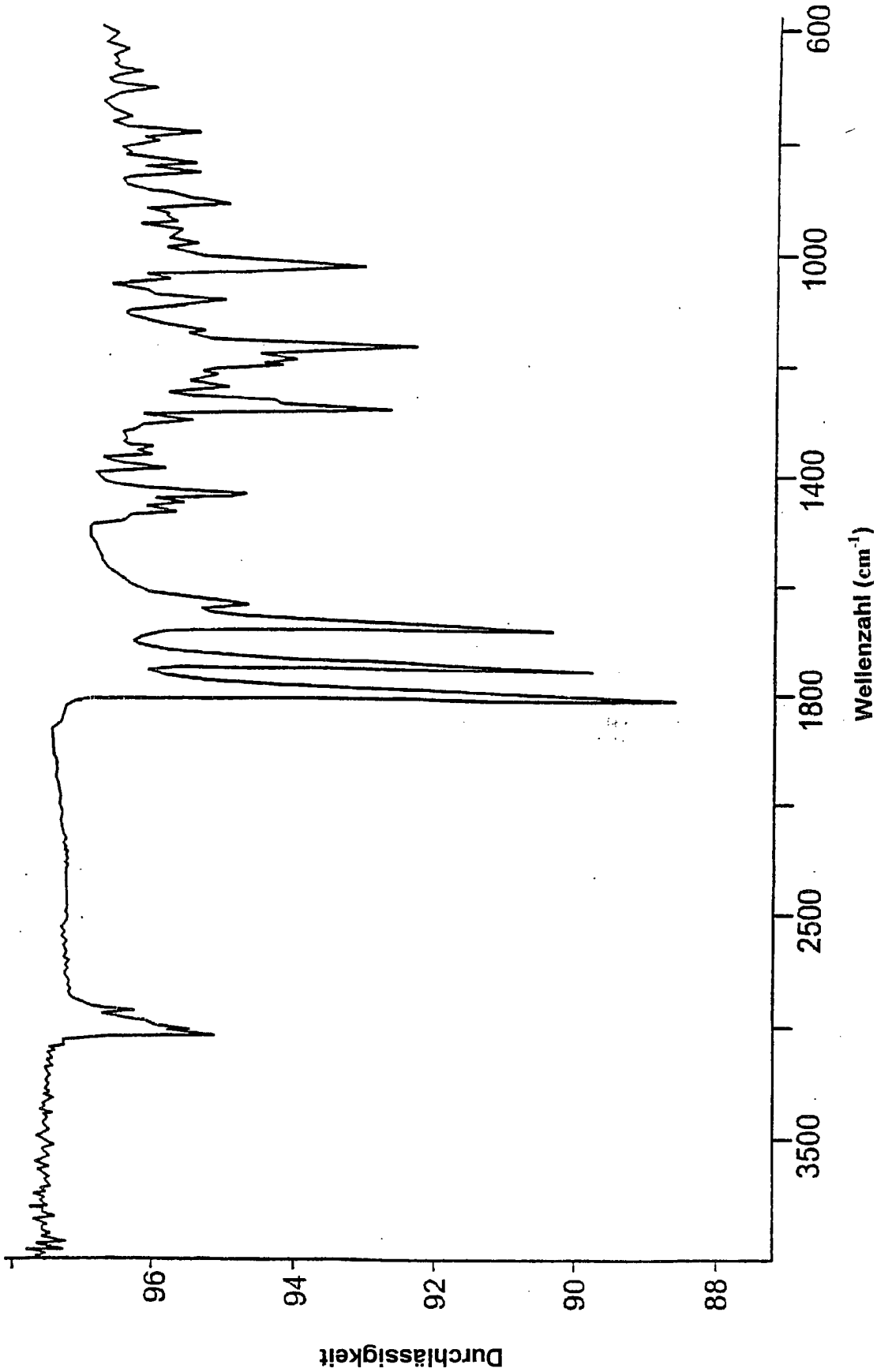
FIGUR 2D


Größe: 1,0400 mg
Methode: 10 DEG C/min AMB TO 300
Bemerkung: VERSCHLOSSENE PFANNE
247,96°C
77,37 J/g
250,67°C
Universal V2 5I
Exo Auf
Wärmefluss (W/g)
Temperatur (°C)
1
0
-1
-2
-3
-4
0
50
100
150
200
250
300

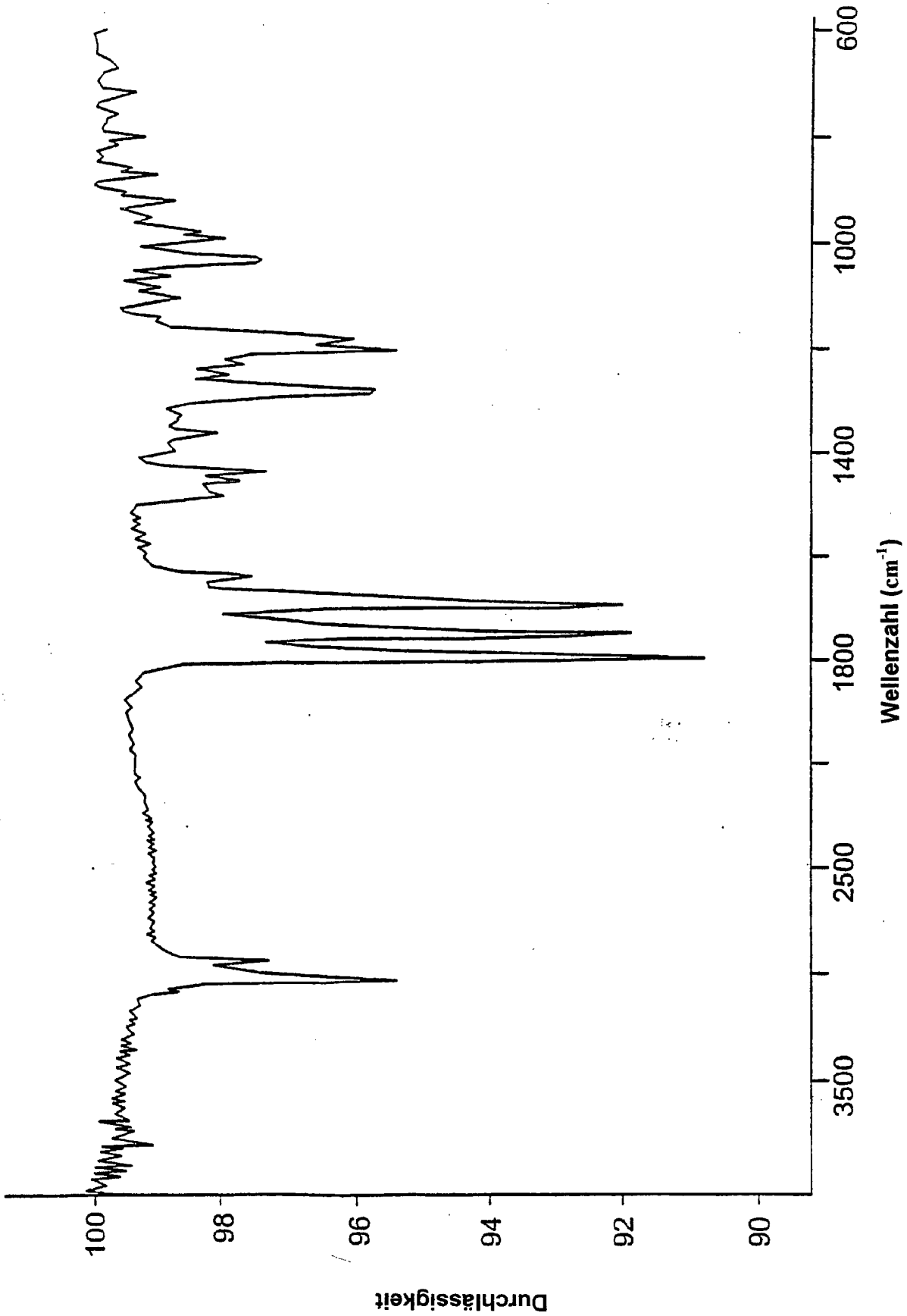
FIGUR 3A


Durchlässigkeit
98
96
94
92
90
88
3500
2500
1800
1400
1000
600
Wellenzahl (cm-1)

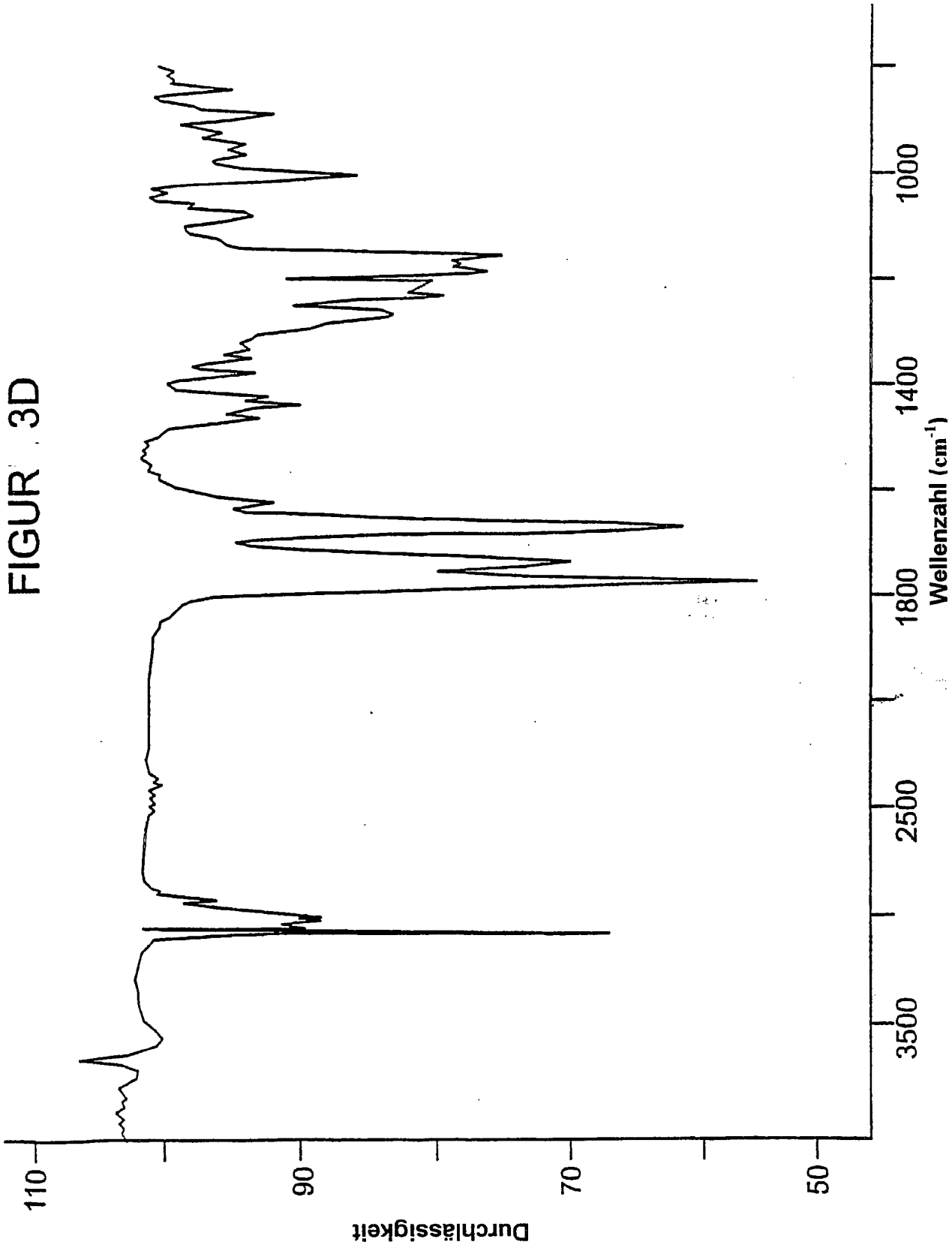
FIGUR 3B


Durchlässigkeit
96
94
92
90
88
3500
2500
1800
1400
1000
600
Wellenzahl (cm-1)

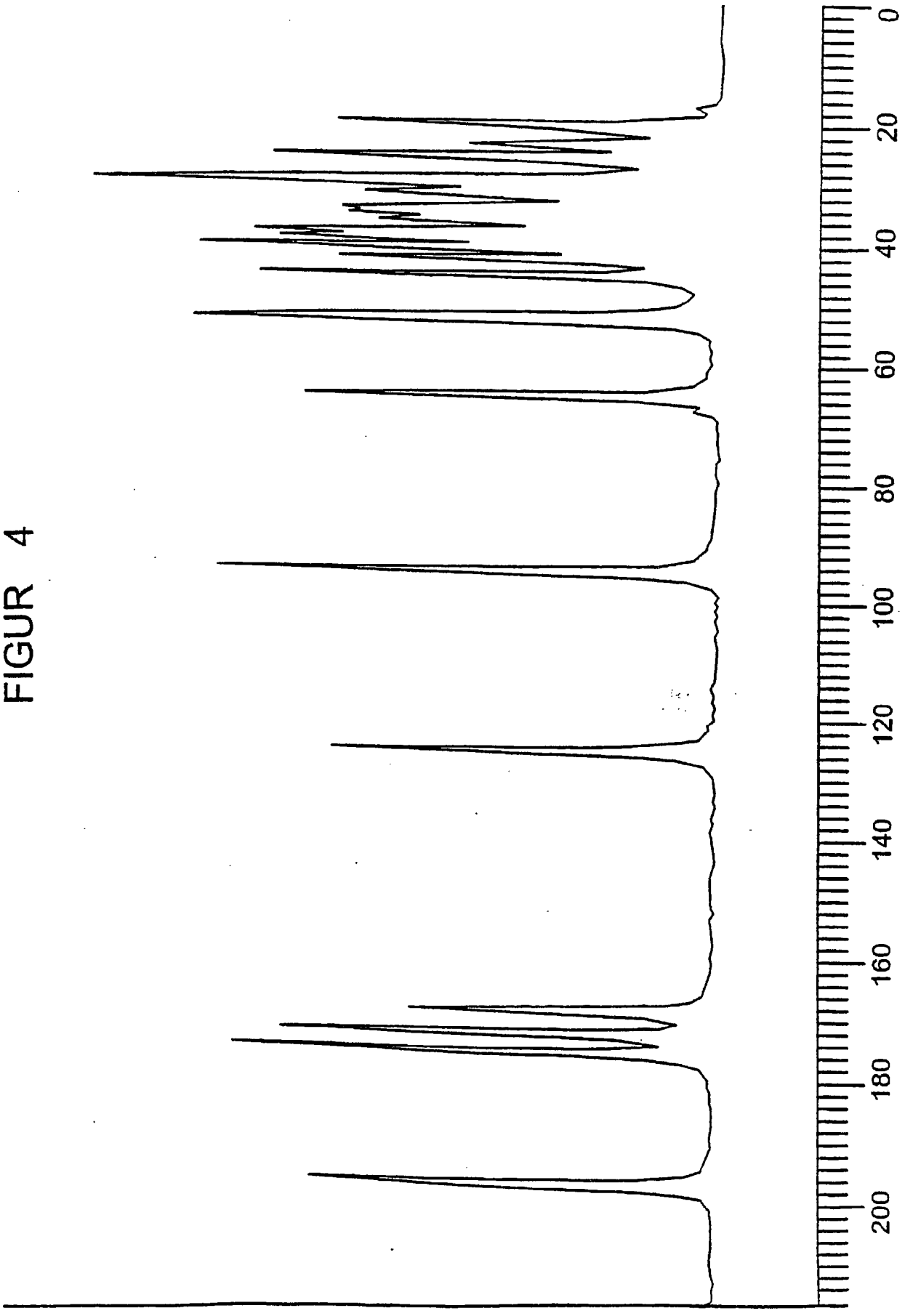
FIGUR 3C


Durchlässigkeit
100
98
96
94
92
90
3500
2500
1800
1400
1000
600
Wellenzahl (cm-1)

