

KIVONAT

Angiotenzin átalakító enzim inhibitor és epoxi-szteroid aldosteron antagonistát
^{tervezett} ~~alkalmazó~~, szív- és érrendszeri betegség kezelésére szolgáló kombinált ^{kezelések} ~~kezelés~~
^{és alkalmazása}

A találmány tárgya ACE inhibitorokból és, epoxi-szteroid aldosteron receptor antagonistákból álló gyógyszerkombinációk ^{és} alkalmazása ^{uk} keringési betegségek kezelésében. Jelen esetben főként az olyan epoxi-szteroid típusú aldosteron receptor antagonist vegyületekből, mint az eplerenon, valamint az adott angiotenzin konvertáló enzim inhibitorból álló gyógyszerkombinációk terápiás célú alkalmazásáról van szó. Ez a kombinált kezelés különösen alkalmas a tolulósos szívbetegségek kezelésére, miközben az aldosteron antagonist által kiváltott olyan mellékhatások, mint a hyperkalemia, elkerülhetők vagy csökkenthetők.

TK

P0200519

S.B.G. & K.

Nemzetközi

Szabadalmi Iroda

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.

Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323



172

337/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Angiotenzin átalakító enzim inhibitor és epoxi-szteroid aldosteron antagonistát*tartalmazó***alkalmazó, szív- és érrendszeri betegség kezelésére szolgáló kombinált kezelés***kezelési módok**és alkalmazások*

Jelen szabadalmi bejelentés oltalom alá helyezi a 60/122,997 számú (bejelentés napja: 1999. március 5.) és a 60/122,998 számú (bejelentés napja: 1999. március 5.) amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentéseket.

Angiotenzin átalakító enzim inhibitor és epoxi-szteroid aldosteron antagonistát tartalmazó kombinációkról ismert, hogy keringési rendellenességek kezelésére alkalmazhatók, ideértve az olyan szív- és érrendszeri betegségeket, mint a hibás szívműködés, magasvérnyomás betegség és tolulások szívbántalom. Különös figyelmet érdemelnek az epoxi-szteroid típusú aldosteron receptor antagonistáknak angiotenzin konvertáló enzim inhibitorral együtt alkalmazó gyógyító eljárások.

A szívizom eredetű (vagy szíveredetű) betegség, legyen az egy vagy több korábbi szívizom infarktus, magasvérnyomás betegséggel összefüggő szívbetegség vagy elsődleges szívizom betegség, gyógyítása jelenti világméretben az orvostudomány legfőbb megoldásra váró problémáját. A tünetes szívbántalom előfordulási gyakorisága meredeken emelkedett az utóbbi néhány évtizedben.

Klinikai vonatkozásban a dekompenzált hibás szívműködést a vértolulások szervek és hypoperfúziós szövetek által előidézett tünetek és tünet együttesek együttes fellépése jelenti mindez szív tolulások szívbántalom szindrómát, angol rövidítéssel CHF (=congestive heart failure) szindrómát idézve elő. A vértolulást főként a megnövekedett vénás nyomás és az étrendből felvett Na^+ ion mennyiséghez viszonyított nem megfelelő nátrium (Na^+) kiválasztás okozza, emellett fontos, hogy kapcsolatban áll a keringő vér aldosteron (ALDO) szintjeivel. A normálistól eltérő Na^+ ion retenció a tubulus epitheliális sejteken keresztül jelentkezik szerte a nefronban, ideértve a disztális tubulust és a kérgi gyűjtő csatornákat, ahol az ALDO receptor helyek jelen vannak.



Az ALDO a szervezet leghatásosabb mineralkortikoid hormonja. Ahogyan az a mineralkortikoid elnevezésből is kitűnik, egy ásványi anyag tartalom szabályozó hatású szteroid hormonnál van. Serkenti a Na^+ ismételt abszorpciót nemcsak a vesében, hanem az alsó gyomor- és bél traktusból, valamint a nyálmirigyekből is, amelyek mindegyike klasszikus aldosteron válaszadó szövet. Az aldosteron szabályozza a K^+ kiválasztását a Na^+ és víz reszorpciót és a magnézium (Mg^{2+}) kiválasztást.

