

Область техники, к которой относится изобретение

Представленное изобретение относится к области разработки фармацевтических композиций, в особенности касается способов улучшения растворимости и биодоступности липофильных соединений, таких как стероидные молекулы, в частности, касается дроспиренона. Методика приготовления определенной композиции, описанная в данном изобретении, относится к общим принципам получения дроспиренона в молекулярно диспергированной форме.

Предпосылки создания изобретения

Свободный дроспиренон не обладает хорошей абсорбцией в желудочно-кишечном тракте, частично из-за его плохой растворимости в воде, а также из-за его низкой скорости растворения в воде. Кроме того, у дроспиренона плохая химическая стабильность в кислых средах, включая условия, создаваемые в желудочном соке в желудке. Фактически, почти 50% дроспиренона превращается в его терапевтически неактивный изомер в течение 30 мин после контакта с раствором соляной кислоты, pH которого составляет приблизительно 1,0. Вследствие этого, можно предложить использование кишечно-растворимых покрытий. Полагается, что дроспиренон, как стероидная молекула по своей природе, должен всасываться в верхней части желудочно-кишечного тракта (ЖК тракта), как, например, слизистой оболочкой желудка и/или слизистой двенадцатиперстной кишки, что требует полного растворения дроспиренона уже в начале ЖК тракта.

Обнаружено, что при предоставлении дроспиренона в микронизированной форме, растворение *in vitro* является высоким. Например, по крайней мере 70% дроспиренона растворяется через 30 мин после начала испытания на растворение. Однако методика микронизации требует специального оборудования, является дорогостоящей и может представлять трудности в применении.

Может возникнуть необходимость в композициях, альтернативных тем, которые включают в себя микронизированные формы дроспиренона.

Для приготовления фармацевтических композиций, содержащих активный компонент в смеси с жидким, полутвердым или твердым вспомогательным веществом, известны различные методы приготовления составов. Однако такие методы просто направлены на получение очень тонкодисперсных частиц активного вещества, однородно диспергированных со вспомогательными веществами, а не на получение активного соединения, диспергированного на молекулярном уровне со вспомогательными веществами. Кроме того, такие способы получения композиций не предполагают способ получения композиции, в котором активное соединение на первоначальном критическом этапе растворяют в носителе, который затем составляет конечную композицию или по крайней мере ее часть.

В WO 0245693 описываются лекарственные формы активных веществ, которые подходят для применения в тех случаях, когда желательна маскировка вкуса или ожидается вероятность повреждения оболочки. Лекарственные формы включают активное вещество в виде однородно диспергированного или растворенного в матриксе, выбранном из группы, состоящей из парафина, жирных спиртов, триглицеридов, остатков глицеридов и сложных эфиров жирных кислот.

Патент US 5789442 касается композиции активных соединений с включением стандартных вспомогательных веществ, таких как жидких, полужидких, твердых органических или неорганических носителей, для парентерального или внутрибрюшинного введения.

Патент US 5569652 касается приготовления композиции из активных соединений путем обработки активного вещества носителями и разбавителями.

Патент US 5656622 касается новых производных эстрадиола, который в комбинации с дроспиреноном может быть представлен в виде капсулы или таблетки.

EP 1260225 касается композиций, включающих эстроген.

В WO 2004/041289 описывается дроспиренон в фармацевтическом препарате в виде таблетки, полученной путем использования стандартной технологии с псевдоожиженным слоем.

WO 2004/0222065 касается композиций, включающих производное тестостерона и необязательно прогестаген (дроспиренон указан), в которых лекарственное средство находится в водной или масляной супензии.

Кроме этого, другие методы предлагают использовать активное вещество в микронизированной форме с целью улучшения биодоступности путем достижения быстрого растворения активного соединения в воде.

В WO 01/52857 представлены композиции, содержащие дроспиренон, в которых дроспиренон был растворен в подходящем растворителе, например метаноле или этилацетате, перед распылением на инертный носитель.

Несмотря на то что предыдущие усилия уже привели к некоторому улучшению биодоступности перорально применяемого дроспиренона, эти усилия не устранили начальный этап растворения дроспиренона в желудочно-кишечном соке, т.е. до того, как лекарственное средство должно начать всасываться.

Сущность изобретения

Объектом данного изобретения является твердая или полутвердая композиция, приспособленная для перорального введения, содержащая дроспиренон, молекулярно диспергированный по крайней мере в одном фармацевтически приемлемом носителе.

Иными словами, композиция включает стероидное лекарственное средство, а именно дроспиренон, который присутствует в композиции не в форме частиц. То, что лекарственное средство присутствует в молекулярно диспергированной форме, означает, что оно находится в растворенном состоянии во вспомогательном веществе. Молекулярно диспергированное лекарственное средство будет высвобождаться очень быстро, поскольку растворение происходит немедленно после разложения лекарственной формы. В фармацевтической композиции, в которой лекарственное средство является молекулярно диспергированным, время разложения фактически определяет скорость высвобождения лекарственного средства, что означает возможность значительного улучшения биодоступности согласно данному изобретению. Предпочтительно, чтобы композиции были представлены в твердой или полутвердой форме, предпочтительно, чтобы все лекарственные формы, в свою очередь, были приспособлены для перорального применения и предпочтительно, должны контактировать с желудочным соком и затем всасываться в желудочно-кишечном тракте. Возможно применение композиций в жидкой форме. Обнаружено, что композиции такого типа обладают высокой биодоступностью, хорошей химической стабильностью и высокой скоростью высвобождения при растворении *in vitro* и могут производиться при условиях, которые не требуют дорогостоящего оборудования или средств безопасности.

Другим объектом данного изобретения является способ для приготовления композиций такого типа.

Композиции, описанные в данном изобретении, получают согласно способу, включающему следующие этапы:

- а) предоставление дроспиренона и одного или более носителей; и
- б) полное растворение дроспиренона в одном или более носителях; и
- в) просушивание смеси, полученной на этапе б).

Детальное описание изобретения

Обнаружено, что фармацевтические композиции, содержащие дроспиренон в молекулярно диспергированной форме, демонстрируют лучшие показатели относительно производственного процесса, физической или химической стабильности, растворения *in vitro*, *in vitro* проницаемости в человеческие клетки кишечника и биодоступности *in vivo*.

Согласно первому аспекту изобретение обеспечивает композицию, содержащую дроспиренон, молекулярно диспергированный в фармацевтически приемлемом носителе. Другими словами, изобретение охватывает композицию, содержащую дроспиренон в растворенной форме в фармацевтически приемлемом носителе, причем композиция представлена в твердой или полутвердой форме. Возможно также применение композиции в жидкой форме. Общий признак всех композиций состоит в том, что дроспиренон растворен на молекулярном уровне фармацевтически приемлемом носителе и ведет себя подобно растворенному дроспиренону, при этом не являясь стандартным раствором дроспиренона. Как правило, дроспиренон нельзя обнаружить с помощью рентгеноструктурного анализа или другими подходящими методами, такими как оптическая микроскопия, электронная микроскопия или растворение. Поскольку лекарственное средство уже присутствует в растворенной форме, а именно молекулярно диспергировано, растворение будет происходить немедленно после разложения лекарственной формы. Поэтому общий признак лекарственной формы состоит в том, что при сравнении времени разложения лекарственной формы со временем растворения, эти оба процесса произойдут одновременно в пределах погрешностей, связанных с методами анализа.

Другими словами, изобретение охватывает композицию, содержащую дроспиренон в растворенной форме в фармацевтически приемлемом носителе, где композиция представлена в твердой или полутвердой форме. Общий признак всех композиций состоит в том, что дроспиренон растворен на молекулярном уровне в фармацевтически приемлемом носителе и ведет себя подобно растворенному дроспиренону, при этом не являясь стандартным раствором дроспиренона.