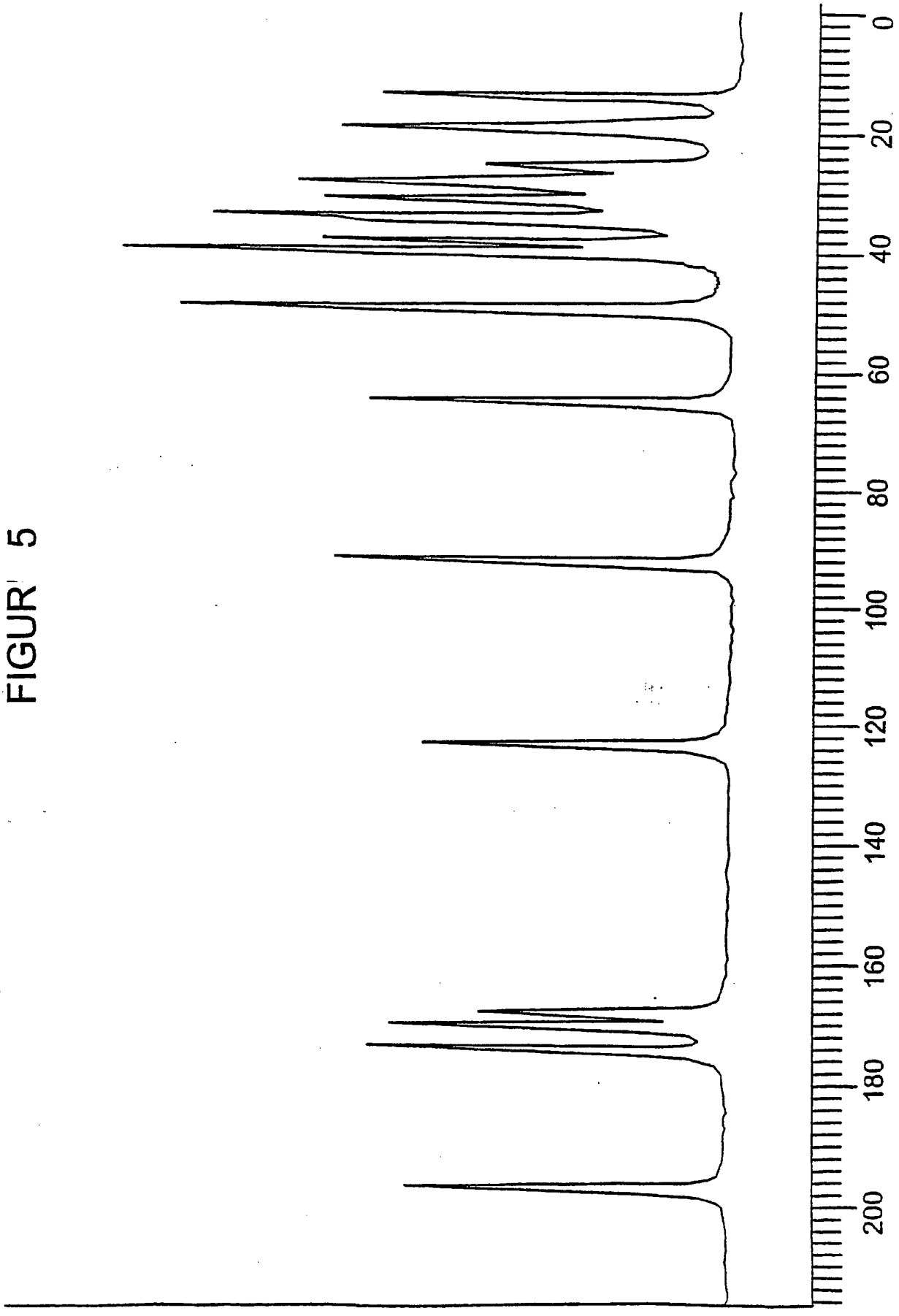
FIGUR 3D


110
90
70
50
Durchlässigkeit
3500
2500
1800
1400
1000
Wellenzahl (cm-1)