Az aldosteron fontos szerepet játszik a hibás szívműködés, szívbetegség, angol rövidítéssel HF (=heart failure) kórélettanában (Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation* 1981; 63 (3): 645-651). Az aldosteron serkenti a nátrium retenciót, a magnézium és kálium veszteséget (amely közreműködik az arrhythmiákban és a hirtelen szívhalálban), a szimpatikus aktiválást és a paraszimpatikus gátlást, a szívizom és érrendszeri rostos elfajulást (fibrózist), a baroreceptor diszfunkciót, a gyengült artéria feladat teljesítést és az érrendszeri károsodást (Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog. *Hypertension* 1994; 24 (5): 571-575). A keringő vér aldosteron szintjeinek krónikus emelkedései a szívben és a véredényekben rostos elfajulásos (fibrotikus) szövet képződéshez vezetnek, amely hozzájárul a progresszív hibás szívműködéshez (HF). (Weber KT, et al., Collagen in the hypertrophied pressure-overloaded myocardium. *Cir* 1987; 75: 140-147). A szívizom kollagén termelés megnövekedése és az ezt követő baloldali szívkamra (LV= left ventricular) hipertrófia szívizom merevséghez, lecsökkent kamrai és ér feladat teljesítéshez, gyengült diasztolés pumpáláshoz, diasztolés és szisztolés működési rendellenességhez, ischemiához és végeredményben hibás szívműködéshez (HF) vezet. A szívizom fibrózis arrhythmiákhoz/szívritmus zavarokhoz és hirtelen halálhoz is vezethet. Az aldosteron blokkolja a szívizom norepinefrin felvételt, növeli a vérplazma norepinefrin mennyiségét és serkenti a kamrai ektópiás aktivitást (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;



25(1): 47-54). Az aldoszteron hatást gyakorol a baroreceptor működésre, ugyanakkor agyi- és vese ér károsodásokat, valamint rendellenes endotheliális működést okoz. (Struthers AD. Aldosterone escape during ACE inhibitor therapy in chronic heart failure. Eur. Heart J. 1995; 16 (Suppl. N): 103-106). Az aldoszteronról kimutatták azt is, hogy növeli a plazminogén aktivátor szinteket és ezáltal meggátolhatja a fibrinolízist.

Az aldoszteron válaszreakciókat válthat ki a nem epithelium/hámszöveti sejtekben. Az étkezés során bevitelre kerülő Na^+ mennyiséghez viszonyítva nem megfelelő plazma aldoszteron szint krónikus növelése révén világossá vált, ezek a válaszok járhatnak fordított következményekkel a szív és érrendszer szerkezetére. Ebből eredően az aldoszteron a szívizom betegség progresszív természetéhez sokféle okból hozzájárulhat.

Az aldoszteron szintézist és anyagcserét sokféle tényező szabályozza, amelyek közül sok működik a szívbetegségben szenvedő alanyokban. Ezek közé tartoznak a renin- és nem renin függő (mint a K^+ , ACTH) faktorok egyaránt, amelyek serkentik az aldoszteron szintézist. A máj véráram, szabályozva a vérben keringő aldoszteron tisztulást, segít meghatározni annak plazma koncentrációját, ami egy fontos tényező a szív output és a máj véráram csökkenésével jellemzett szív betegségek esetében.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) egyike azoknak a hormonális mechanizmusoknak, amelyek szabályozzák a nyomás/térfogat homeosztázist és az olyan komolyabb szív- és érrendszeri betegségek, mint a vértolulós szívbetegség progressziójában közreműködő prekursor állapot, a magasvérnyomás kialakulását. A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiválása a vesében a renin enzim juxtaglomeruláris sejtekből történő kiválasztásával kezdődik. A renin enzim hatást fejt ki a természetes eredetű enzimre, az angiotenzinre angiotenzin I dekapeptidet szabadítva fel. Ezt a dekapeptidet azután angiotenzin átalakító enzimmal ("ACE" = angiotensin converting enzyme) hasítjuk le ennek a rendszernek az elsődleges aktív közreműködőjét, az angiotenzin II oktapeptidet állítva elő. Ez az oktapeptid angiotenzin II hatásos érösszehúzó és egyéb olyan fiziológiai hatásokat is kifejt, mint az aldoszteron kiválasztás serkentése, a nátrium és a folyadék retenció elősegítése, a