Композиции, описанные в данном изобретении, демонстрируют преимущественно быстрое растворение дроспиренона *in vitro*. Быстрое растворение определяется как растворение не менее 70% дроспиренона из композиции через 30 мин после начала испытания на растворение *in vitro*, в особенности не менее 80 мас.% дроспиренона через 20 мин после начала испытания на растворение *in vitro*, еще более предпочтительно - не менее 85 мас.% дроспиренона через 15 мин после начала испытания на растворение *in vitro*. Испытание проводится с использованием в качестве среды для растворения 900 мл воды при 37°C и в качестве прибора с лопастной мешалкой, для испытания на растворение, прибор - USP XXVIII Paddle apparatus 2, при 50-100 об/мин, например при 50 или 75 об/мин. Как упомянуто, высокая биодоступность может быть достигнута путем применения микронизированного лекарственного средства. Но эта технология имеет некоторые недостатки, потому что микронизированное лекарственное средство имеет тенденцию к флокулированию во время производства, и персонал, контактирующий с ним, может легко подвергнуться воздействию этой пыли. Этих недостатков можно избежать путем применения дан-

ного процесса производства, который приводит к меньшему количеству этапов производства, уменьшению пылеобразования во время производства, более высокому уровню защиты, более высокому уровню экологической безопасности и безопасности персонала, снижению производственных затрат, улучшению однородности смеси и повышению однородности дозирования.

Предпочтительно, чтобы композиции, описанные в данном изобретении, были представлены в твердой или полутвердой форме. Возможно также их применение в жидкой форме.

Твердые композиции согласно данному изобретению могут упоминаться как твердые растворы.

Полутвердые и жидкие композиции означают растворы, содержащие дроспиренон в растворенной форме, в которых растворитель имеет вязкость и/или точку плавления, определяющую, является ли данная композиция полутвердой или жидкой.

Термин "молекулярно диспергированный" или "молекулярная дисперсия" используется для описания любой твердой, полутвердой и жидкой системы, в которой компонент А (например, дроспиренон) диспергирован на молекулярном уровне в другом компоненте В (таком, как растворитель или полимер) таким образом, что компонент не может быть обнаружен в кристаллической форме с помощью рентгеноструктурного анализа, не может быть обнаружен в виде частиц в кристаллической либо аморфной форме с помощью какого-либо метода микроскопии. Под термином "молекулярная дисперсия" следует также подразумевать, что дроспиренон растворен в компоненте В независимо от природы В. Т.е. термин "молекулярно диспергированный" можно взаимно заменить термином "молекулярно растворенный".

Термин "твердая дисперсия" относиться к состоянию, в котором дроспиренон находится в значительной мере не в форме частиц и диспергирован в полимерной матрице. Это состояние может также упоминаться как "твердый раствор". Альтернативно, дроспиренон находится в кристаллической форме и диспергирован в полимерной матрице таким образом, что кристаллы являются настолько мелкими, что их не возможно обнаружить с помощью рентгеноструктурного анализа. В контексте данного изобретения термин "в значительной мере не в форме частиц" касается состояния, в котором больше чем 90% дроспиренона находится не в форме частиц.

Альтернативно, отсутствие частиц, таких как кристаллы и аморфные частицы, может исследоваться с помощью микроскопии. В контексте данного изобретения термин "в значительной мере не в форме частиц" касается состояния, в котором больше чем 90% дроспиренона находится не в форме частиц при анализе посредством микроскопии.

Термин "твердый раствор" используется для описания какой-либо твердой системы, в которой компонент диспергирован на молекулярном уровне в другом компоненте.

В частности, твердый раствор характеризуется наличием дроспиренона (или другого активного компонента), который молекулярно диспергирован в растворителе, который адсорбируется на твердом носителе, способном к адсорбированию растворителя, оставаясь при этом в твердой форме. Т.е. дроспиренон полностью растворен в растворителе, находящемся на поверхности носителя. Твердые растворы такого типа образуются путем полного растворения дроспиренона в растворителе и затем преобразования растворителя в твердое вещество посредством добавления твердого носителя, адсорбирующего растворитель, при этом сохраняя дроспиренон в растворенной форме. Указывают, что твердый раствор содержит дроспиренон молекулярно диспергированный в композиции, а более конкретно - в растворителе. Термин "раствор" используется для описания какой-либо полутвердой и жидкой системы, в которой компонент диспергирован на молекулярном уровне в другом компоненте.

Таким образом, подразумевается, что композиции, описанные в данном изобретении, включают дроспиренон не в форме частиц, например, когда дроспиренон не присутствует в составе в форме микронизированных частиц или частиц в нанодиапазоне. Следовательно, термин "молекулярно диспергированный", по существу, исключает композиции, в которых очень мелкие частицы дроспиренона, такие как микронизированные частицы или наночастицы, находятся в сухой смеси с фармацевтически приемлемыми компонентами или носителями, либо в которых конечная композиция все еще содержит дроспиренон в виде частиц.

Термин "перенасыщенный раствор" используется для описания раствора, содержащего концентрацию лекарственного средства, превышающую его концентрацию при насыщении, определенную при комнатной температуре. Т.е., несмотря на более высокое содержание дроспиренона, с помощью порошкового рентгеноструктурного анализа невозможно обнаружить какое-либо количество лекарственного средства в кристаллической форме. В основном, ожидается, что перенасыщенные растворы являются термодинамически нестабильными, что в результате приводит к образованию насыщенного раствора и образованию кристаллов лекарственного средства. Термин "стабилизованный перенасыщенный раствор" используется для описания перенасыщенного раствора, в котором с помощью рентгеноструктурного анализа невозможно обнаружить какое-либо количество лекарственного средства, выпавшего в виде кристаллов. Например, возможно достигнуть стабилизации посредством добавления средства, ингибирующего кристаллизацию.

Термин "микроэмulsion" используется для описания слегка непрозрачной, опалесцирующей, не непрозрачной или существенно не непрозрачной коллоидной дисперсии, которая образуется спонтанно или в значительной степени спонтанно при контакте ее компонентов с водной средой. Микроэмulsion

является термодинамически стабильной и содержит капельки или наночастицы жидкости, средний диаметр которых составляет приблизительно меньше 2 мкм. Как правило, липофильное лекарственное средство, включенное в микроэмulsionю, присутствует в растворенной форме внутри упомянутых капелек или наночастиц жидкости.

Термин "предконцентрат микроэмulsionи" касается композиции, которая спонтанно образует микроэмulsionю в водной среде, например в воде, например при разведении от 1:1 до 1:10, например 1:10, или в желудочном соке после перорального применения.

В одном варианте осуществления данного изобретения композиция находится в жидкой форме. Таким образом, композиция включает фармацевтически приемлемый растворитель, который является жидкостью при комнатной температуре и/или имеет точку плавления ниже 40°C. Такие растворители могут быть выбраны из нижеуказанного списка h)-u).

В другом варианте осуществления фармацевтически приемлемый растворитель является полутвердым при комнатной температуре и/или имеет точку плавления ниже 40°. Такие растворители могут быть выбраны из ниже указанного списка h)-u).

Вообще, растворители для использования в жидких или полутвердых композициях, описанных в данном изобретении, и которые представлены или в жидкой, или в полутвердой форме при комнатной температуре, включают (но не ограничиваются этими веществами) этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, транскутол® (этилендигликольмоноэтилэфир), полиолы, сложные эфиры лимонной кислоты, моноглицериды, диглицериды, растительные масла, растительные жиры, частично синтетические триглицериды (например, триглицериды со средней длиной цепи (МСТ), такие как миглиол®), синтетические триглицериды, смеси сложных эфиров жирных кислот глицерина, такие как имвотор (Imwitor®), жирные спирты, эфиры жирных спиртов, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, воски, парфин, воду очищенную и смеси этих веществ. Кроме того, могут использоваться поверхностно-активные вещества и сорасторовители.