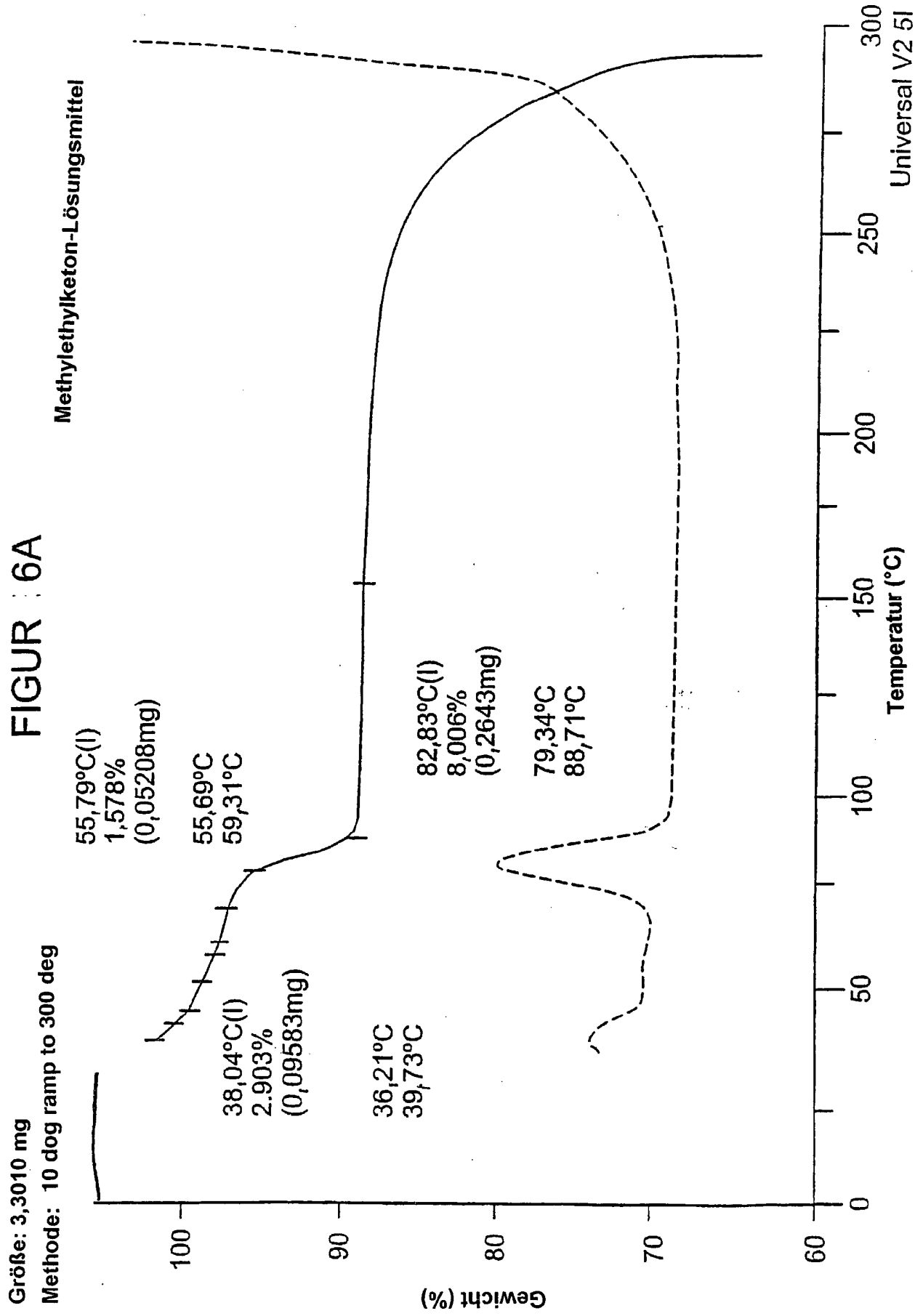
FIGUR 4



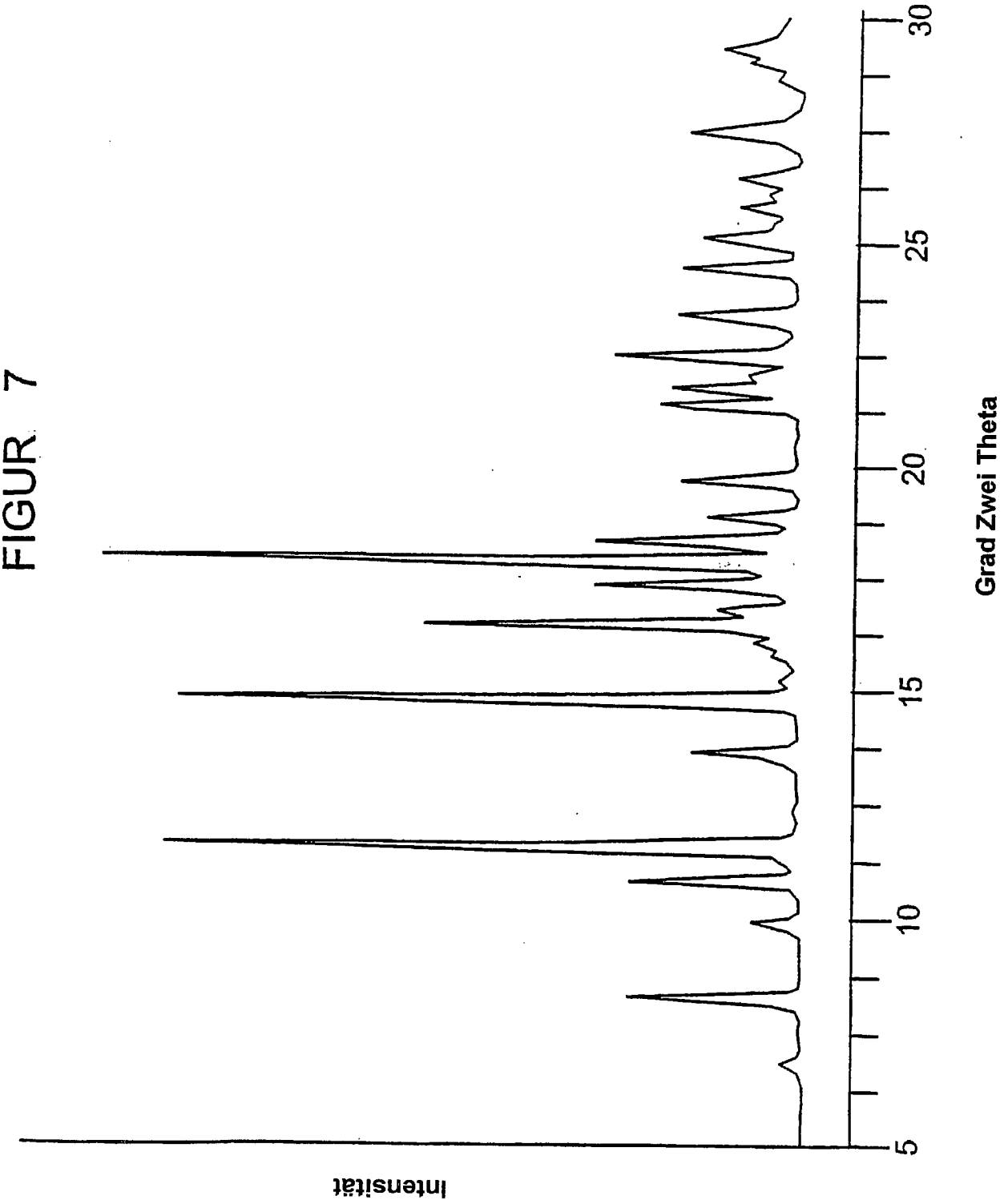
FIGUR 5



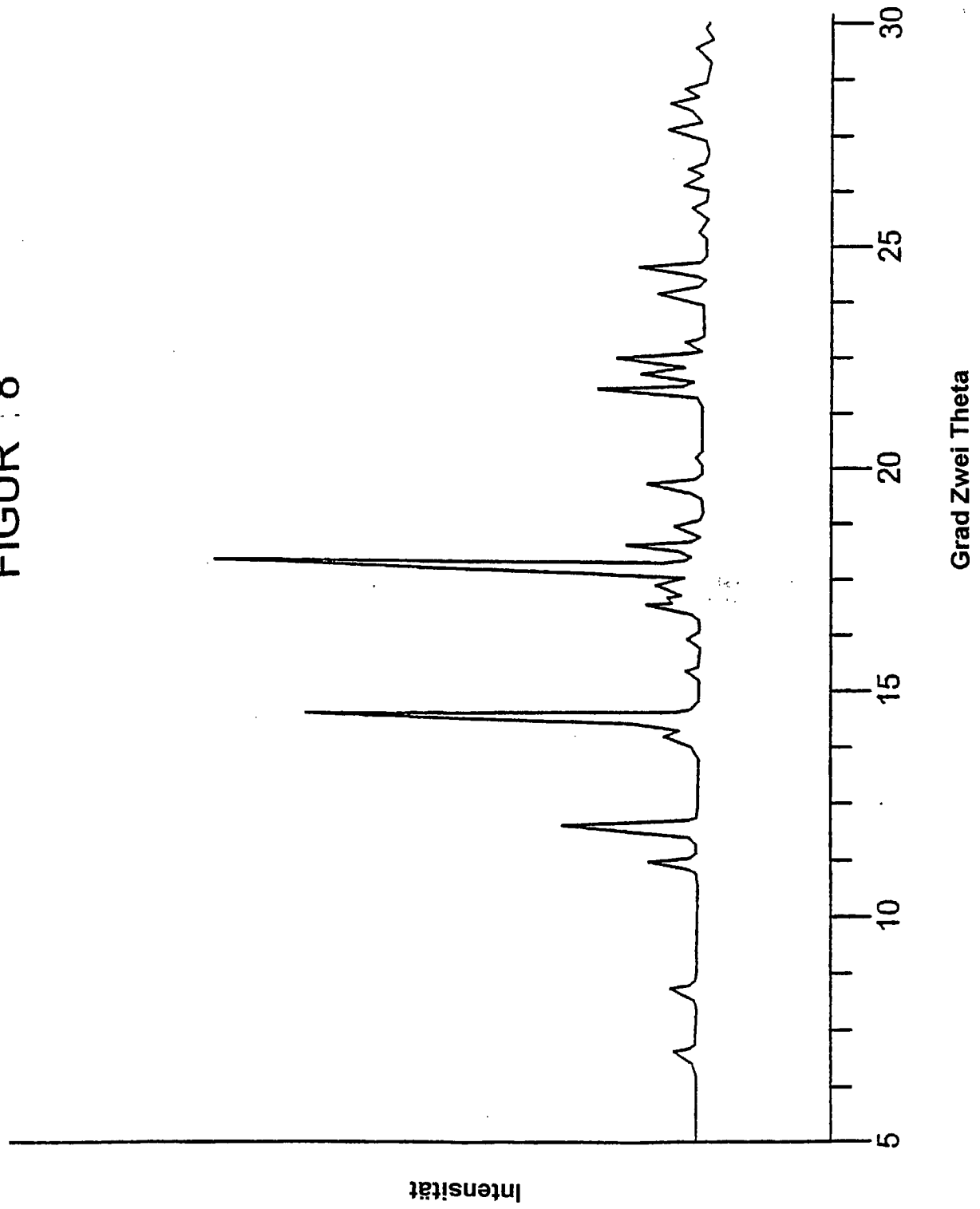
FIGUR 6A


Größe: 3,3010 mg
Methode: 10 dog ramp to 300 deg
Methylethylketon-Lösungsmittel
55,79°C(I)
1,578%
(0,05208mg)
55,69°C
59,31°C
38,04°C(I)
2,903%
(0,09583mg)
36,21°C
39,73°C
82,83°C(I)
8,006%
(0,2643mg)
79,34°C
88,71°C
Gewicht (%)
100
90
80
70
60
0
50
100
150
200
250
300
Temperatur (°C)
Universal V2 5I