renin kiválasztás gátlása, a szimpatikus idegrendszeri aktivitás növelése, a vazopresszin kiválasztás serkentése, pozitív szív inotrop hatást és egyéb hormonrendszerek modulációját okozva. Ahhoz, hogy a beteg az optimális kezelést kapja kiindulópontként a hyperaldoszteronizmus minimalizására helyezték a hangsúlyt. Sok klinikai szakember azt feltételezte, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorra (ACE-I) történő gátlása meggátolja az aldoszteron képződést. Azonban szaporodnak arra vonatkozóan a bizonyítékok, hogy az ACE-I csupán átmenetileg nyomja el az aldoszteron szinteket. (Struthers AD. Aldoszteron escape during ACE inhibitor therapy in chronic heart failure. J. Cardiac Failure 1996; 2 (1): 47-54). Az ACE-I-el végzett kezelés során kezdetben csökkennek a vérplazma aldoszteron szintek, de az ACE-I terápiát követően a lefolytatott helyes gyógyszer adagolás ellenére 3-6 hónap elteltével visszaállnak a kezelés előtti szintekre (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). Ez a jelenség aldoszteron "szökés"-ként ismert, mivel vannak az aldoszteron kibocsátásnak egyéb olyan fontos meghatározói, mint a vészerum kálium tartalma. (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).

Az aldoszteron receptor antagonizmus csökkentésére irányuló kísérletek olyan hagyományos vizelethajtó programokkal kezelt betegek esetében és olyan angiotenzin konvertáló enzim (ACE) inhibitorral kezelt betegek esetében egyaránt történtek, akiknek a kezelését az orthostaticus alacsony vérnyomás miatt gyakran a kis ACE inhibitor dózisok korlátozzák. Ezek a betegek valószínűleg a megemelkedett vérplazma aldoszteron szintekkel összefüggő hibás szívműködés tünetegyütteseinek újbóli megjelenését igazolhatják.

Az ACE-I-el végzett aldoszteron blokkolás kedvező hatást gyakorolt a hibás szívműködésben szenvedő betegek túlélésére és kórházi kezelésére. A CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) vizsgálat szerint az egy év alatt bekövetkező elhalálozások száma 31%-al csökkent a komoly szívbántalmakban



(NYHA Class IV) szenvedő és enalaprillal (ACE-I), valamint vizelethajtóval kezelt betegek esetében összevetve a placebo plusz vizelethajtó alkalmazásakor tapasztaltakkal. A CONSENSUS szerint a magas plazma aldoszteron alapvonal szintekkel rendelkező betegek esetében nagyobb elhalálozás volt tapasztalható, mint azoknál a betegeknél, akiknél az alapvonal szintek alacsonyabbak voltak. Az enalaprillal kezelt csoportban a halálozás csak a fenti átlagos plazma aldoszteron alapvonal szintekkel rendelkező csoportban csökkent. Abban a csoportban, ahol a plazma aldoszteron alapvonal szintek átlag alatti értékek voltak, a halálozási arányban placebo csoporttól való eltérés nem volt megfigyelhető (Swedberg K, Eneroth P, Kjeksbus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990; 82 (5): 1730-1736).