Специалисты, квалифицированные в данной области, осознают, что точка плавления нескольких из вышеупомянутых растворителей зависит, например, от длины углеводородной цепи и количества заместителей. Поэтому квалифицированному специалисту будет легко выбрать надлежащий растворитель для производства жидкой или полутвердой композиции. Предпочтительно, чтобы растворители выбирались из группы, включающей этанол; пропиленгликоль; частично синтетические триглицериды; или растительные масла.

Типичными примерами полиолов являются глицерин, пропиленгликоль, сорбит, маннит, инозит, пентаэритрит, мальтит, лактит.

Типичными примерами сложных эфиров лимонной кислоты являются трибутилцитрат, триэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, глицеролстеаратцитрат. Типичными примерами моноглицеридов являются глицеролмоностеарат, глицеролмонопальмитат, глицеролмоноолеат, глицеролмонолинолеат.

Типичными примерами диглицеридов являются глицеролдигенат, глицеродистеарат.

Типичными примерами растительных масел являются оливковое масло, арахисовое масло, касторовое масло.

Типичным примером жиров является свиной жир.

Типичными примерами синтетических и частично синтетических триглицеридов являются нейтральное масло, софтизан®, витепсол®, суппоцир®.

Типичными примерами сложных эфиров глицерина и жирных кислот являются глицеролмонокаприлат, глицероллаурат, глицериды каприловой/каприновой кислот, глицеролстеарат.

Типичными примерами жирных спиртов являются октанол, деканол, додеканол, тетрадеканол, гексадеканол, октадеканол, олеиловый спирт, линолиевый спирт, рицинол.

Типичными примерами простых эфиров жирных спиртов являются олеилолеат, цетилпальмитат, этилолеат.

Типичными примерами жирных кислот являются каприновая кислота, каприловая кислота, лауриновая кислота, пальмитиновая кислота, цетиловая кислота, стеариновая кислота, олеиновая кислота, линолиевая кислота.

Типичными примерами сложных эфиров жирных кислот являются сложные эфиры лауриновой кислоты, каприловой кислоты, каприновой кислота, стеариновой кислоты.

Типичными примерами восков являются воск белый, пчелиный воск.

К подходящим поверхностно-активным веществам относятся, но не ограничены указанными веществами:

а) лецитин,

б) блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, такие как Плуроник (Pluronic®) и Полоксамер (Poloxamer®),

с) сложные эфиры глицерина и сложные эфиры полиоксиэтиленглицерина, а также их смеси, такие как Гелуцир (Gelucire®), Лабрафил (Labrafil®) и Лабразол (Labrasol®),

д) сложные эфиры пропиленгликоля, такие как Лаурогликоль (Lauroglycol®) и Каприол (Capryol®),

- е) сложные эфиры сахарозы и жирных кислот, такие как Сукроэстерс (Sucroesters®),
- ф) сложные эфиры сорбита и жирной кислоты и сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и жирной кислоты, а также их смеси, такие как Спан (Span®) и Твин (Tween®),
- г) полиоксиэтиленовые эфиры жирных кислот, полиоксиэтиленовые эфиры жирных спиртов и полиоксиэтиленовые сложные эфиры моно-, ди- и триглицеридов, а также их смеси, такие как Кремофор (Cremophor®).

В текущих содержательных вариантах осуществления данного изобретения жидкие или полутвердые композиции, описанные в изобретении, содержат в качестве растворителя:

- х) триглицериды со средней длиной цепи,
- и) касторовое масло,
- ж) Имвитор 308 (Imwitor® 308) (глицеролмонокаприлат),
- к) Кремофор EL (Cremophor® EL),
- л) Кремофор RH 40 (Cremophor® RH 40) (полиоксиэтилен-40-глицерол-гидроксистеарат),
- м) полиэтиленгликоль 400,
- н) транскутол P (transcutol® P) (этилендигликольмоноэтилэфир),
- о) триэтилцитрат,
- р) смесь 7 мас.% глицерина и 93 мас.% полиэтиленгликоля 400,
- q) смесь 50 мас.% Имвитора 308 (Imwitor 308) и 50 мас.% полиэтиленгликоля 400,
- r) смесь 50 мас.% касторового масла и 50 мас.% трибутилцитрата,
- s) смесь 50 мас.% касторового масла и 50 мас.% полиэтиленгликоля 400,
- т) смесь 75 мас.% Имвитора 742 (Imwitor® 742) и 25 мас.% полиэтиленгликоля 400,
- у) смесь 75 мас.% Имвитора 742, 15 мас.% полиэтиленгликоля 400 и 10 мас.% этанола, или смеси какого-либо растворителя от х) до у).

Поэтому в некоторых вариантах осуществления данного изобретения по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель выбирается из группы, состоящей из триглицеридов со средней длиной цепи, касторового масла, глицеролмонокаприлата (Imwitor® 308), глицеридов каприловой/каприновой кислот (Imwitor 742®), полиоксиэтилен-35-глицерол-триацинолеата (Cremophor EL®), полиоксиэтилен-40-глицеролгидроксистеарата (Cremophor® RH 40), полиэтиленгликоля 400, этилендигликольмоноэтилэфира (transcutol® P), триэтилцитрата и их смеси; в особенности смесь глицерина и полиэтиленгликоля 400, смесь глицеролмонокаприлата (Imwitor® 308) и полиэтиленгликоля 400, смесь касторового масла и трибутилцитрата, смесь касторового масла и полиэтиленгликоля 400, смесь глицеридов каприловой/каприновой кислот (Imwitor® 742) и полиэтиленгликоля 400, смесь глицеридов каприловой/каприновой кислот (Imwitor® 742), полиэтиленгликоля 400 и этанола.

Вообще, количество дроспиренона в 2 г таких жидких или полутвердых композиций колеблется в диапазоне от 1 до 30 мг, предпочтительно составляет 8 мг.

Все жидкие композиции такого типа могут быть закапсулированы, например в мягкие желатиновые капсулы.

В следующих вариантах осуществления данного изобретения композиция представлена в виде предконцентрата микроэмulsionи. Такие варианты осуществления включают, как правило, жидкий и полутвердый растворитель, как указано выше, но могут дополнительно содержать по крайней мере один эмульгатор.

К подходящим в контексте данного изобретения эмульгаторам относятся полиоксиэтилен-35-глицеролтриацинолеат (Cremophor® EL), полиоксиэтилен-40-глицеролгидроксистеарат (Cremophor® RH 40), полиоксиэтилен-400-монорицинолеат, полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирных кислот глицерина (Gelucire®, Labrafil®, Labrasol®) и другие. Эмульгатор может быть смешан с подходящими сопутствующими эмульгаторами и/или растворителем, такими как этилендигликольмоноэтилэфир (Transcutol® P), глицеролмонокаприлат (Imwitor® 308) и эфиры пропиленгликоля (Lauroglycol®, Cargyol®).

Во всех других вариантах осуществления данного изобретения композиция находится в твердой форме.

В одном варианте осуществления композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель, который является твердым при комнатной температуре и/или точка плавления которого выше 400°C, например в диапазоне от 40 до 80°C. В качестве подходящих твердых носителей можно упомянуть твердые полиэтиленгликоли, такие как полиэтиленгликоль 6000, растительные масла и жиры, частично синтетические триглицериды, синтетические триглицериды, смеси сложных эфиров жирных кислот глицерина, такие как Imwitor®, смеси моно-, ди- и триглицеридов, полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирных кислот глицерина, такие как Gelucire®, жирные кислоты, эфиры жирных кислот, воски, парафин или смеси этих веществ.