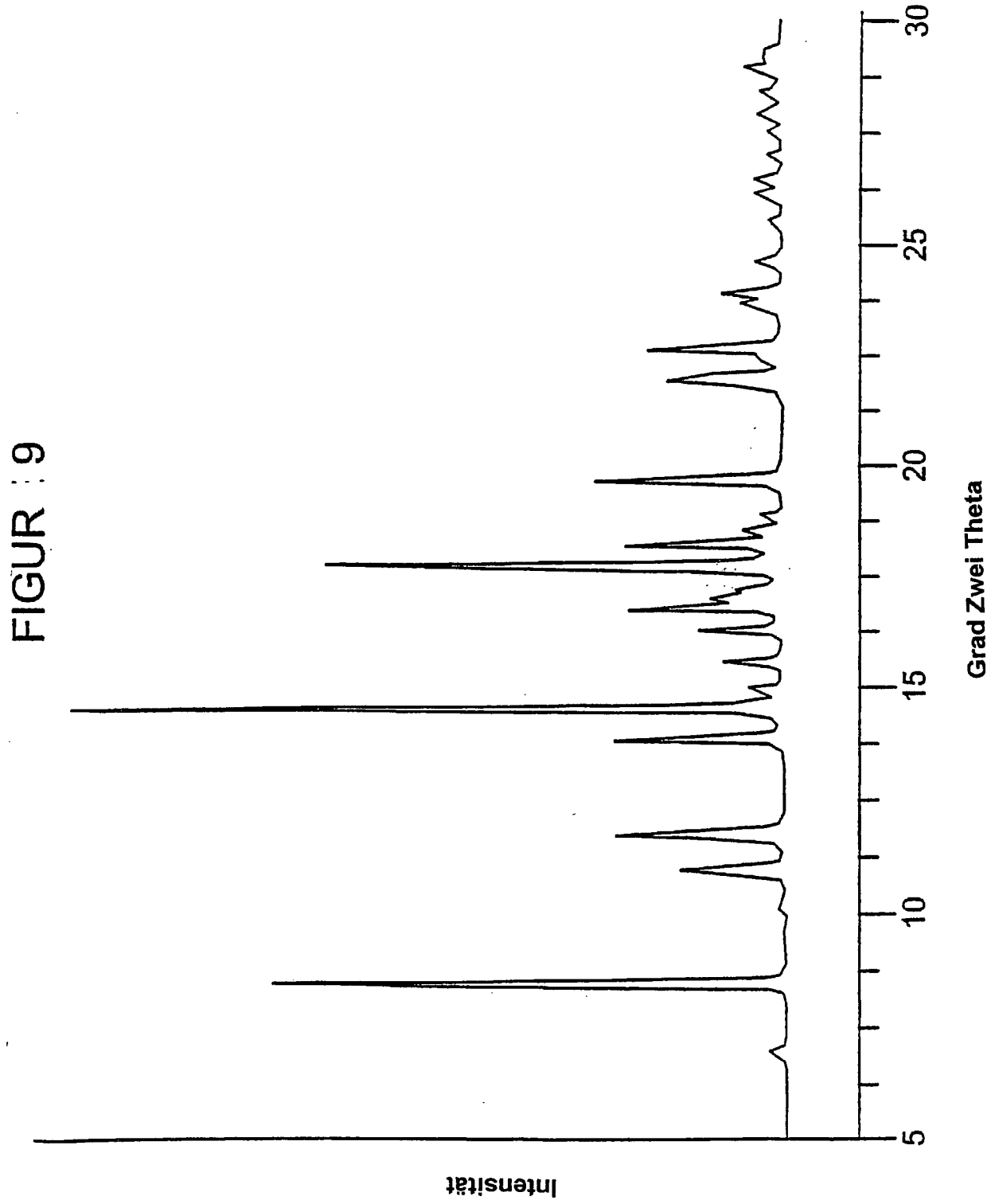
FIGUR 7



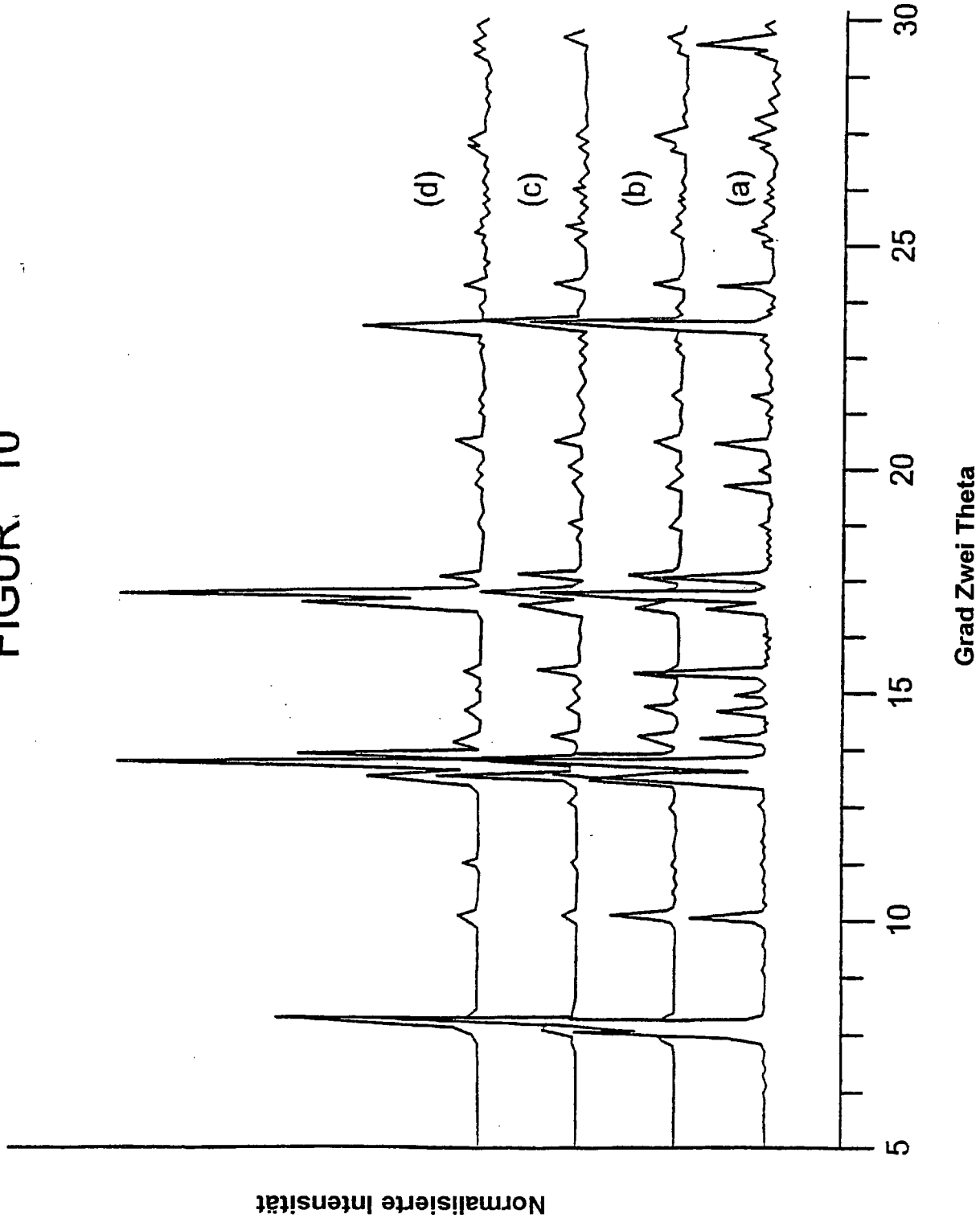
FIGUR 8



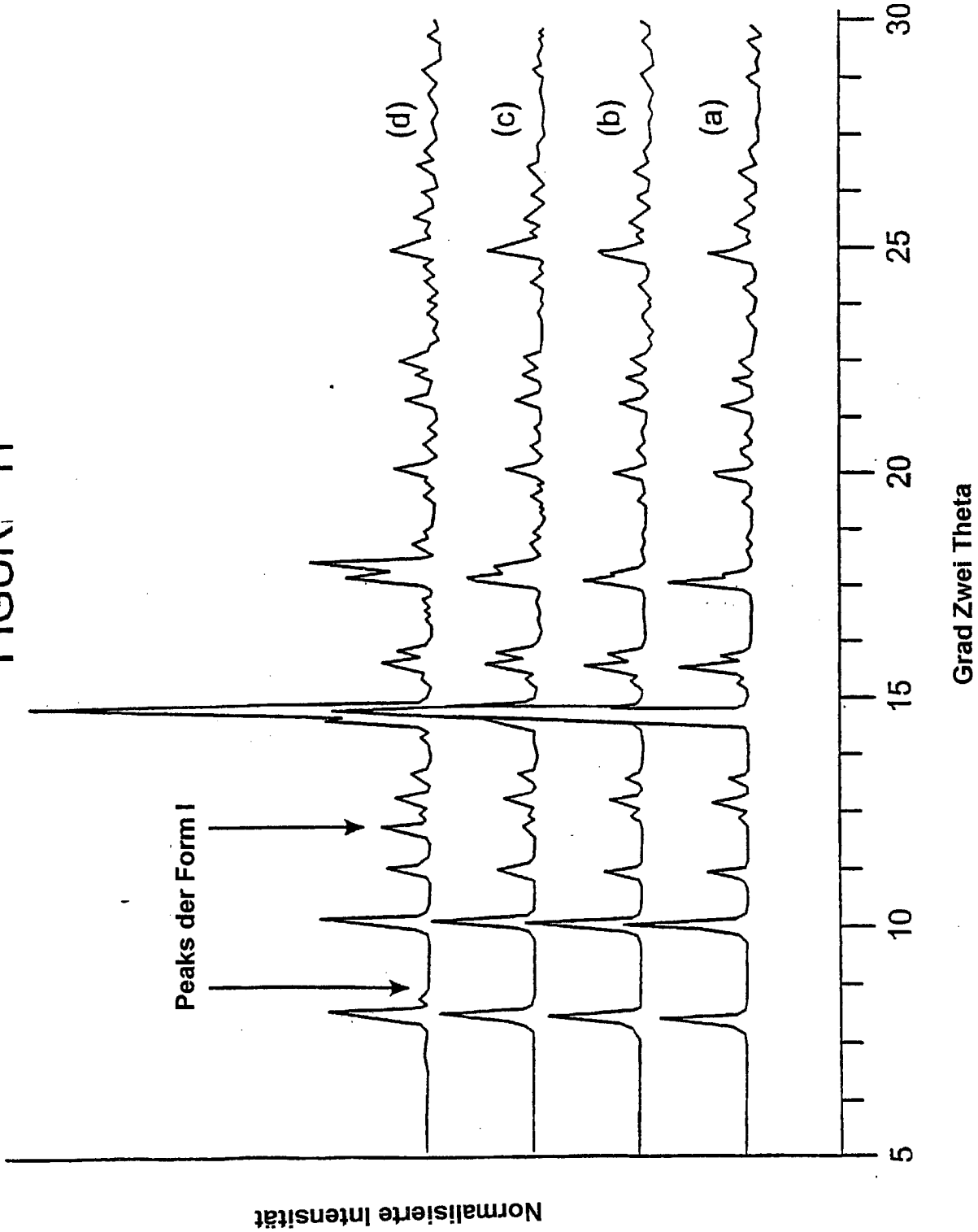
FIGUR 9



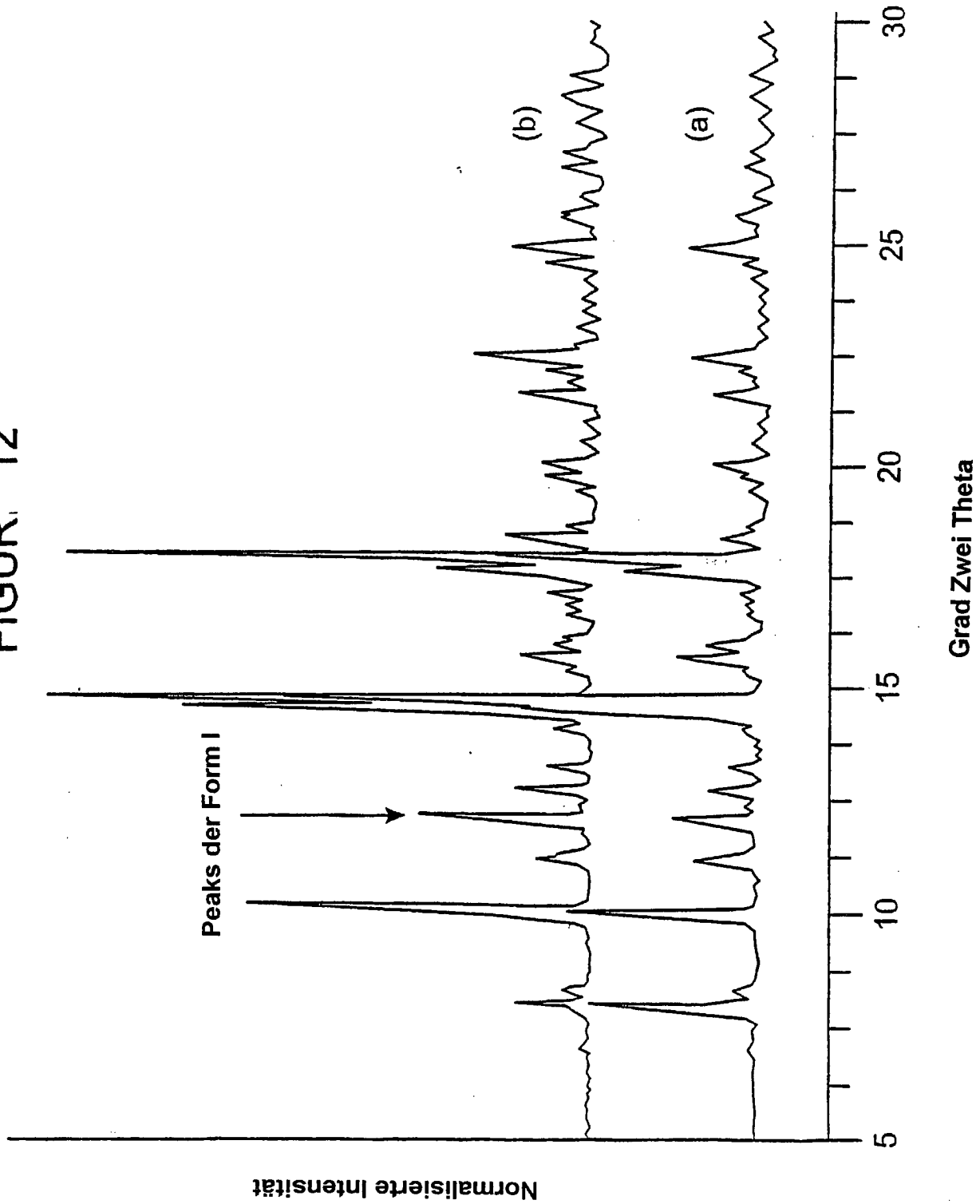
FIGUR 10


(d)
(c)
(b)
(a)
5
10
15
20
25
30
Grad Zwei Theta
Normalisierte Intensität

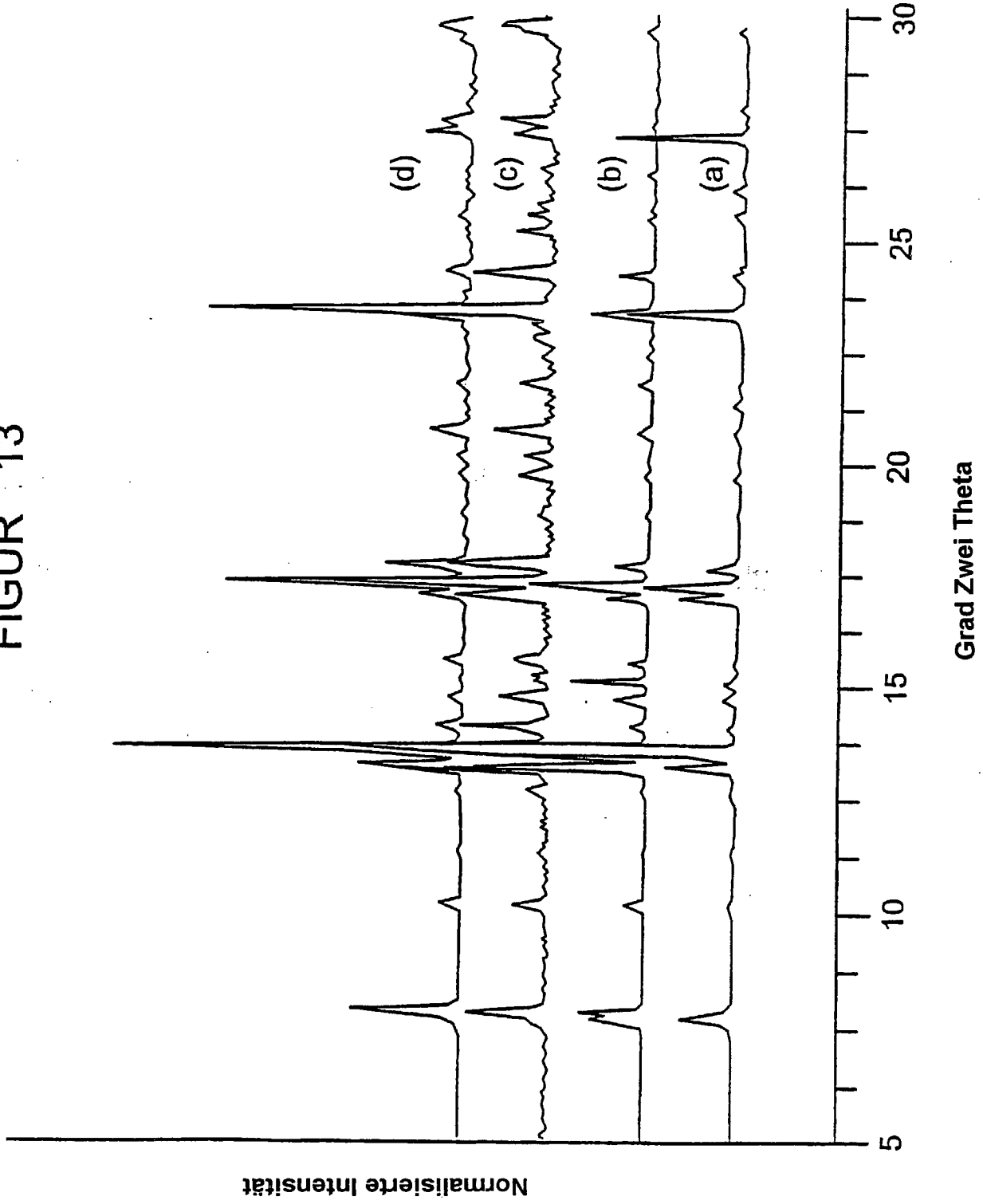
FIGUR 11


Peaks der Form I
(d)
(c)
(b)
(a)
5
10
15
20
25
30
Grad Zwei Theta
Normalisierte Intensität

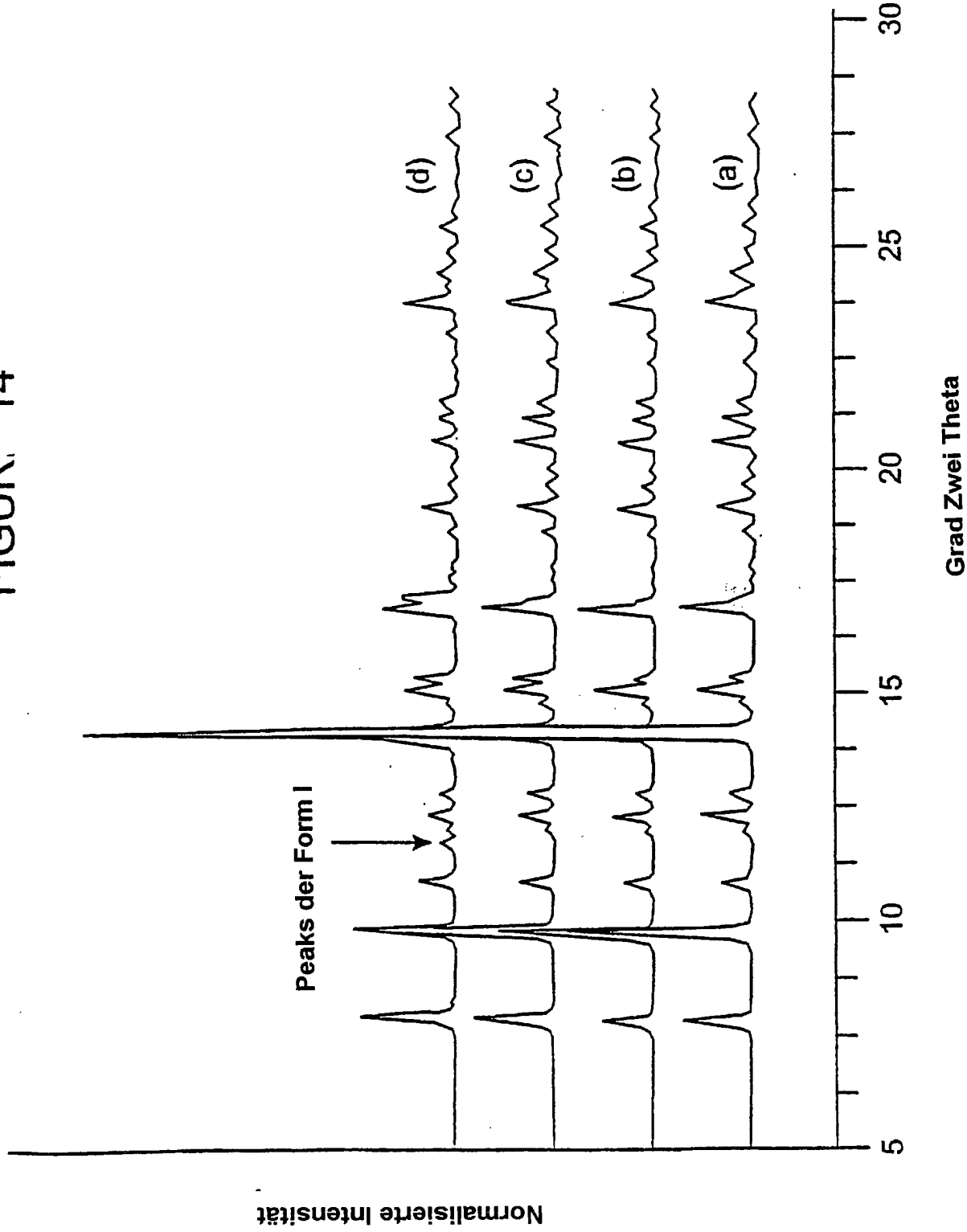
FIGUR 12


Peaks der Form I
(b)
(a)
5
10
15
20
25
30
Grad Zwei Theta
Normalisierte Intensität