Az aldoszteron receptor antagonisták az aldoszteron reakció helyének blokkolásával közvetlenül fejtik ki hatásukat. A potenciálisan fellépő komoly hyperkalaemia (magas vérkálium szint) miatt az aldoszteron receptor blokkoló szereket nem használják széles körben ACE-I inhibitorral együtt. Mindamellett a randomizált aldacton mérési vizsgálat (RALES = Randomized Aldactone Evaluation Study) során naponta 25mg spironolakton dózis, azaz sem vizelethajtó, sem vérnyomás befolyásoló mennyiség, adása a standard terápia (azaz ACE-I és kacs vizelethajtó, digoxinnal vagy anélkül) mellett a komoly szívbetegekben (NYHA Class III vagy IV) szenvedő betegek esetében 30 százalékos kockázat csökkentést eredményezett minden halálozási ok esetében a standard terápiával plusz placebo-val kezelt betegekkel összehasonlítva ($p < 0,001$). A spironolaktonnal kezelt szívbetegek ugyancsak 35%-al kisebb gyakorisággal kerültek kórházba állapotuk rosszabbodása miatt, mint a placebo-val kezelt betegek. (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 spironolacton on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341 (10): 709-717). Hangsúlyozni kell, hogy ezek a halálozás és a morbiditás tekintetében jelentkező javulások akkor jelentkeztek, amikor a spironolaktont az ACE-I kezelést magában foglaló standard terápia mellett



alkalmazták. A spironolaktonnal kezelt betegek közepes szérum kalcium koncentrációja növekedést mutatott, amely statisztikusan igen, de klinikailag nem volt jelentős a placeboval kezelt betegekkel összehasonlítva.

Az akut szívinfarktuson (AMI = acute myocardial infarction) átesett betegeknél a szívbetegség gyakran tovább rosszabbodik és halálhoz vezet. A RAAS ACE-I-el történő blokkolása ezeknek a betegeknek az esetében minden halálozási ok esetében csökkentést mutatott. Az akut szívinfarktus ramipril hatékonysági vizsgálat (AIRE = Acute Infarction Ramipril Efficacy Study) során azt tapasztalták, hogy az AMI-n átesett, a szívbetegség klinikai tüneteivel rendelkező betegeknél az ACE-I beadása 27%-os kockázat csökkenést eredményezett valamennyi halálozási ok esetében a placebo kontroll csoporthoz viszonyítva ($p=0,002$). (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.) Ezen túlmenően a kezelt betegek esetében a placebo kontroll csoporthoz viszonyítva 23%-os kockázat csökkenés volt tapasztalható a súlyos rezisztens szívbetegség kialakulásának kockázatában ($p=0,017$). (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). Az AIRE betegek (AIREX) hosszútávú nyomonkövetése (három éves időtartamot tekintve) során Hall és munkatársai azt találták, hogy az ACE-I-el kezelt betegek valamennyi halálozási okot tekintve a placeboval kezelt kontroll csoporthoz viszonyítva 36%-os kockázatsökkenést mutattak ($p=0,002$), ami azt sugallja, hogy az AMI-t követő RAAS inhibíciónak nem csupán a túlélésre gyakorolt hatása jelentős, hanem hosszútávon is hatásos (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). Egy másik szívinfarktust (MI) követő vizsgálat (Trandolapril Cardiac Evaluation Study, TRACE) során a szívinfarktust követően 2-6 napig ACE-I-el kezelt LV (bal szívkamra) rendellenességben szenvedő betegek a halálozási

kockázat tekintetében a placeboval kezelt kontroll csoporttal összehasonlítva 18%-os viszonylagos csökkenést mutattak ($p=0,001$), továbbá a placebo vizsgálathoz képest 29%-os csökkenés volt megfigyelhető a súlyosan hibás szívműködés progressziójának kockázatát illetően ($p=0,003$) (Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek 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 trandolapril cardiac evaluation study. Am. Heart J. 1996; 132: 235-243). A ramipril *versus* spironolakton vizsgálat során Rodriguez és munkatársai azt találták, hogy mindkét gyógyszer megakadályozta a kamrai (ventricularis) tágulást és a szisztolés működési zavarok további rosszabbodását az AMI-t követő károsodott kilövellő frakcióval rendelkező betegeknél. Ezeknek a vizsgálatoknak az eredményei arra engednek következtetni, hogy az aldoszteron receptor antagonistá ACE-I melletti adagolása az infarktuson átesett betegek esetében tovább csökkenti a halálozási arányt (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 /Egy randomizált kettős vak placebo kontroll csoportos ramipril *versus* spironolacton vizsgálat akut AMI-t követően a bal kamra visszaalakítása során/ JACC 1997; 947-9: 133A).