В некоторых вариантах осуществления молекулярная дисперсия содержит дроспиренон, по существу, однородно диспергированный в матриксе, который состоит из смеси, включающей по крайней мере

один жирный спирт и по крайней мере один твердый парафин. В других вариантах осуществления матрикс содержит по крайней мере один триглицерид и по крайней мере один твердый парафин или по крайней мере один частичный глицерид и по крайней мере один твердый парафин либо по крайней мере один эфир жирной кислоты и по крайней мере один твердый парафин. Предпочтительно, чтобы препараты такого типа содержали микросфера.

В другой форме твердой композиции, описанной в данном изобретении, фармацевтически приемлемый носитель является полимером. Полимер предпочтительно является гидрофильным полимером, содержащим свободные гидрофильные группы, такого типа как полимеры с функциональными группами в боковых цепях, такими как свободные гидрофильные функциональные группы, типа карбоксильной, сложноэфирной, гидрокси-, амино-, амидо-, галоген - или сульфогруппы.

К типичным примерам гидрофильных полимеров, которые являются водорастворимыми, относятся (но не ограничиваясь указанными веществами) поливинилпирролидон (Повидон (Povidone®), Коллидон (Kollidon®)); поливинилацетат; поливиниловый спирт; фталат поливинилового спирта; полиэтиленгликоль (ПЭГ); полиэтиленоксид; желатин; карбомер; сополимер метакриловой кислоты; сополимер метакрилата аммония; целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза; метилцеллюлоза; гидроксиэтилцеллюлоза; гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ); фталат ацетата целлюлозы и фталат гидроксипропилметилцеллюлозы либо их сополимеры или смеси.

Гидрофильный полимер может также быть водонерастворимым полимером, включая, но не ограничиваясь указанными, кросповидон; крахмальный гликозид натрия и кроскармеллозу.

Предпочтительно, чтобы полимер выбирался из группы, включающей поливинилпирролидон (Повидон®, Коллидон®) и полиэтиленгликоль (ПЭГ), особое предпочтение принадлежит поливинилпирролидону. При использовании водонерастворимого полимера, предпочитают кросповидон.

Все вышеупомянутые полимеры хорошо известны в данной области техники.

Поливинилпирролидон представляет собой полимеры 1-винил-2-пирролидона.

Он доступен коммерчески под названием Повидон или Коллидон, со средней массой в пределах от приблизительно 2000 до приблизительно 1500000. Как правило, используемый половину поливинилпирролидон имеет среднюю массу в диапазоне от приблизительно 7000 до приблизительно 54000, предпочтительно приблизительно от 28000 до 54000.

Кросповидон представляет собой водонерастворимые синтетические гомополимеры N-винил-2-пирролидона сетчатой структуры. Как правило, размеры частиц кросповидона составляют приблизительно от 20 до 250 мкм и предпочтительно приблизительно от 50 до 250 мкм (см., например, Коллидон, поливинилпирролидон для фармацевтической промышленности, производства BASF).

Предпочтительно, чтобы соотношение дроспиренона к полимеру составляло приблизительно от 1:1 до 1:100, более предпочтительно приблизительно от 1:2 до 1:20 и наиболее предпочтительно приблизительно от 1:5 до 1:10.

При получении молекулярной дисперсии, описанной в данном изобретении, посредством растворения дроспиренона и полимера в органическом растворителе или смеси органических растворителей, к подходящим органическим растворителям относятся метиленхлорид, метанол, этанол, изопропанол, ацетон, тетрагидрофуран или их смеси (но не ограничиваются этими веществами).

Растворитель можно удалить стандартными способами: например, посредством испарения растворителя в вытяжном шкафу; использования двухбарабанной сушилки, или распылительной сушилки либо с помощью процесса суперкритической жидкостной экстракции.

Подразумевается, что данная композиция может также быть применена к молекулам действующих веществ, отличным от дроспиренона, и к комбинациям двух или больше видов молекул действующих веществ. Таким образом, композиции, описанные в данном изобретении, могут содержать любое соединение, которое является липофильным и обладает плохой растворимостью в воде при 25°C. Как правило, соединение имеет растворимость ниже 1 мг/мл в воде при 25°C, как, например, ниже чем 0,5, 0,1, 0,05 или 0,01 мг/мл. Как правило, соединение является стероидной молекулой и/или гормоном/антигормоном в целом. Применение данной технологии может быть выгодным для большого диапазона других активных фармацевтических компонентов, таких как альбендазол, аминоглутэтимид, аминосалициловые кислоты (3-, 4- или 5-аминосалициловая кислота), амиодарон, астемизол, имуран, бекламид, бенорилат, бенперидол, безафират, биотин, бромокриптина мезилат, бутамид, бусульфан, каберголин, карбамазепин, цефексим, хенодезоксихолевая кислота, хлорамбуцил, хлорохин, хлорпропамид, хлорпротиксен, хлорталидон, циннаризин, циноксацин, клобазам, клофазимин, клофифрат, клоназепам, циклопентиазид, циклоспорин А, дапсон, демеклоциклин, диазоксид, дифлунизал, дигитоксин, дигоксин, дисульфирам, домперидон, дроперидол, эноксацин, эпотилон, этионамид, этретинат, фелодипин, фенбуфен, фексофенадин, флумазенил, фолиевая кислота, фуросемид, глипизид, глихион, гризофульвин, галоперидол, гидрохлоротиазид, гидрофлумтиазид, ибупрофен, илопрост, метиндол, изокарбоксазид, изосорбид-динитрат, изотретиноин, израдипин, итраконазол, кетазолам, кетоконазол, кетопрофен, ланзопразол, лиотиронин натрия, лизурид, лоперамид, лоратадин, лоразепам, ловастатин, мебендазол, медазепам, мефенаминовая кислота, менадион, мекситазин, метотрексат, мизопростол, морфий, никлозамид,

нифедипин, нимодипин, нитразепам, омепразол, оксазепам, окситетрациклин, пантопразол, перфеназин, фенилбутазон, пимозид, пиндолол, пробенецид, пробукол, пирантельэмбонат, пираметамин, ретинол, рибофлавин, симвастатин, стильбэстрол, сулиндак, сульфадиазин, сульфаметоксазол, сульфасалазин, сульпирид, тамоксифен, темазепам, тиабендазол, тиогуанин, токоферол, толбутамид, третиноин, триамтерен, триазолам, триметоприм и зопиклон.

Как указано, используемое соединение может быть молекулой стероида или, иначе, гормона, из которых можно указать

андрогены, такие как тестостерон и его сложные эфиры (тестостерона энантат, тестостерона ундееканоат, тестостерона ципионат, тестостерона пропионат);

эстрогены/антиэстрогены, такие как эстрадиол и его сложные эфиры (эстрадиола валерат, эстрадиола энантат, эстрадиола ципионат, эстрадиола ундецилат), эстриол, эстрон, конъюгированные эстрогены, эквилин, этинилэстрадиол, фенестрол, mestранол, нилэстриол, хинэстрол, кломифен, альфа агонисты рецептора к эстрогену, альфа антагонисты рецептора к эстрогену, бета антагонисты рецептора к эстрогену, бета антагонисты рецептора эстрогена, регуляторы рецептора к эстрогену;

кортикоиды, такие как кортизоны и глюокортикоиды, например беклометазона дипропионат, бетаметазон, бетаметазона валерат, будезонид, клобетазола пропионат, клобетазона бутират, кортизона ацетат, дексаметазон, флудрокортизона ацетат, преднизолон, преднизон;

прогестины/антиандрогены, такие как ципротерон, этоногестрол, дезогестрол, гестоден, левоноргестрол, норэтистерины, норгестимат, норэтиндрон, норэтиндрона ацетат, норэтинодрол, норгестимат, норгестрол, медрогестон, медроксипрогестерона ацетат, прогестерон, специфические лиганды рецептора А к прогестерону, специфические лиганды рецептора В к прогестерону, мезопрогестины, антипрогестины, азопринзил, азопринзила экамат;

антагонисты к альдостерону, такие как спиронолактоны, эплеренон, канrenoат, канренон, дициренон, мексреноат, прореноат, эпостан, меспиренон, окспреноат, спироренон, спироксазон, проренон;

гормоны витамина D, такие как альфакальцидол, кальцифедиол, кальциферол, кальцитриол.