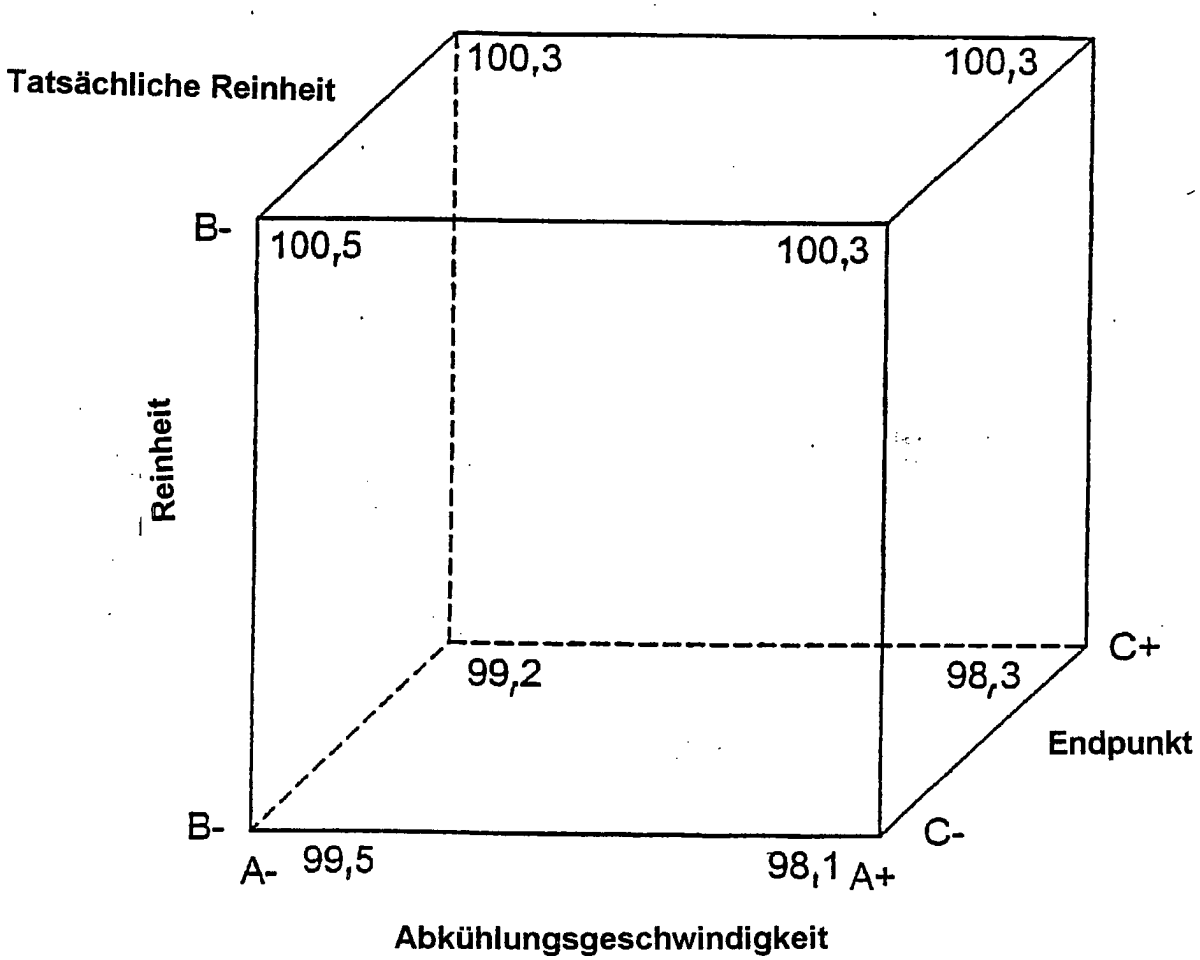
FIGUR 13


(d)
(c)
(b)
(a)
5
10
15
20
25
30
Grad Zwei Theta
Normalisierte Intensität

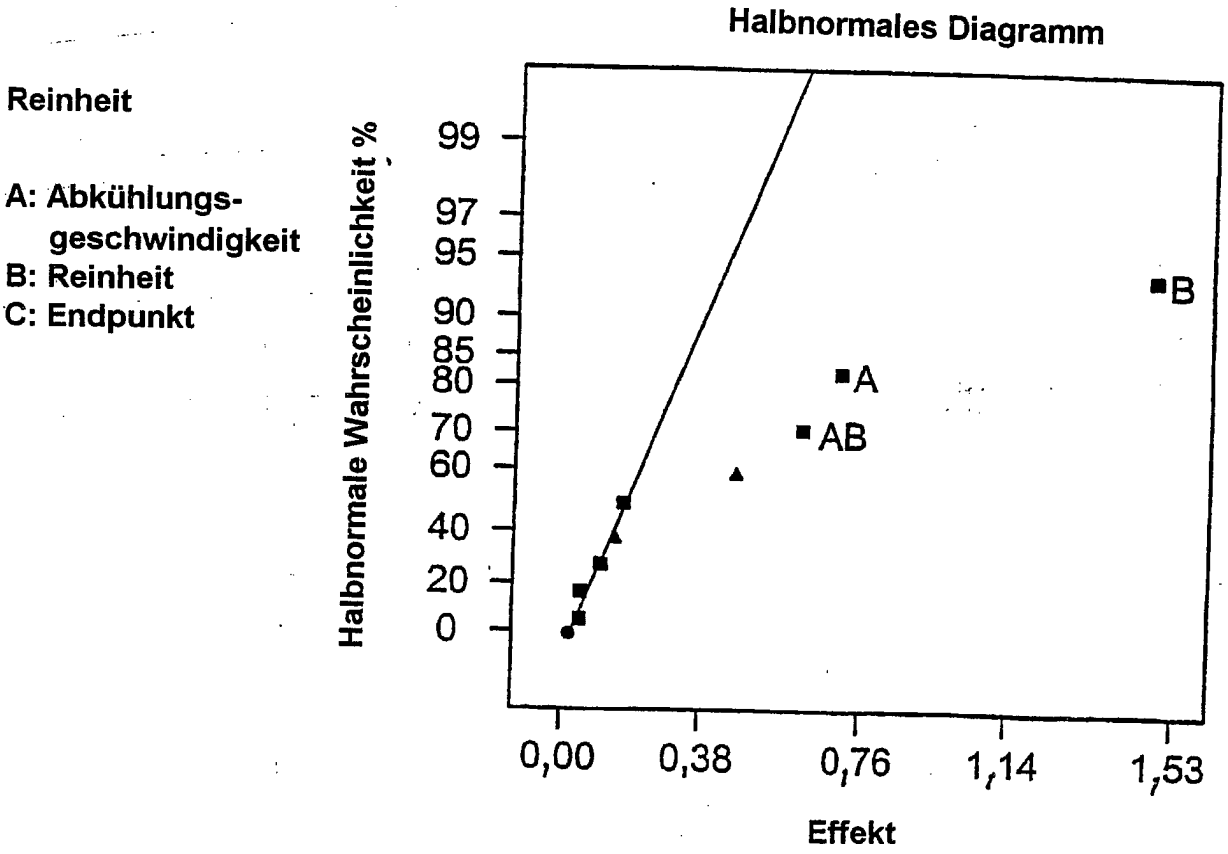
FIGUR 14


Normalisierte Intensität
Peaks der Form I
(d)
(c)
(b)
(a)
5
10
15
20
25
30
Grad Zwei Theta

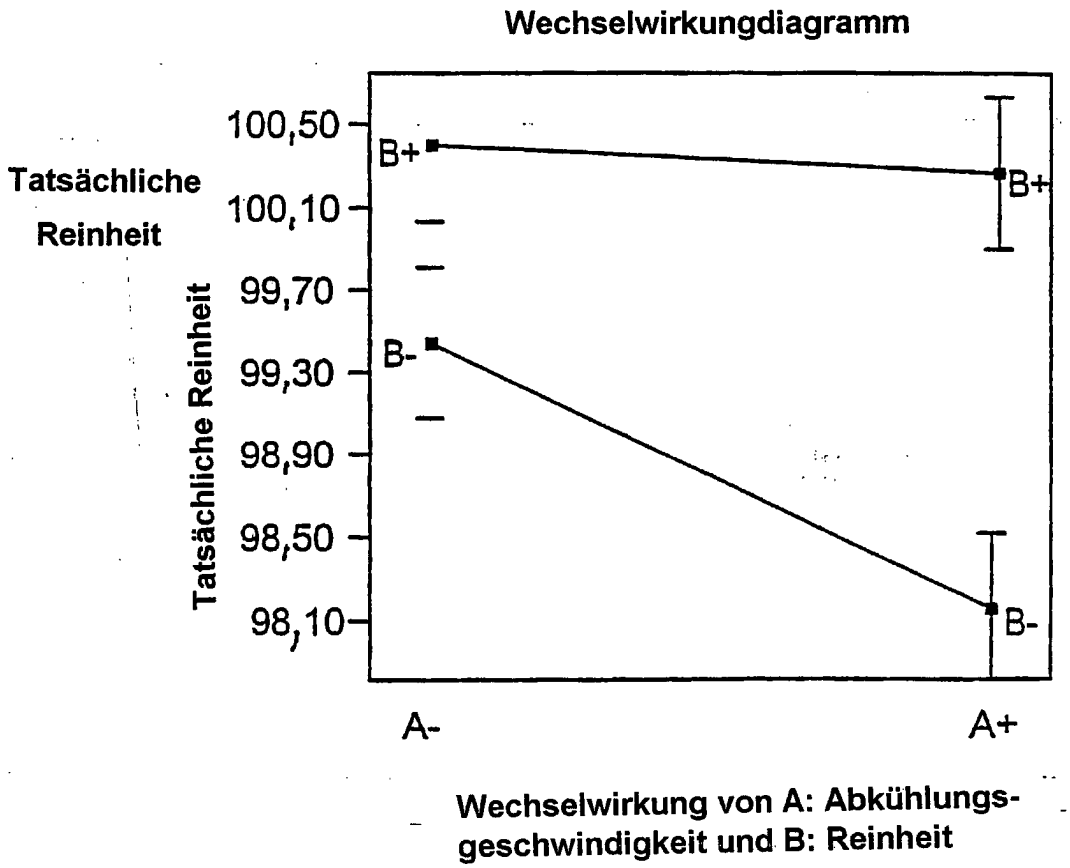
FIGUR 15


Tatsächliche Reinheit
100,3
100,3
B-
100,5
100,3
Reinheit
99,2
98,3
C+
Endpunkt
B-
C-
A-
99,5
98,1
A+
Abkühlungsgeschwindigkeit

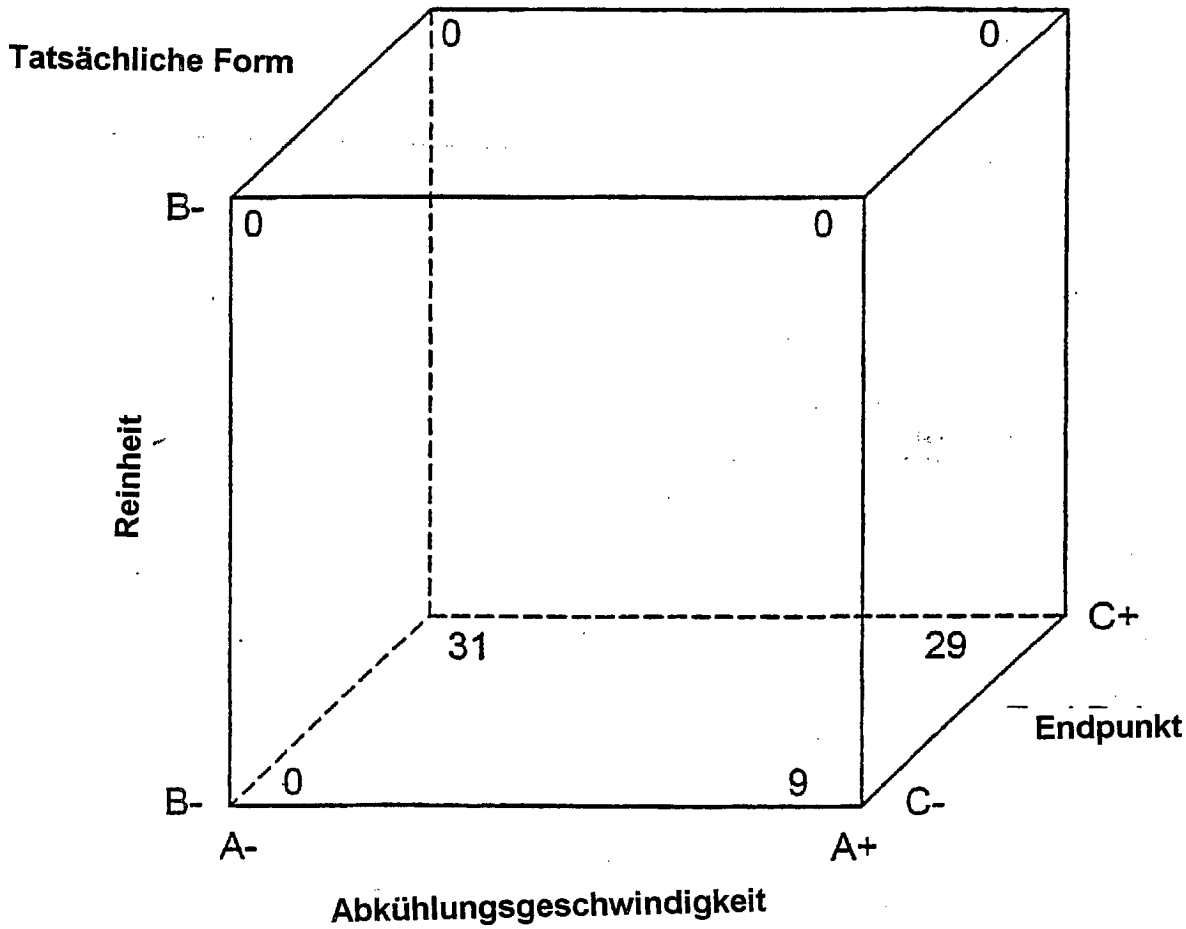
FIGUR 16


Reinheit
A: Abkühlungs-
geschwindigkeit
B: Reinheit
C: Endpunkt
Halbnormales Diagramm
Halbnormale Wahrscheinlichkeit %
99
97
95
90
85
80
70
60
40
20
0
B
A
AB
0,00
0,38
0,76
1,14
1,53
Effekt

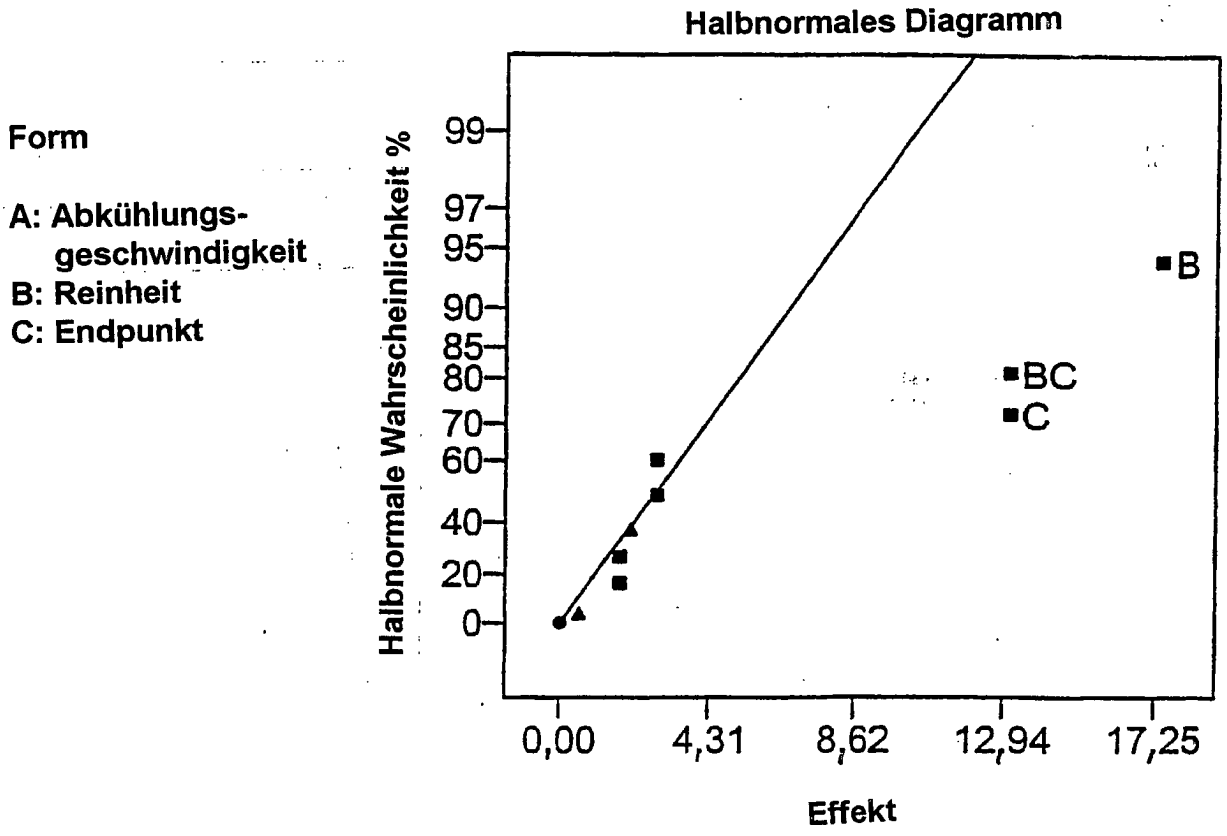
FIGUR 17


Wechselwirkungdiagramm
Tatsächliche Reinheit
Tatsächliche Reinheit
100,50
100,10
99,70
99,30
98,90
98,50
98,10
B+
B-
B+
B-
A-
A+
Wechselwirkung von A: Abkühlungs-geschwindigkeit und B: Reinheit