Sok aldoszteron receptor blokkoló gyógyszer és azok emberi szervezetre gyakorolt hatása ismert. Például a spironolacton egy olyan gyógyszer, amely a mineralkortikoid receptor szintre hat kompetitív módon gátolva az aldoszteron kapcsolódást. Ez a szteroid vegyület az ödéma csökkentése céljából a vese disztális tubulusában az aldoszteron-függő nátrium transzport blokkolása és az esszenciális magas vérnyomás és primer magas aldoszteron szint kezelése céljából kerül alkalmazásra [F. Mantero et al., Clin. Sci. Mol. Med., 45 (Suppl. 1), 219s-224s (1973)]. A spironolakton hagyományosan felhasználásra kerül egyéb olyan magas aldoszteron szinttel összefüggő betegségek kezelésében is, mint a máj cirrhosis és vértolulós szív betegség [F.J. Saunders et al., Aldactone; Spironolactone: A



Comprehensive Review, Searle, New York (1978)]. Az 1mg/nap és 400mg/nap közötti dózistartományon belül fokozatosan növelt spironolakton dózisokat [azaz 1mg/nap, 5mg/nap, 20mg/nap] adtunk be egy spironolakton intoleráns betegnek a máj cirrhosisal összefüggő ascites (has vízkór) kezelésére [P.A. Greenberger et al., N. Eng. Reg. Allergy Proc., 7 (4), 343-345 (Juk-Aug, 1986)]. Felismerték, hogy a szívizom fibrózis kialakulása az Angiotenzin II és az aldoszteron szintekre egyaránt érzékeny és az aldoszteron antagonistá spironolakton meggátolja a szívizom fibrózist állati modell kísérletekben ezáltal az aldoszteront a fölös mennyiségű kollagén lerakódással hozva összefüggésbe. [D. Klug et al., Am. J. Cardiol., 71 (3), 46A-54A (1993)]. Állat modellekben kimutatták, hogy a spironolakton a bal kamrai hypertrophya-tól és a létező magasvérnyomástól függetlenül meggátolja fibrózist [C.G. Brilla et al., J. Mol. Cell. Cardiol., 25 (5) 563-575 (1993)]. A spironolakton 25mg/nap és 100mg/nap közötti dózistartományban kerül felhasználásra a vizelethajtás által indukált alacsony vérkálium szint kezelésére, amikor a szájon keresztül adagolt kálium kiegészítők vagy egyéb kálium megtakarító adagolási rendszerek nem bizonyulnak megfelelőnek [Physicians' Desk Reference, 46th Edn., p. 2153, Medical Economics Company Inc., Montvale, N.J. (1992)].

Korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy az ACE inhibíció gátolja a renin-angiotenzin rendszert az Angiotenzin II képződés teljes blokkolása révén. Sok ACE inhibitorot alkalmaznak a klinikai gyakorlatban a magasvérnyomás kezelésére. Miközben az ACE inhibitorok hatásosak lehetnek a magasvérnyomás kezelésében, gyakoriak az olyan mellékhatásai, mint a krónikus köhögés, bőrkiütés, ízlelés elvesztése, fehérje vizelet és neutropenia (csökkent neutrofil leukocytaszám).

Ezen túlmenően, jóllehet az ACE inhibitorok hatásosan blokkolják az Angiotenzin II képződést, bizonyos szív- és érrendszeri betegségekben szenvedő betegeknél az aldoszteron szintek nem jól szabályozottak. Például a captoprillal kezelt magasvérnyomásos betegeknél a folyamatos ACE gátlás ellenére a plazma aldoszteron szint alapvonal szintekre történő folyamatos visszatérést figyeltek meg [J. Staessen et al., J. Endocrinol., 91, 457-465 (1981)]. Hasonló hatást figyeltek meg a zofenoprillal kezelt szívinfarktuson átesett betegnél [C. Borghi et al., J. Clin. Pharmacol., 33, 40-45