Подразумевается, что композиции, описанные в данном изобретении, могут содержать более одного активного вещества, например комбинацию двух или более действующих веществ. Например, композиция в контексте данного изобретения может содержать терапевтически эффективную дозу дроспиренона и терапевтически эффективную дозу эстрогена.

Лекарственные формы.

Композиция, содержащая молекулярную дисперсию, может, необязательно, дополнительно включать один или более дополнительных активных компонентов и/или вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из дезинтегрантов, любрикаторов, глидантов, искусственных подсластителей, наполнителей, красителей и одного или более ароматизаторов. Композиция, содержащая молекулярную дисперсию, может производиться в твердой форме. К твердым лекарственным формам относятся таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, гранулы, пеллеты, пилюли, капсулы и порошки, включая, например, какую-либо из указанных композиций с модифицированным высвобождением, такие как лекарственные формы с покрытием с пролонгированным высвобождением и замедленным высвобождением, с кишечно-растворимым покрытием, лекарственные формы с немедленным высвобождением, шипучие лекарственные формы и жевательные лекарственные формы. К капсулам относятся, например, мягкие желатиновые капсулы, твердые желатиновые капсулы, капсулы из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) и капсулы из каррагинана.

В некоторых вариантах осуществления композиции могут быть специально предназначены для буккального или сублингвального введения. Например, в виде леденцов, содержащих дроспиренон в молекулярной дисперсии на ароматизированной основе, или в виде пастилок на инертной основе из желатина, глицерина, сахарозы или камеди. Твердые растворы дроспиренона на полимерных пленках можно также поместить непосредственно на слизистую оболочку щеки без дополнительной обработки. Жидкие композиции могут подходить для буккального или сублингвального введения посредством распыления.

Все лекарственные формы могут быть произведены с помощью методов, известных в данной области техники.

Как правило, количество дроспиренона колеблется приблизительно от 1 до 50 мас.% в молекулярно диспергированных композициях, предпочтительно приблизительно от 5 до 50 мас.%; и он колеблется приблизительно от 0,1 до 5,0 мас.% в лекарственной форме типа таблеток, гранул, пеллет или порошков, предпочтительно приблизительно от 1,0 до 5,0 мас.%. То есть, как правило, в молекулярно диспергированной композиции этот диапазон колеблется приблизительно от 5 до 100 мас.% лекарственной формы, предпочтительно приблизительно от 10 до 50 мас.%.

Вспомогательные вещества.

Как указано выше, композиции, описанные в данном изобретении, содержат ряд дополнительных вспомогательных веществ, кроме необходимых полимера, растворителя, поверхностно-активного вещества и ингибитора кристаллизации.

Подходящие дезинтегранты выбираются из группы, состоящей из кроскармеллозы натрия (полимер сетчатой структуры из карбоксиметилцеллюлозы натрия), кросповидона, крахмал NF; полакрилина на-

трия или калия и крахмального гликолята натрия. Специалисты, квалифицированные в данной области, признают, что спрессованные таблетки желательно распадаться в течение 30 мин, более желательно в течение 10 мин и наиболее желательно в течение 5 мин; поэтому использование дезинтегранта предпочтительно приводит к распаданию таблетки в течение 30 мин, более предпочтительно в течение 10 мин и наиболее предпочтительно в течение 5 мин.

К подходящим замасливателям относятся тальк, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновая кислота, гидрогенизированные растительные масла и т.п.

Предпочтительно использовать стеарат магния.

К подходящим скользящим агентам относятся пирогенные кремнеземы, тальк и т.п.

К подходящим наполнителям относятся ксилит, маннит, сжимаемые сахара, лактоза, фосфат кальция и микрокристаллические целлюлозы.

К подходящим искусственным подсластителям относятся сахарин, цикламаты и аспартам.

Если желательно, в композицию можно добавить известные ароматизаторы и известные красители FD&C.

Способ получения молекулярных дисперсий дроспиренона.

1. Композиции, описанные в данном изобретении, получают с помощью способа, включающего следующие этапы:

- а) предоставление дроспиренона и одного или более носителей;
- б) полное растворение дроспиренона в одном или более носителях;
- в) необязательно, просушивание смеси, полученной на этапе б).

В вышеописанном способе растворение дроспиренона на этапе б) предпочтительно выполнять методом, выбранным из нагревания, ультразвуковой обработки, интенсивного смешивания, размешивая и/или экструзии при плавлении.

Просушивание смеси, полученной на этапе б), может включать распылительную сушку или другие методы, известные в данной области.

Подразумевается, что способ можно выполнять, используя вышеупомянутые фармацевтически приемлемые носители и вышеупомянутые активные соединения.

Способ и композиции для приготовления предконцентратов микроэмulsionий описаны в примерах 1-6. В общем, предконцентрат микроэмulsionий получают с помощью способа, включающего смешивание жидкого или полутвердого растворителей или их смеси и дроспиренона при условиях, обеспечивающих полное растворение дроспиренона в жидком/полутвердом растворителе, например, с помощью ультразвуковой бани при 50°C. Примеры жидких или полутвердых растворителей см. выше, в особенности растворителей, указанных в пунктах h)-u). Полученный предконцентрат может содержать от 1 мг дроспиренона в 1500 мг концентрата до 1 мг в 100 мг концентрата, предпочтительно от 1 мг дроспиренона в 1000 мг концентрата до 1 мг в 150 мг концентрата, как, например, 1 мг дроспиренона в 750 мг или 250 мг концентрата.

Необязательно, в жидкий/полутвердый растворитель также добавляют по крайней мере один эмульгатор, как упомянуто выше.

После добавления воды в предконцентрат спонтанно образуется опалесцирующая микроэмulsionия, готовая к введению. Как правило, количество добавленной воды колеблется в пределах от 2 до 100 мл на 1 г концентрата, как, например, от 4 до 80 мл на 1 г концентрата или от 5 до 70 мл на 1 г концентрата.

Полученная микроэмulsionия не демонстрирует каких-либо признаков седиментации или кристаллизации в течение по крайней мере трех дней, и центрифугирование (6000 U, 10 мин) не вызывает образования осадка либо кристаллизации.

Способ и предпочтительные композиции для приготовления жидких композиций, содержащих молекулярно диспергированный дроспиренон, описаны в примере 7. Жидкие композиции, содержащие молекулярно диспергированный дроспиренон, получают путем растворения определенного количества дроспиренона в растворителе посредством перемешивания при 25-40°C, растворитель является жидкостью при комнатной температуре и определен выше. Как правило, дроспиренон применяют в количестве от 1 до 30 мг, предпочтительно 8 мг на 2 г жидкости. Типичные примеры подходящих растворителей упомянуты выше, в особенности, растворители, вышеупомянутые в пунктах h)-u).

Композиции согласно примерам 1-7 могут быть инкапсулированы. В основном, композиции согласно примерам 1-6 предпочтительно инкапсулируют в твердые желатиновые капсулы, которые запаиваются после заполнения; а композиции согласно примерам 7 предпочтительно инкапсулируют в мягкие желатиновые капсулы.

Пример 8 показывает, что выбор растворителей и поверхностно-активных веществ в жидких и полутвердых композициях согласно данному изобретению не изменяет скорость растворения и проницаемости дроспиренона; дроспиренон быстро всасывается из всех исследованных композиций. Однако к удивлению обнаружено, что композиция согласно примеру 2 обладает более низкой степенью распадения дроспиренона.

Примеры 9-13 и 24 описывают способ получения твердых растворов и предпочтительных композиций.