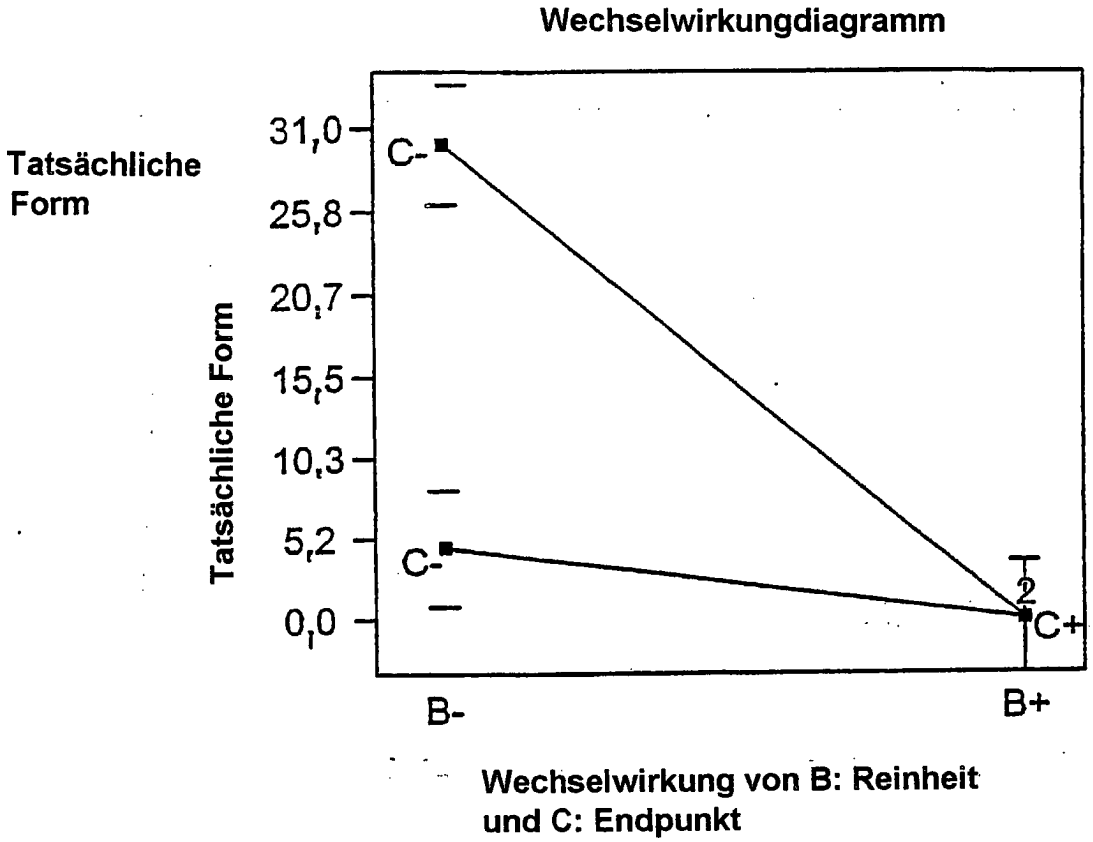
FIGUR 18


Tatsächliche Form
0
0
B-
0
0
Reinheit
31
29
C+
Endpunkt
B-
0
9
C-
A-
A+
Abkühlungsgeschwindigkeit

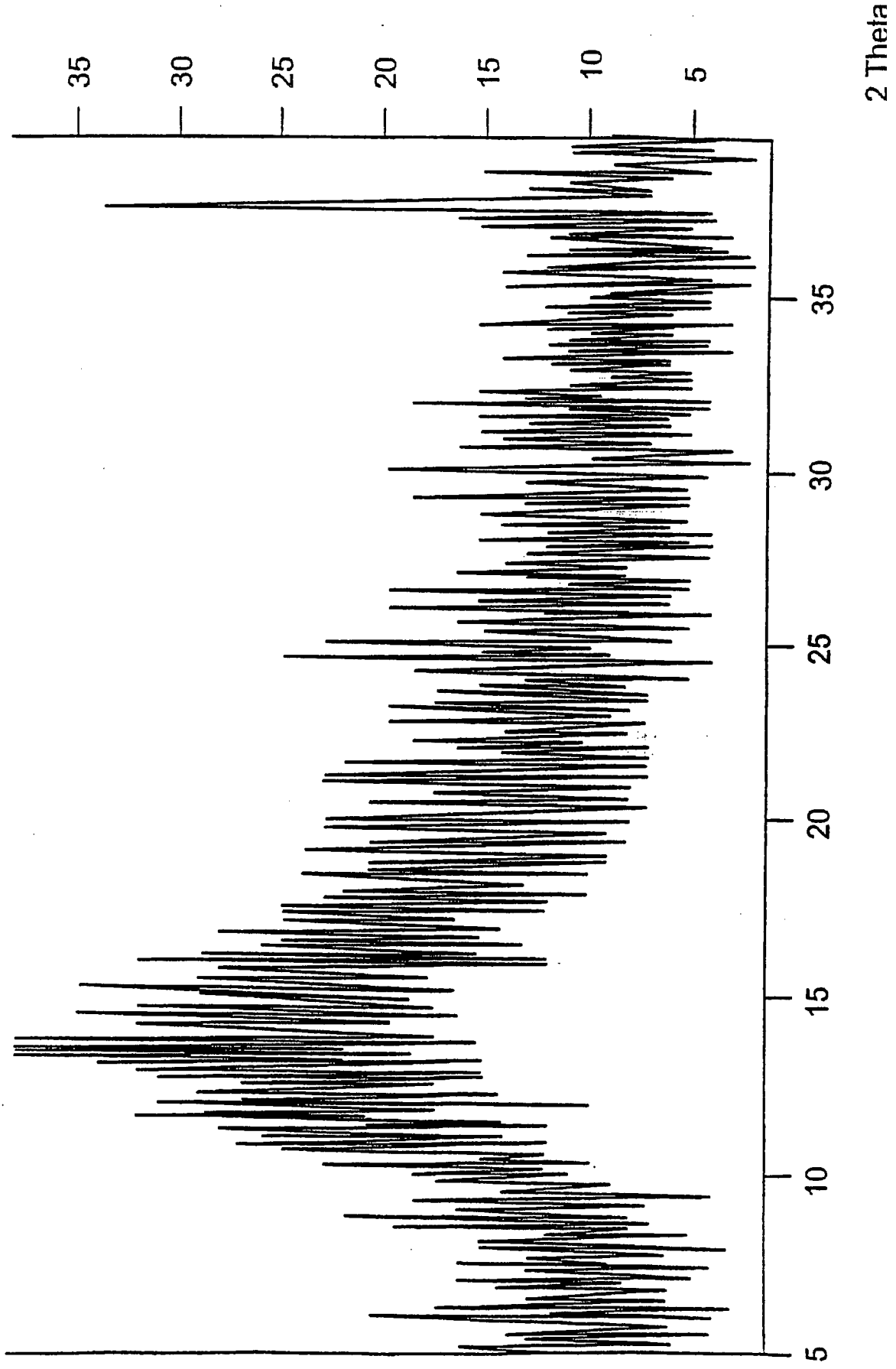
FIGUR 19


Form
A: Abkühlungs-
geschwindigkeit
B: Reinheit
C: Endpunkt
Halbnormales Diagramm
Halbnormale Wahrscheinlichkeit %
99
97
95
90
85
80
70
60
40
20
0
B
BC
C
0,00
4,31
8,62
12,94
17,25
Effekt