(1993)]. A szív és érrendszeri betegségekben szenvedő alanyok esetében gyakran rendelkeznek el kis nátrium tartalmú étrendet. Ez a kezelési rendszer aldosteron termelés növekedést és angiotenzin receptor növekedést indukálhat, amely az aldosteron szintézist serkenti. Ily módon a kis nátrium tartalmú étrendet fogyasztó betegnél még ACE inhibitor jelenlétében is előidézhető magas aldosteron szintű állapot (hyperaldosteronizmus). Ezt a jelenséget "aldosteron menekülés"-nek nevezik. Egyúttal mellett kezeltek két csoport patkányt, az egyik csoportot szubkután módon spironolaktonnal kezelték, a második csoportot pedig captoprilrel. Azt találták, hogy a spironolakton a magasvérnyomásos patkány csoportban gátolta a fibrózist [C. G. Brilla et al., *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **25**, 563-575 (1993)].

A szteroid típusú aldosteron receptor antagonisták másik csoportjába tartoznak például az epoxi-tartalmú spironolakton származékok. Például a 4,559,332 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban Grob és munkatársai a $9\alpha,11\alpha$ -epoxi-tartalmú spironolakton származékokat, mint vizelethajtóként alkalmazható aldosteron antagonistákat ismertetik. Ezeknek a $9\alpha,11\alpha$ -epoxi-szteroidoknak az endokrin hatásait mérték a spironolaktonnal összehasonlítva [M. de Gasparo et al., *J. Pharm. Exp. Ther.*, **240**, (2) 650-656 (1987)].

A szívbetegség kezelésére aldosteron antagonistát és ACE inhibitor tartalmazó kombinációkat dolgoztak ki. Ismert, hogy a halálozási arány nagyobb a magasabb plazma aldosteron szintekkel rendelkező betegek esetében és ezek az aldosterin szintek a RAAS aktiválásból eredő szív működésbeli zavarok előrehaladtával nőnek. A diuretikus kezelés rutinszerű alkalmazása a tovább növelheti az aldosteron szinteket. Az ACE inhibitorok kiegyensúlyozott mértékben gátolják az angiotenzin II termelést, de csak enyhe és átmeneti jellegű antialdosteron hatást fejtenek ki.

ACE inhibitor és spironolakton kombináció alkalmazása a teljes RAAS effektus gátlás biztosíthatósága szempontjából hatásosnak ígérkezett. Például ambuláns betegeknek a vérnyomás egyidejű folyamatos nyomon követése mellett enalapril és spironolakton kombinációját adták be. [P. Poncelet et al., *Am. J. Cardiol.*, **65** (2), 33K-35K (1990)]. Egy 90-es betegszámú vizsgálat során captopril és spironolakton kombinációt adtak be, a módszert a nehezen gyógyítható CHF kezelésében hatásosnak

tartalták komoly hyperkalemiás epizód bekövetkezése nélkül [U. Dahlstrom et al., Am. J. Cardiol., 71, 29A-33A (21 Jan 1993)]. Leírták, hogy az ACE inhibitorral egyidejűleg adagolt spironolakton vértolulások szívbetegeknél szenvedő 16 beteg közül 13 esetében igen hatásosnak bizonyult. [A.A. van Vliet et al, Am. J. Cardiol., 71, 21A-28A (21 Jan 1993)]. Klinikai állapot javulásokról számoltak be spironolakton és ACE inhibitor enalapril együttes alkalmazásával végzett gyógykezelésben részesülő betegek esetében, bár ez a tudományos jelentés említést tesz arról, hogy a legalacsonyabb hatásos dózisok meghatározásához és annak beazonosításához, hogy mely betegek számára lenne leginkább hasznos a kombinált terápia, kontroll vizsgálatok szükségesek [F. Zannad, Am. J. Cardiol., 71(3), 34A-39A (1993)]. A PCT US 96/01969 közzétételi számú nemzetközi szabadalmi bejelentés (közzététel napja: 1996 augusztus 15.) ACE inhibitor és mellékhatás csökkentő mennyiségű aldoszteron antagonistá, nevezetesen spironolakton, alkalmazásával végzett kombinált kezelést ismerteti a vértolulások szívbetegek kezelésére. A PCT US 96/01764 közzétételi számú nemzetközi szabadalmi bejelentés (közzététel napja: 1996. augusztus 15.) ACE inhibitor és mellékhatás csökkentő mennyiségű aldoszteron antagonistá, nevezetesen spironolakton, valamint olyan vizelethajtó, mint a kacs vizelethajtó alkalmazásával végzett kombinált terápiát ír le a vértolulások szívbetegek kezelésére.