В основном, существует два способа получения твердых растворов. В одном варианте осуществления (пример 12, 13 и 24) активное вещество смешивается с сухим порошкообразным полимером или смесью полимеров и, необязательно, добавкой, такой как поверхностно-активное вещество, подобное сложному эфиру сахарозы. Эту смесь непрерывно экструдируют с помощью одиночного червячного экструдера или сдвоенного червячного экструдера или подобного оборудования при скорости вращения в диапазоне 10-100 об/мин. Необязательно, температуру экструдера можно контролировать путем нагревания и охлаждения, соответственно, так, чтобы температура способа находилась в диапазоне, например, 40-150°C. В ходе этого способа смесь в целом превращается в жидкость при результирующем давлении и температуре, таким образом, растворяя активное вещество в полимере. Полученный повторно отвердевший экструдат можно разрезать либо разбить на части, перемолоть и просеять для дальнейшей обработки. Полученные данные растворения *in vitro* можно посмотреть в примере 25.

В другом варианте осуществления (примеры 10 и 11) твердый раствор получают посредством распылительной сушки из раствора, содержащего активное вещество и полимер, а также, необязательно, добавку, такую как поверхностно-активное вещество в растворенной форме. Специалисты, квалифицированные в данной области, знают, что условия распылительной сушки должны быть приспособлены в соответствии с используемым оборудованием. Высушенный посредством распылительной сушки продукт далее просушивают в сушильном шкафу или при хранении в эксикаторе с использованием осушенного агента, такого как оксид фосфора (V).

Как указано выше, полимер предпочтительно является гидрофильным полимером, содержащим свободные гидрофильные группы, такого типа, как полимеры с функциональными группами в боковых цепях, такими как свободные гидрофильные функциональные группы, типа карбоксильной, сложно-эфирной, гидрокси-, амино-, амидо-, галоген- или сульфогруппы. К типичным примерам гидрофильных полимеров, которые являются водорастворимыми, относятся: поливинилпирролидон (Повидон®, Коллидон®); поливинилацетат; поливиниловый спирт; фталат поливинилового спирта; полиэтиленгликоль (ПЭГ); полиэтиленоксид; желатин; карбомер; сополимер метакриловой кислоты; сополимер метакрилата аммония; целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза; метилцеллюлоза; гидроксиэтилцеллюлоза; гидрокси-пропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ); фталат ацетата целлюлозы и фталат гидроксипропилметилцеллюлозы либо их сополимеры или смеси (но не ограничиваясь этими веществами). Гидрофильный полимер может также быть водонерастворимым полимером, включая, но не ограничиваясь, кросповидон; крахмальный гликолят натрия и кроскармеллозу. Предпочтительно, чтобы полимер выбирался из группы, включающей поливинилпирролидон (Повидон®, Коллидон®) и полиэтиленгликоль (ПЭГ), особое предпочтение отдают поливинилпирролидону. При использовании водонерастворимого полимера предпочтитают кросповидон. Примеры 14-17 описывают способ включения твердых растворов в лекарственные формы для перорального применения, как, например, таблетки. Специалист, квалифицированный в данной области техники, легко представит, что подобными композициями можно также наполнить твердые желатиновые капсулы. Предпочитаемые композиции в основном включают вышеуказанные гидрофильные полимеры, чтобы ускорить распределение лекарственного средства в кишечной жидкости.

Способ получения твердых растворов в виде тонких полимерных пленок описан в примере 18. В основном раствор или суспензия лекарственного средства и описанных выше полимеров, а также дополнительные добавки вытягиваются в тонкую пленку на машине для вытягивания пленок с помощью ножа в диапазоне 100-1000 мкм. Полученную пленку высушивают в сушильном шкафу и разрезают на определенные единицы. Этот вид композиции может применяться перорально (пример 20), а также буккально и сублингвально (пример 19).

Последняя обладает преимуществом, состоящим в том, что дозировку можно легко приспособить к индивидуальной потребности каждого конкретного пациента. Полученные данные растворения *in vitro* можно посмотреть в примере 26.

Другой метод буккального и сублингвального применения описан в примерах 21-23, обеспечивая получение раствора с низкой или средней вязкостью, который распыляют непосредственно на участок адсорбции.

Примеры

Пример 1.

Предконцентрат микроэмulsionи получают путем смешивания 18,9 г Кремофор® RH 40, 2,1 г Транскутол® Р и 9,0 г триглицеридов со средней длиной цепи при 50°C. Затем добавляют 40 мг дроспиренона и смешивают с применением ультразвуковой бани в течение 10 мин при 50°C. 750 мг полученного предконцентрата микроэмulsionи содержит 1 мг дроспиренона.

При добавлении 100 мл воды спонтанно образуется опалесцирующая микроэмulsionия. Полученная микроэмulsionия не демонстрирует каких-либо признаков седиментации или кристаллизации в течение по крайней мере трех дней. Центрифугирование (6000 U, 10 мин) не вызывает образования осадка либо кристаллизации. Тот же результат наблюдается при добавлении 2000 мл воды.

Пример 2.

Композиция, полученная согласно примеру 1 с использованием 120 мг дроспиренона вместо 40 мг имеет те же свойства, но 250 мг полученного предконцентрата микроэмulsionи содержит 1 мг дроспиренона.

Пример 3.

Предконцентрят микроэмulsionи получают путем смещивания 18,9 г Кремофор® EL, 2,1 г Транскутол® P и 9,0 г триглицеридов со средней длиной цепи при 50°C. Затем добавляют 40 мг дроспиренона и смещивают с применением ультразвуковой бани в течение 15 мин при 50°C. 750 мг полученного предконцентрата микроэмulsionи содержит 1 мг дроспиренона.

При добавлении 100 мл воды спонтанно образуется слегка непрозрачная микроэмulsionия. Полученная микроэмulsionия не демонстрирует каких-либо признаков седиментации или кристаллизации в течение по крайней мере трех дней. Центрифугирование (6000 U, 10 мин) не вызывает образования осадка либо кристаллизации. Тот же результат наблюдается при добавлении 2000 мл воды.

Пример 4.

Композиция, полученная согласно примеру 3 с использованием 120 мг дроспиренона вместо 40 мг имеет те же свойства, но 250 мг полученного предконцентрата микроэмulsionи содержит 1 мг дроспиренона.

Пример 5.

Предконцентрят микроэмulsionи получают путем смещивания 18,9 г Кремофор® EL, 2,1 г Транскутол® P и 9,0 г касторового масла при 50°C. Затем добавляют 40 мг дроспиренона и смещивают с применением ультразвуковой бани в течение 5 мин при 50°C. 750 мг полученного предконцентрата микроэмulsionи содержит 1 мг дроспиренона.

При добавлении 100 мл воды спонтанно образуется опалесцирующая микроэмulsionия. Полученная микроэмulsionия не демонстрирует каких-либо признаков седиментации или кристаллизации в течение по крайней мере трех дней. Центрифугирование (6000 U, 10 мин) не вызывает образования осадка либо кристаллизации. Тот же результат наблюдается при добавлении 2000 мл воды.

Пример 6.

Композиция, полученная согласно примеру 5 с использованием 120 мг дроспиренона вместо 40 мг имеет те же свойства, но 250 мг полученного предконцентрата микроэмulsionи содержит 1 мг дроспиренона.

Пример 7.