FIGUR 20

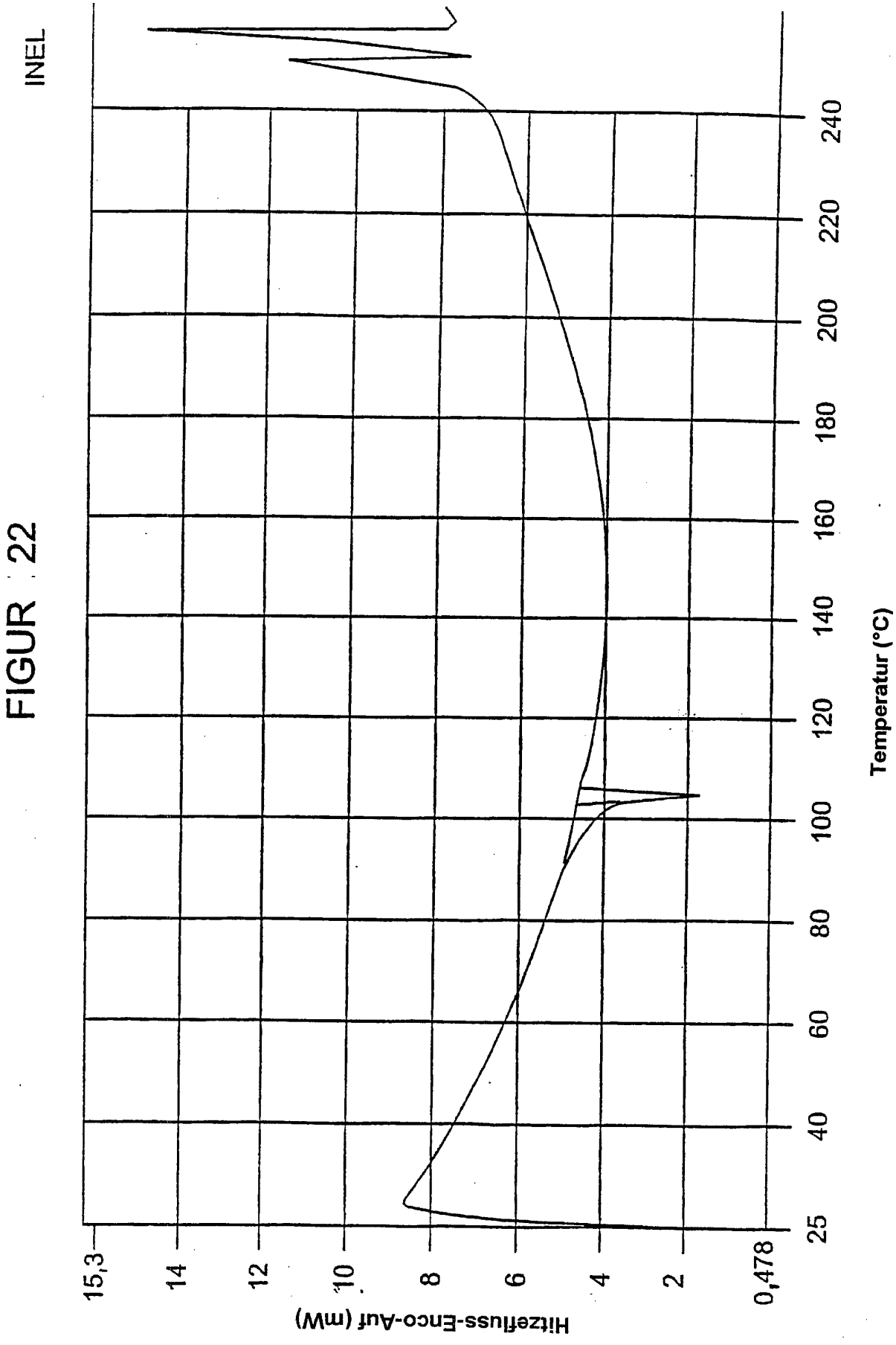


Wechselwirkung von B: Reinheit und C: Endpunkt

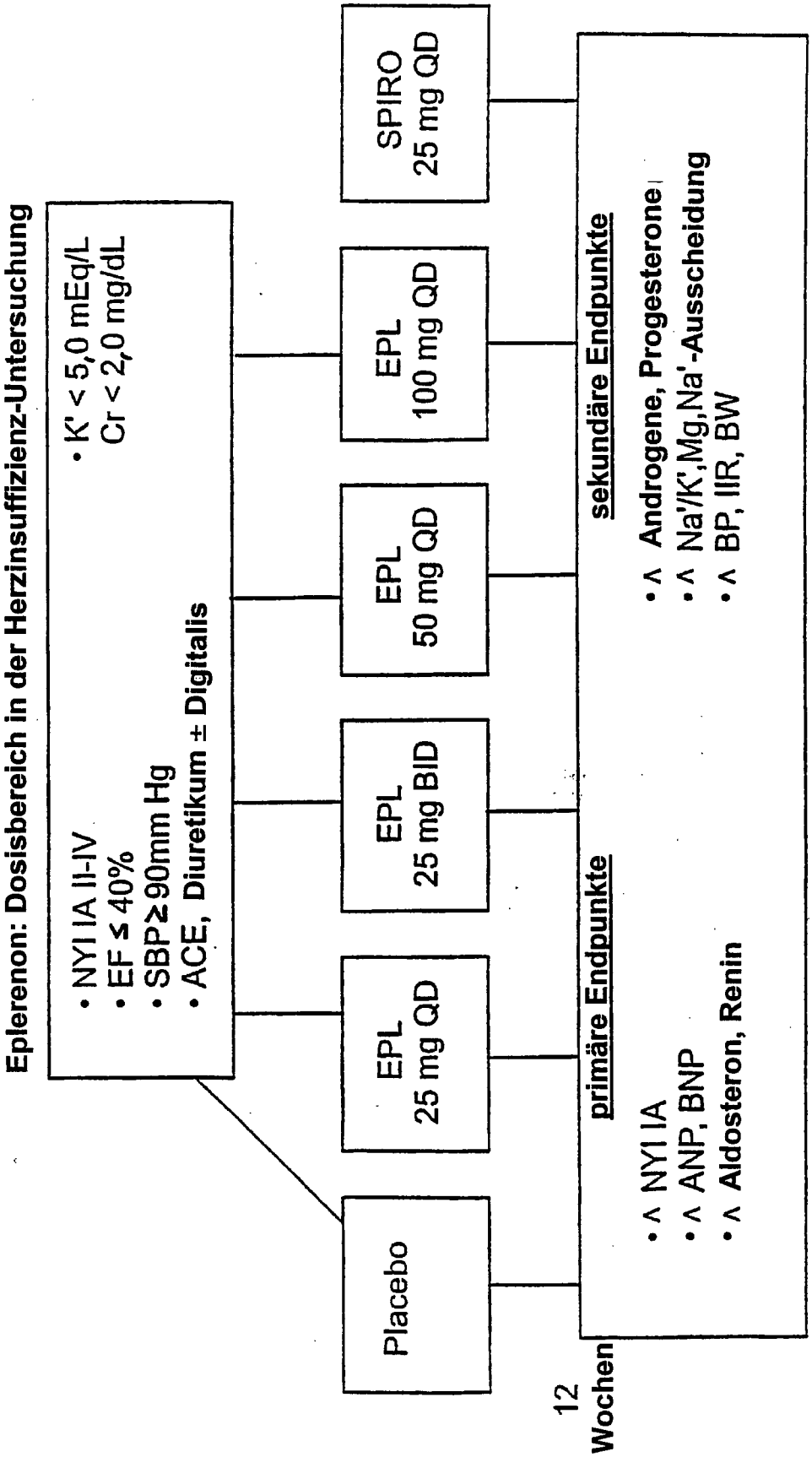


FIGUR : 21

FIGUR 22


INEL
15,3
14
12
10
8
6
4
2
0,478
Hitzefluss-Enco-Auf (mW)
25
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
Temperatur (°C)

FIGUR 23


Eplerenon: Dosisbereich in der Herzinsuffizienz-Untersuchung
• NYHA II-IV
• EF ≤ 40%
• SBP ≥ 90mm Hg
• ACE, Diuretikum ± Digitalis
• K' < 5,0 mEq/L
Cr < 2,0 mg/dL
Placebo
EPL 25 mg QD
EPL 25 mg BID
EPL 50 mg QD
EPL 100 mg QD
SPIRO 25 mg QD
12 Wochen
primäre Endpunkte
• ∧ NYHA
• ∧ ANP, BNP
• ∧ Aldosteron, Renin
sekundäre Endpunkte
• ∧ Androgene, Progesterone
• ∧ Na'/K',Mg,Na'-Ausscheidung
• ∧ BP, HR, BW

FIGUR 24

Basislinien-Charakteristika

Variable Mittelwert (SD)	Placebo n=55	EPLERENON EPL 25 QD n=63	EPL 25 BID n=52	EPL 50 QD n=55	EPL 100 QD n=50	SPIRO 25 QD n=46	*p*-Wert
Alter	60	62	61	62	61	62	0,9
M/I (%)	80/20	76/24	81/19	80/20	78/22	72/28	0,9
NYI IA II III (%)	100	97	94	100	98	100	
NYI IA IV (%)	0	3	6	0	2	0	
I I (%)	29	29	29	30	30	30	0,8
IIR (BPM)	74	76	76	73	76	76	0,7
SBP (mm Hg)	127	124	128	125	129	130	0,4
DBP (mm Hg)	78	78	79	78	78	78	1,0
K' (mmol/L)	4,48	4,38	4,28	4,34	4,38	4,45	0,2
Creatinin (pmol/L)	107	109	104	107	109	107	0,7

DE 600 05 159 T2 2004.07.22

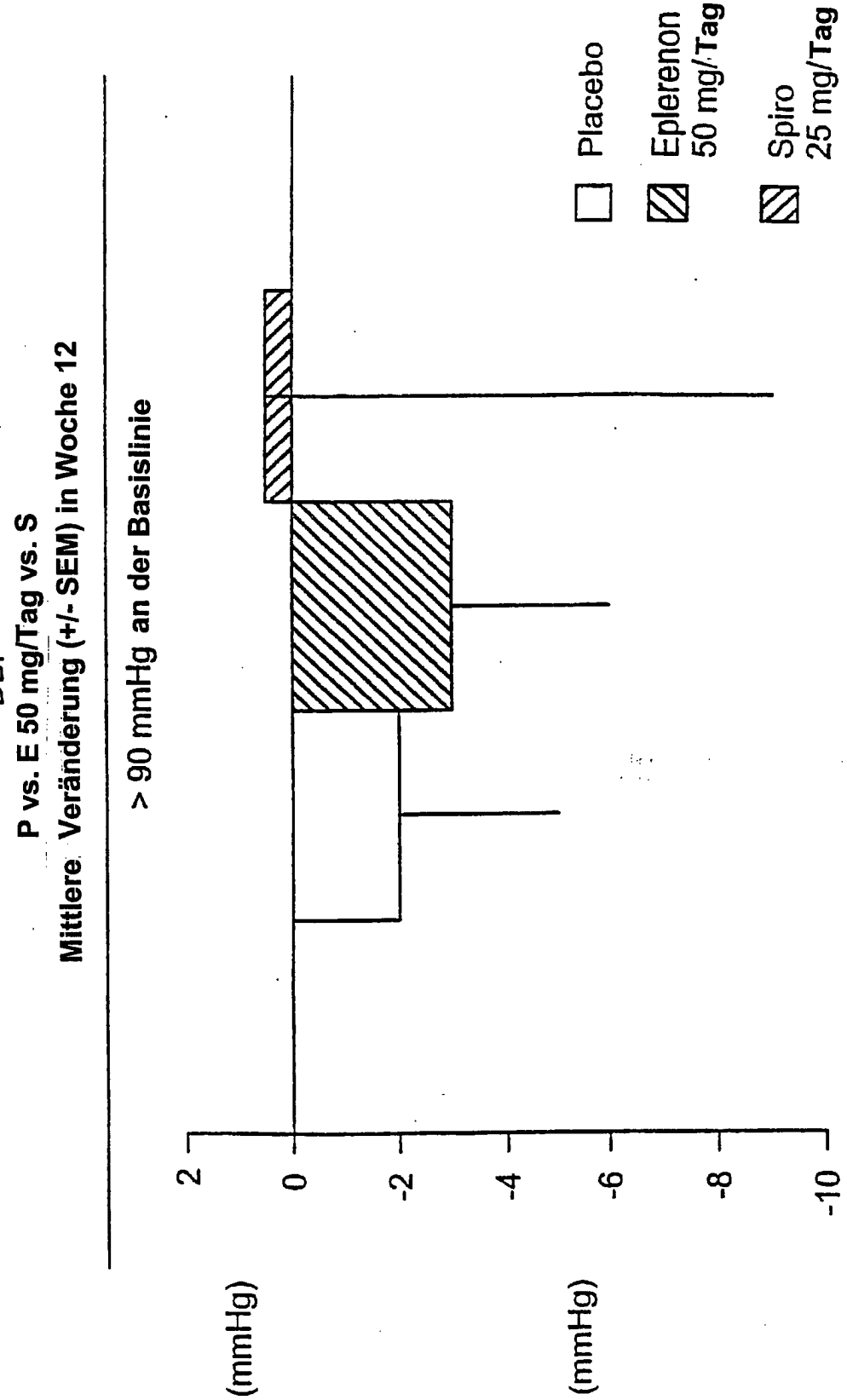
FIGUR 25

Gleichzeitige Medikationen

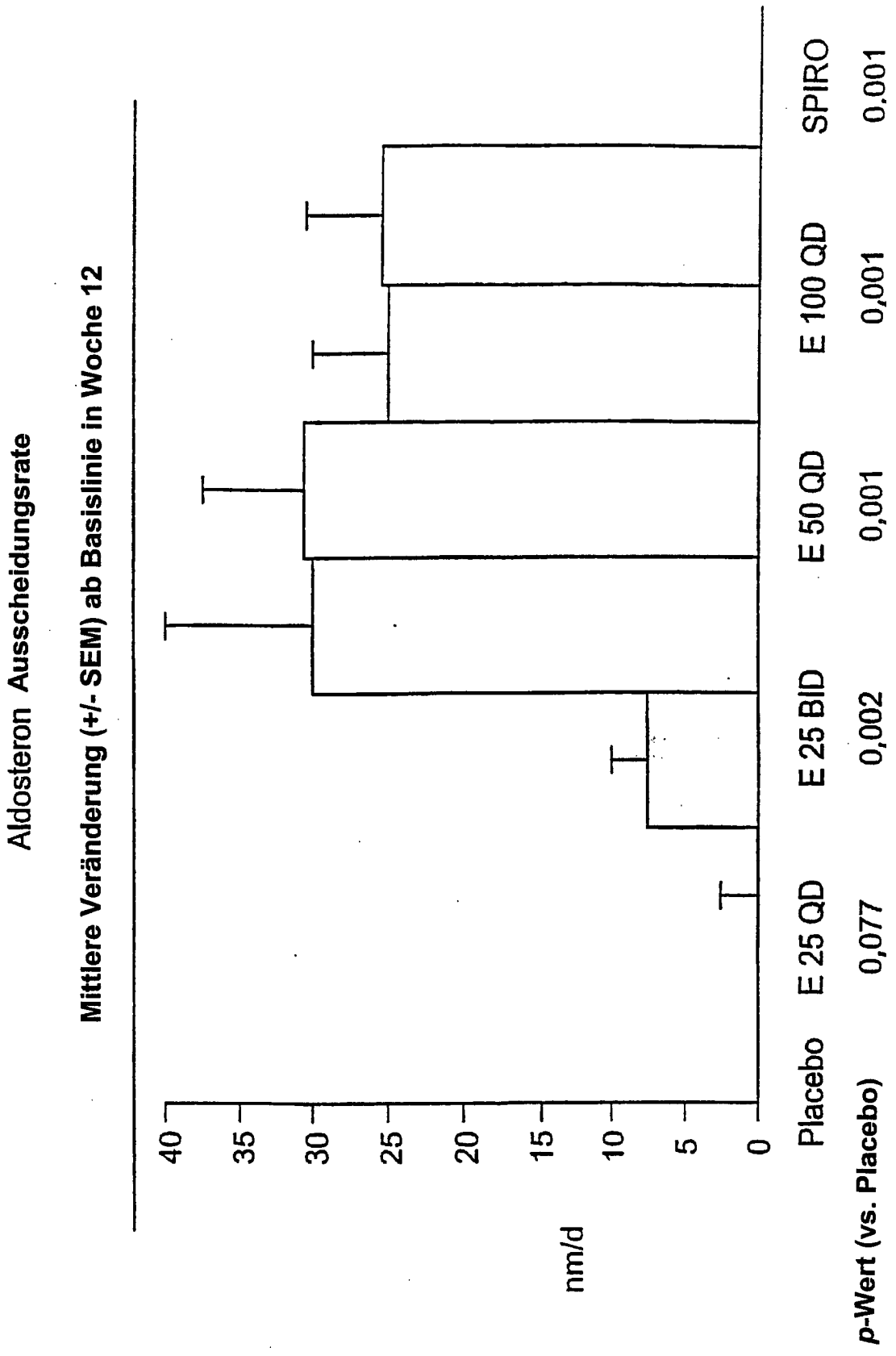
Kategorie	% Patienten	Durchschnittliche Dosis (mg/Tag)
• ACE-Inhibitor		
Captopril	30	62
Enalapril	30	15
Lisinopril	15	15
• **Schleifendiuretikum**		
Furosemid	85	50
• **Andere**		
Digitalis	55	
beta-Blockers	35	
Aspirin	35	
Anticoagulanzien	35	
Kalium-Ergänzungsmittel	25	
Calcium-Antagonist	25	