Angiotenzin II receptor antagonistá és aldoszteron receptor antagonistá kombinációk ismertek. Például a PCT US 91/09362 közzétételi számú nemzetközi szabadalmi bejelentés (közzététel napja: 1992. június 25.) imidazolt tartalmazó angiotenzin II antagonistá vegyület és egy olyan vizelethajtó, mint a spironolakton, együttes alkalmazásával történő magasvérnyomás kezelést ismerteti. A PCT US 96/09342 közzétételi számú nemzetközi szabadalmi bejelentés (közzététel napja: 1996. december 19.) a vértolulások szívbetegek kezelését írja le angiotenzin II antagonistá és aldoszteron receptor antagonistá spironolakton kombináció felhasználásával. A PCT US 96/08823 közzétételi számú nemzetközi szabadalmi bejelentés (közzététel napja: 1996. december 19.) a szívizom fibrózis kezelését ismerteti angiotenzin II antagonistá és aldoszteron receptor antagonistá spironolakton kombinációjával. A PCT US 96/09335 közzétételi számú nemzetközi szabadalmi bejelentés (közzététel napja: 1996.

december 19.) a vértolulósos szív betegség kezelését írja le angiotezin II antagonistá és epoxi-szteroid aldosteron antagonistá epoximexrenon kombinációja felhasználásával. A PCT US 96/08709 közzétételi számú nemzetközi szabadalmi bejelentés (közzététel napja: 1996. december 19.) szívfibrózis kezelési eljárást ismertet az angiotenzin II antagonistá és az epoxi-szteroid aldosteron receptor antagonistá epoximexrenon kombinációjának alkalmazásával.

A mellékelt rajzokon szereplő ábrák összefoglalása

Az 1-A ábra mutatja az eplerenon H formájának röntgen por diffrakciós diagrammját.

Az 1-B ábra mutatja az eplerenon L formájának röntgen por diffrakciós diagrammját.

Az 1-C ábra mutatja az eplerenon metil-etil-ke-ton-szolvát röntgen por diffrakciós diagrammját.

A 2-A ábra mutatja a közvetlenül metil-etil-ke-tonból kristályosított nem örölt L forma DSC (differential scanning calorimetry) termogrammját.

A 2-B ábra mutatja a metil-etil-ke-tonból kristályosítással kapott nagy tisztaságú eplerenon-szolvát deszolvatálása révén előállított, nem örölt L forma DSC termogrammját.

A 2-C ábra mutatja a metil-etil-ke-tonban oldott nagy tisztaságú eplerenon oldatból a szolvát kristályosításával és a szolvát deszolvatálásával előállított, majd örölt L forma DSC termogrammját.

A 2-D ábra mutatja az alacsony tisztaságú eplerenon megfelelő oldószerekből feltárással kapott szolvát deszolvatálása útján előállított, nem örölt H forma DSC termogrammját.

A 3-A ábra mutatja a H formájú eplerenon infravörös spektrumát (diffúz visszaverődés, DRIFTS).

A 3-B ábra mutatja az L formájú eplerenon infravörös spektrumát (diffúz visszaverődés, DRIFTS).

A 3-C ábra mutatja az eplerenon metil-etil-keton-szolvát infravörös spektrumát (diffúz visszaverődés, DRIFTS).

A 3-D ábra mutatja a kloroformban oldott eplerenon infravörös spektrumát (diffúz visszaverődés, DRIFTS).

A 4. ábra mutatja a H formájú eplerenon ^{13}C NMR spektrumát.

Az 5. ábra mutatja az L formájú eplerenon ^{13}C NMR spektrumát.

A 6-A ábra mutatja a metil-etil-keton-szolvát termogravimetriás analízis profilját.

A 7. ábra mutatja be a metil-etil-ketonból elválasztott 7-metil-hidrogén-7 α ,5 α :9 α ,11 α -diepoxi-17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregna-7 α ,21-dikarboxilát, Y-lakton kristályos formájának röntgen por diffrakciós diagrammját.