Жидкие композиции, содержащие молекулярно диспергированный дроспиренон, получают путем растворения определенного количества дроспиренона в диапазоне от 1 до 30 мг, предпочтительно 8 мг, в 1992 г одной из указанных ниже жидкостей посредством перемешивания при 25-40°C:

- h) триглицериды со средней длиной цепи,
- i) касторовое масло,
- j) глицеролмонокаприлат (например Imwitor® 308),
- k) полиоксиэтилен-35-глицеролтрициринолеат (например, Кремофор® EL),
- l) полиоксиэтилен-40-глицеролгидроксистеарат (Кремофор® RH 40),
- m) полиэтиленгликоль 400,
- n) Транскутол® P,
- o) триэтилцитрат,
- p) смесь 7% глицерина и 93% полиэтиленгликоля 400,
- q) смесь 50% глицеролмонокаприлата (например Имвотор® 308) и 50% полиэтиленгликоля 400,
- r) смесь 50% касторового масла и 50% трибутилцитрата,
- s) смесь 50% касторового масла и 50% полиэтиленгликоля 400,
- t) смесь 75% каприлового/капринового глицеридов (например, Имвотор® 742) и 25% полиэтиленгликоля 400,
- u) смесь 75% каприлового/капринового глицеридов (например, Имвотор® 742), 15% полиэтиленгликоля 400 и 10% этанола.

В случае, если получение выполняют с применением 8 мг дроспиренона, 250 мг полученного предконцентрата микроэмulsionи содержит 1 мг дроспиренона. Все эти композиции, а также их смеси, могут быть инкапсулированы, например, в мягкие желатиновые капсулы.

Пример 8.

Композиции, содержащие дроспиренон в молекулярно диспергированной форме, согласно примерам 2, 4, 6 и 7, были исследованы в комбинированном исследовании растворения *in vitro* - проницаемости *in vitro*. Композиции, 250 мг каждой, диспергировали в 250 мл изотонического буфферизированного солевого раствора. Полученные жидкости, 1 мл, были протестированы в исследовании на проницаемость Caco-2 в течение 120 мин. Принцип исследований Caco-2 хорошо описан в литературе, например, Haltner E, Schmitz S, Gindorf C. *In vitro Permeabilitatsuntersuchungen als Ersatz fur Tier- und Humanstudien - welche Voraussetzungen müssen erfüllt sein?* ALTEX 18(2001): 81-87; and Le Ferrec E., Chesne C., Artursson P.,

Brayden D., Fabre G., Gires P., Guillou F., Rousset M., Rubas W. In vitro models of the intestinal barrier: The report and recommendations of ECVAM workshop 46. ATLA Alternatives to Laboratory Animals. 29(2001): 649-668. В основном определяется проницаемость соединения сквозь монослой клеток карциномы кишечника человека. Кроме того, исследуется метаболизм и химическая стабильность в кишечнике относительно преобразования дроспиренона в его неактивный изомер. Растворение in vitro определяется с использованием в качестве среды для растворения 900 мл воды при 37°C и в качестве прибора с лопастной мешалкой для испытания на растворение - прибор USP XXVIII Paddle apparatus 2, при 50 об/мин.

Эффективная проницаемость дроспиренона сквозь человеческие клетки кишечника для всех исследованных композиций находилась в диапазоне между 200 и 350 нм/с, показывая высокую проницаемость без каких-либо существенных различий. Однако были обнаружены расхождения относительно степени разложения вследствие изомеризации дроспиренона. Разложение дроспиренона (т.е. преобразование в неактивный изомер) определялось первоначально (после приготовления композиций) - после растворения, перед началом исследования на проницаемость - и в конце исследования на проницаемость, т.е. после 120 мин контактирования с клетками кишечника:

Состав	% разложившегося DRSP		
	Начало	Конец	Разница
Согласно примеру 2 (RH40, Транскутол®, MCT)	2,0	3,1	+ 1,1
Согласно примеру 4 (EL, Транскутол®, MCT)	3,8	4,7	+ 0,9
Согласно примеру 6 (EL, Транскутол®, ricinus)	4,8	5,4	+ 0,6
Согласно примеру 7j (Имвитор® 308)	6,5	7,5	+ 1,0
Согласно примеру 7k (EL)	4,9	5,7	+ 0,8
Согласно примеру 7l (RH40)	4,5	5,1	+ 0,6
Согласно примеру 7m (ПЭГ 400)	3,4	3,9	+ 0,5
Согласно примеру 7n (Транскутол®)	7,6	7,9	+ 0,3
Согласно примеру 7o (триэтилцитрат)	3,8	5,3	+ 1,5
Согласно примеру 7q (ПЭГ 400, Имвитор® 308)	5,8	6,4	+ 0,6

Пример 9.

Полутвердые композиции, содержащие молекулярно диспергированный дроспиренон, получают растворением определенного количества дроспиренона в диапазоне от 1 до 30 мг в смеси 1,05 г воска белого, 2 г триглицеридов со средней длиной цепи и 0,07 г лецитина путем сплавления всех компонентов при приблизительно 100°C и перемешивания.

Данная композиция может быть инкапсулирована в мягкие желатиновые капсулы или твердые желатиновые капсулы.

Пример 10.

Твердые растворы дроспиренона готовят посредством распылительной сушки: 1 г дроспиренона, 8 г Коллидон® K30 и 1 г эфира сахарозы WE15 диспергируют путем перемешивания в 300 мл очищенной воды. Дисперсию нагревают до 60°C и непрерывно перемешивают до растворения всех вспомогательных веществ. Полученный раствор сушат посредством распылительной сушки с помощью устройства Mini Spray Dryer Büchi 190 (температура на входе 120°C, температура на выходе 80°C, скорость потока 4 г/мин). Высушенный таким образом продукт оставляют по крайней мере на 24 ч в эксикаторе, с применением оксида фосфора (V) в качестве осушающего агента.

Пример 11.

Твердые растворы дроспиренона готовят посредством распылительной сушки: 1 г дроспиренона, 8 г сополимера винилпироллидона - винилацетата (Коллидон® VA 64) и 1 г Gelucire® 44/14 диспергируют путем перемешивания в 300 мл очищенной воды. Дисперсию нагревают до 60°C и непрерывно перемешивают до растворения всех вспомогательных веществ. Полученный раствор сушат посредством распылительной сушки с помощью устройства Mini Spray Dryer Büchi 190 (температура на входе 120°C, температура на выходе 80°C, скорость потока 4 г/мин). Высушенный таким образом продукт оставляют по крайней мере на 24 ч в эксикаторе, с применением оксида фосфора (V) в качестве осушающего агента.

Пример 12.

Твердые растворы дроспиренона готовят посредством экструзии при плавлении: 10% дроспиренона, 50% поливинилпироллидона и 50% сахарозы моноолеата смешивают. Смесь непрерывно экструдируют с помощью одночертвячного экструдера при 60°C и 50 об/мин.

Пример 13.

Твердые растворы дроспиренона готовят посредством экструзии при плавлении: 30% дроспиренона, 30% полиэтиленгликоля 6000 и 40% сахарозы моноолеата смешивают. Смесь непрерывно экструдируют с помощью одночертвячного экструдера при 60°C и 50 об/мин.

Пример 14.

Композиции согласно примерам 10-12 можно получить в виде таблеток. С этой целью 300 г соответствующей композиции смешивают с 490 г микрокристаллической целлюлозы, затем добавляют 10 г стеарата магния, и смесь снова смешивают в течение 1 мин. Полученную массу прямо таблетируют, вследствие чего получают таблетки весом 80 мг. Каждая отдельная таблетка содержит 3 мг дроспиренона.

Пример 15.

Композиции согласно примерам 10-12 можно получить в виде таблеток. С этой целью 300 г соответствующего композиции смешивают с 490 г лактозы, затем добавляют 10 г стеарата магния, и смесь снова смешивают в течение 1 мин. Полученная масса прямо таблетируется, вследствие чего производятся таблетки весом 80 мг. Каждая отдельная таблетка содержит 3 мг дроспиренона.

Пример 16.