DE 600 05 159 T2 2004.07.22

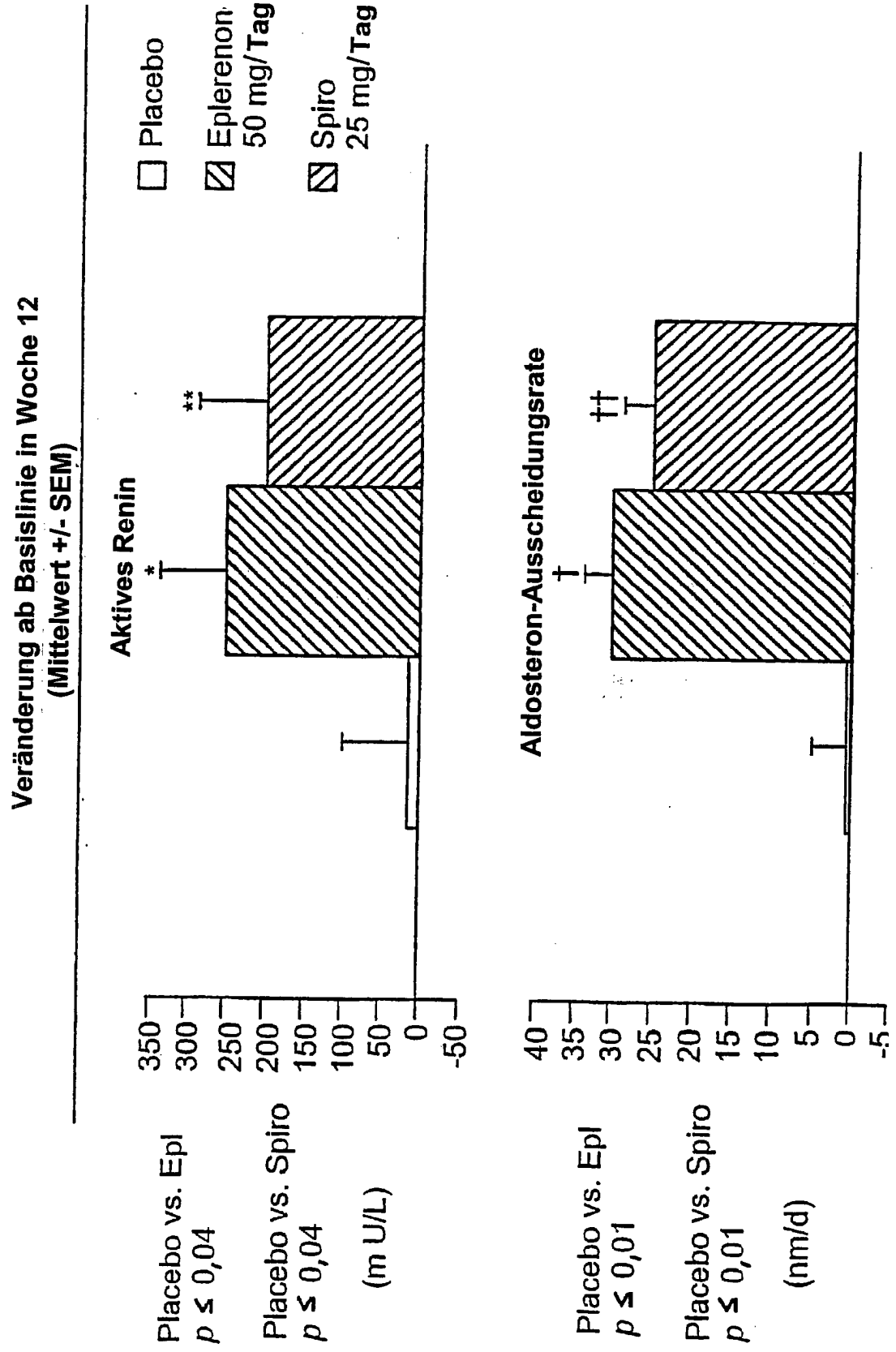
FIGUR 26


DBP
P vs. E 50 mg/Tag vs. S
Mittlere Veränderung (+/- SEM) in Woche 12
> 90 mmHg an der Basislinie
Placebo
Eplerenon 50 mg/Tag
Spiro 25 mg/Tag
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
(mmHg)
(mmHg)

FIGUR 27


Aldosteron Ausscheidungsrate
Mittlere Veränderung (+/- SEM) ab Basislinie in Woche 12
nm/d
40
35
30
25
20
15
10
5
0
Placebo
E 25 QD
E 25 BID
E 50 QD
E 100 QD
SPIRO
p-Wert (vs. Placebo)
0,077
0,002
0,001
0,001
0,001

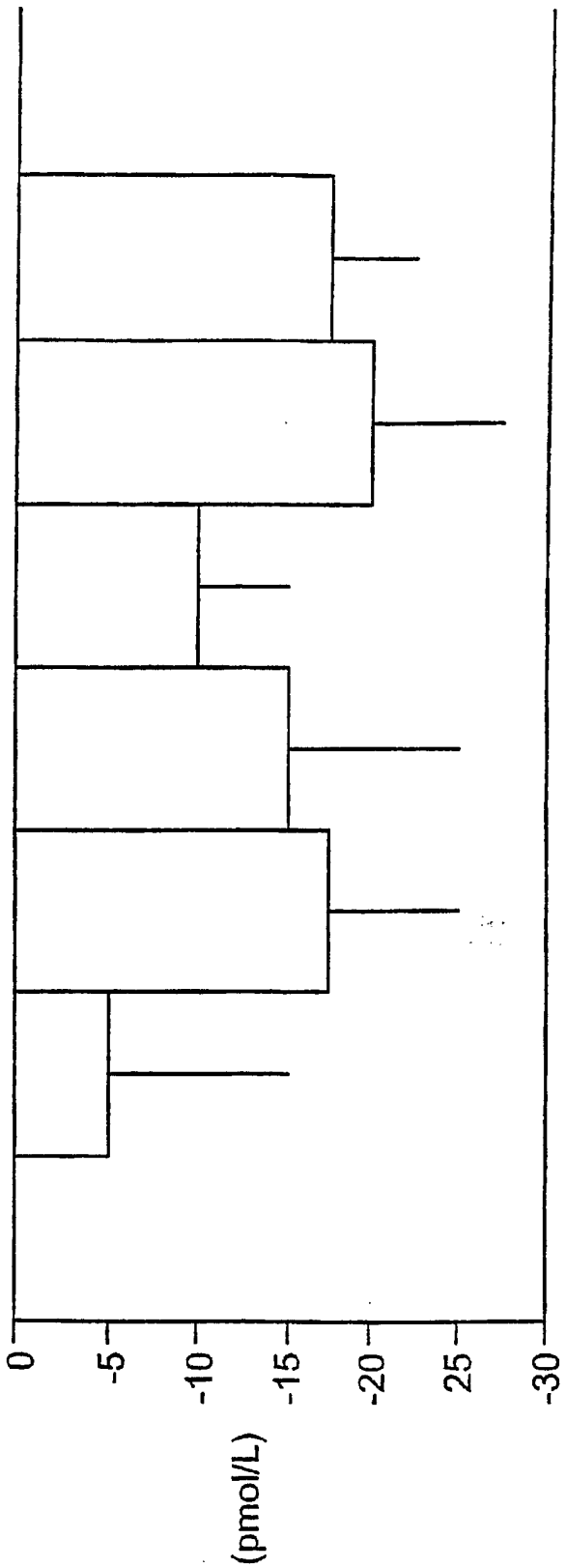
FIGUR 28


Veränderung ab Basislinie in Woche 12
(Mittelwert +/- SEM)
Placebo
Eplerenon 50 mg/Tag
Spiro 25 mg/Tag
Aktives Renin
*
**
350
300
250
200
150
100
50
0
-50
Placebo vs. Epl
p ≤ 0,04
Placebo vs. Spiro
p ≤ 0,04
(m U/L)
Aldosteron-Ausscheidungsrate
†
††
40
35
30
25
20
15
10
5
0
-5
Placebo vs. Epl
p ≤ 0,01
Placebo vs. Spiro
p ≤ 0,01
(nm/d)

FIGUR 29

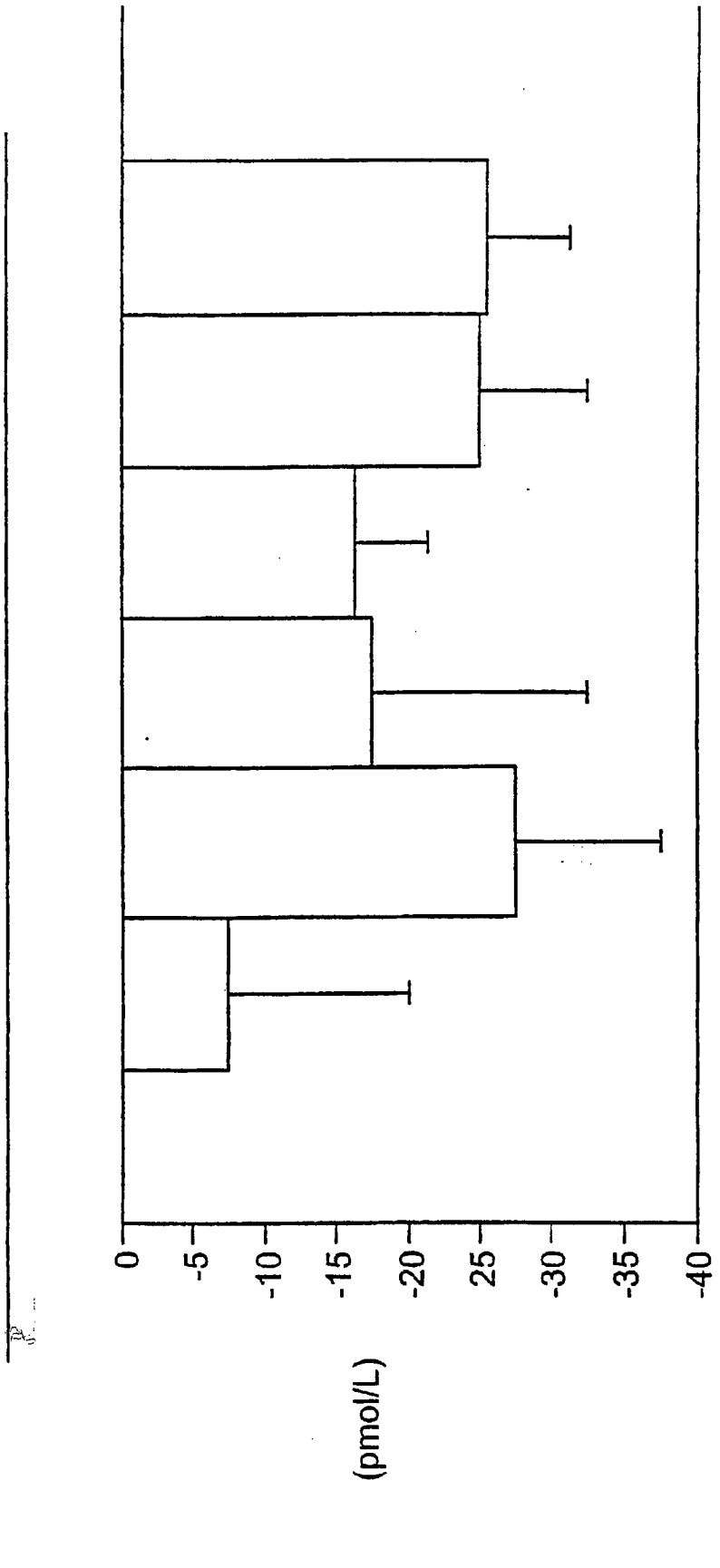
BNP

Mittlere Veränderung (+/- SEM) ab Basislinie in Woche 12

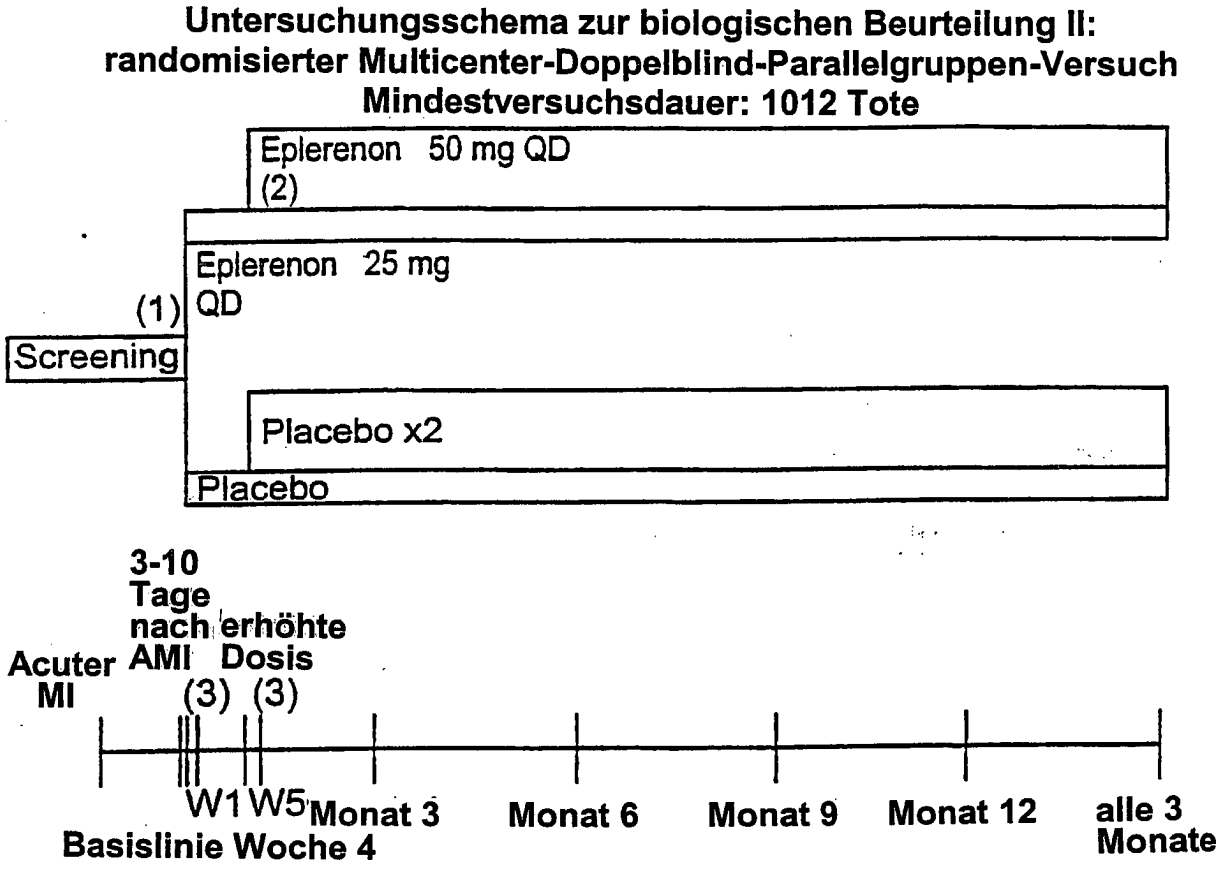


Placebo	E 25 QD	E 25 BID	E 50 QD	E 100 QD	SPIRO
***p*-Wert (vs. Placebo)**	0,028	0,056	0,125	0,036	0,059

FIGUR 30


BNP
Mittlere Veränderung (+/- SEM) ab Basislinie in Woche 12
> 14,2 pmol/L an der Basislinie
0
-5
-10
-15
-20
25
-30
-35
-40
(pmol/L)
Placebo E 25 QD E 25 BID E 50 QD E 100 QD SPIRO
p-Wert (vs. Placebo) 0,040 0,102 0,051 0,054 0,064

FIGUR 31


Untersuchungsschema zur biologischen Beurteilung II:
randomisierter Multicenter-Doppelblind-Parallelgruppen-Versuch
Mindestversuchsdauer: 1012 Tote
Eplerenon 50 mg QD
(2)
Eplerenon 25 mg
QD
(1)
Screening
Placebo x2
Placebo
3-10
Tage
nach
AMI
erhöhte
Dosis
Acuter
MI
(3)
(3)
W1
W5
Monat 3
Monat 6
Monat 9
Monat 12
alle 3
Monate
Basislinie
Woche 4