Композиции согласно примерам 10-12 можно получить в виде таблеток. С этой целью 300 г соответствующей композиции смешивают с 490 г микрокристаллической целлюлозы, затем добавляют 10 г пирогенного кремнезема, и смесь снова смешивают в течение 1 мин. Полученную массу прямо таблетируют, вследствие чего получают таблетки весом 80 мг. Каждая отдельная таблетка содержит 3 мг дроспиренона.

Пример 17.

100 г композиции согласно примеру 13 смешивают с 395 г микрокристаллической целлюлозы, затем добавляют 5 г стеарата магния, и смесь снова смешивают в течение 1 мин. Полученную массу прямо таблетируют, вследствие чего получают таблетки весом 50 мг. Каждая отдельная таблетка содержит 3 мг дроспиренона.

Пример 18.

1 г дроспиренона и 1 г сополимера полиоксиэтилена-полиоксипропилена растворяют в 94 г этанола при перемешивании. К полученному раствору равномерно добавляют порошковую смесь 17 г гидроксипропилцеллюлозы и 17 г целлюлозы. Полученную суспензию вытягивают в тонкую пленку на подходящей машине для вытягивания пленок, используя 500-мкм нож. После сушки получают сухую, почти белую бумагоподобную пленку, толщиной приблизительно 180 мкм. Одна единица этой пленки, т.е. пластина приблизительно 3 см содержит 1 мг дроспиренона.

Пример 19.

Композицию, полученную согласно примеру 18, можно разрезать на куски, площадью приблизительно 1-15 см², которые непосредственно применяют буквально, при этом в слизистую оболочку щеки высвобождается от 0,33 до 5 мг дроспиренона.

Пример 20.

Композицию, полученную согласно примеру 18, можно разрезать на куски и наполнить твердые желатиновые капсулы для перорального применения.

Пример 21.

5 г дроспиренона, 1 г токоферолацетата и 5 капель мятного масла доводят с помощью этанола до объема 1000 мл и растворяют путем перемешивания.

Полученный раствор разливают в стеклянные флаконы на 10 мл и закрывают распыляющей насадкой. При однократном применении высвобождается 0,1 мл раствора, содержащего 0,5 мг дроспиренона.

Пример 22.

5 г дроспиренона, 1 г аскорбильпальмитата, 50 г триглицеридов со средней длиной цепи, 300 г Кремофор® EL и 20 гmonoэфира глицерина доводят с помощью этанола до объема 1000 мл и растворяют путем перемешивания.

Полученный раствор разливают в стеклянные флаконы на 10 мл и закрывают распыляющей насадкой. При однократном применении высвобождается 0,1 мл раствора, содержащего 0,5 мг дроспиренона.

Пример 23.

Растворы согласно примерам 21 и 22 по отдельности применяют в виде сублингвального спрея, например, при шестикратном распылении высвобождается 3 мг дроспиренона. Лекарственная форма согласно примеру 22 обеспечивает длительное присутствие вещества на слизистой оболочке щеки.

Пример 24.

Твердый раствор дроспиренона готовят посредством экструзии при плавлении: 10% дроспиренона и 90% полиэтиленгликоля 6000 смешивают. Смесь непрерывно экструдируют с помощью одночервячного экструдера при 60°C и 50 об/мин.

Пример 25.

30 мг композиции согласно примеру 24 исследовали в испытании на растворение *in vitro* с использованием в качестве среды для растворения 900 мл воды при 37°C и в качестве прибора с лопастной мешалкой для испытания на растворение - прибор USP XXVIII Paddle apparatus 2, при 50 об/мин. Дроспиренон, содержащийся в композиции, был полностью растворен в течение 10 мин.

Таким образом, подразумевается, что происходит быстрое растворение в пределах времени разрушения лекарственной формы. Поэтому этап растворения не определяет скорость высвобождения дроспиренона. Подразумевается, что в данном примере дроспиренон уже присутствует в "растворенной форме", т.е. молекулярно диспергирован, иначе не было бы достигнуто быстрого растворения.

Пример 26.

Композицию, полученную согласно примеру 18, разрезают на куски, площадью 9 см² (содержащие по 3 мг дроспиренона) и проводят испытание на растворение *in vitro* с использованием в качестве среды для растворения 900 мл воды при 37°C и в качестве прибора с лопастной мешалкой для испытания на

растворение - прибор USP XXVIII Paddle apparatus 2, при 50 об/мин. Получены следующие результаты: высвобождение дроспиренона через 10 мин: 95,0%, через 20 мин: 97,1% и через 30 мин: 97,2%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая или полутвердая композиция для перорального введения, содержащая дроспиренон, молекулярно диспергированный по крайней мере в одном фармацевтически приемлемом носителе.

2. Композиция по п.1 в твердой форме, в которой по крайней мере один из фармацевтически приемлемых носителей является твердым при комнатной температуре и/или точка плавления которого находится в диапазоне от 40 до 80°C и выбран из группы, состоящей из полиэтиленгликоля 6000, растительных масел, растительных жиров, частично синтетических триглицеридов, синтетических триглицеридов, смеси сложных эфиров жирных кислот глицерина, смеси моно-, ди- и триглицеридов, полиоксизиленовых сложных эфиров жирных кислот глицерина, жирных кислот, сложных эфиров жирных кислот, восков, парафинов и их смесей.

3. Композиция по п.1, в которой фармацевтически приемлемый носитель представляет собой полимер.

4. Композиция по п.3, в которой полимер является гидрофильным полимером.

5. Композиция по п.4, в которой гидрофильный полимер выбран из группы, состоящей из поливинилпирролидона; поливинилацетата; поливинилового спирта; фталата поливинилового спирта; полиэтиленгликоля; полиэтиленоксида; желатина; карбомера; сополимера метакриловой кислоты; сополимера метакрилата аммония; целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозы; метилцеллюлозы; гидроксизиленцеллюлозы; гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы; фталата ацетата целлюлозы и фталата гидроксипропилметилцеллюлозы; кросповидона; крахмального гликолята натрия; кроскармеллозы, их сополимеров и их смесей.

6. Композиция по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что дополнительно содержит эстроген.

7. Композиция по любому из предшествующих пунктов, которая представлена в твердой лекарственной форме.

8. Способ получения композиции по п.1, в котором:

- берут дроспиренон и один или более носителей;
- полностью растворяют дроспиренон в одном или более носителях и
- просушивают смесь, полученную на стадии б).

9. Способ по п.8, в котором растворение дроспиренона проводят способом, выбранным из группы, состоящей из нагревания, ультразвуковой обработки, интенсивного смещивания, размешивая и/или экструзии при плавлении.

10. Способ по п.8 или 9, в котором по крайней мере один из фармацевтически приемлемых носителей является твердым при комнатной температуре и/или точка плавления которого находится в диапазоне от 40 до 80°C, и его выбирают из группы, состоящей из полиэтиленгликоля 6000, растительных масел, растительных жиров, частично синтетических триглицеридов, синтетических триглицеридов, смеси сложных эфиров жирных кислот глицерина, смеси моно-, ди- и триглицеридов, полиоксизиленовых сложных эфиров жирных кислот глицерина, жирных кислот, сложных эфиров жирных кислот, восков, парафинов и их смесей.

11. Способ по п.8 или 9, в котором в качестве фармацевтически приемлемого носителя используют полимер.

12. Способ по п.11, в котором полимер представляет собой гидрофильный полимер.

13. Способ по п.12, в котором гидрофильный полимер выбирают из группы, состоящей из поливинилпирролидона; поливинилацетата; поливинилового спирта; фталата поливинилового спирта; полиэтиленгликоля; полиэтиленоксида; желатина; карбомера; сополимера метакриловой кислоты; сополимера метакрилата аммония; целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозы; метилцеллюлозы; гидроксизиленцеллюлозы; гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы; фталата ацетата целлюлозы и фталата гидроксипропилметилцеллюлозы; кросповидона; крахмального гликолята натрия; кроскармеллозы, их сополимеров и их смесей.