A 8. ábra mutatja be az izopropanolból elválasztott 7-metil-hidrogén-7 α ,5 α :9 α ,11 α -diepoxi-17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregna-7 α ,21-dikarboxilát, Y-lakton kristályos formájának röntgen por diffrakciós diagrammját.

A 9. ábra mutatja be az n-butanolból elválasztott 7-metil-hidrogén-7 α ,5 α :9 α ,11 α -diepoxi-17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregna-7 α ,21-dikarboxilát, Y-lakton kristályos formájának röntgen por diffrakciós diagrammját.



A 17. ábra mutatja be a 7/A táblázatban szereplő eredmények alapján felvett kölcsönhatási grafikont, amely a kiindulási anyag tisztasága, a hűtési sebesség és a végtermék tisztaság közötti kölcsönhatást szemlélteti.

A 18. ábra mutatja be a 7/A táblázatban szereplő eredmények alapján felvett a kiindulási anyag tisztaságot, a hűtési sebességet és a véghőmérsékletet ábrázoló a H forma tömeg frakciója esetében felvett kocka diagrammot.

A 19. ábra mutatja be a 18. ábra szerinti kocka diagramm felhasználásával készült fél normál diagrammot azoknak a változóknak a meghatározására, amelyek a végtermék tisztaságára statisztikailag lényeges hatással bírnak.

A 20. ábra mutatja be a 7/A táblázatban szereplő eredmények alapján felvett kölcsönhatási grafikont, amely a kiindulási anyag tisztasága, a hűtési sebesség és a végtermék tisztaság közötti kölcsönhatást szemlélteti.

A 21. ábra mutatja be az amorf eplerenon röntgen diffrakciós felvételét.

A 22. ábra mutatja be az amorf eplerenon DSC termogrammját.

A 23. ábra összegezi a klinikai vizsgálat tervét.

A 24. ábra mutatja be a különböző kezelt csoportok alapvonal paramétereit.

A 25. ábra az egyidejű kombinált terápiával kezelt betegek vizsgálatát mutatja be.

A 26. ábra mutatja be a diasztolés vérnyomás változásait eplerenonnal (50mg/nap) és spironolaktonnal (25mg/nap) kezelt csoportok esetében placebo kontrollal összehasonlítva.



A 27. ábra mutatja be a vizelet aldoszteron szinteket az eplerenon (25mg QD, 25mg B1D, 50mg QD, 100 mg QD) és spironolakton (25 mg QD) különböző adagolási arányainál placebo kontrollal összehasonlítva.

A 28. ábra mutatja be a plazma renin aktivitást és aldoszteron kiválasztást az eplerenonnal (50mg/nap) és a spironolaktonnal (25mg/nap) kezelt csoportok esetében placebo kontrollal összehasonlítva.

A 29. ábra mutatja be a BNP szintek változásait valamennyi eplerenon és spironolakton különböző arányú elegyével kezelt beteg esetében placebo kontrollal összehasonlítva.

A 30. ábra mutatja be a BNP szintek változásait eplerenon és spironolakton különböző arányú adagolásával kezelt, magas BNP alapvonallal rendelkező betegek esetében placebo kontrollal összehasonlítva.

A 31. ábra mutatja be a II biológiai hatásvizsgálatot: több centrumú, randomizált, kettős vak, placebo kontrollal végzett, két ágú, párhuzamos csoport vizsgálat.

A találmány ismertetése

A keringési rendellenességek kezelésére, ideértve az olyan szív- és érrendszeri betegségeket, mint a szív működési zavar, a cirrhosis, a magasvérnyomás és a vértolulós szívbetegség, olyan kombinált terápiával kerül sor, amely angiotenzin konvertáló enzim ("ACE") inhibitor terápiásan hatásos mennyiségének és epoxi-szteroid típusú aldoszteron receptor antagonistá hatásos mennyiségének, valamint adott esetben nem aldoszteron-receptor-antagonista típusú diuretikumnak vagy digoxinnak az együttes alkalmazásából áll. Előnyösen a diuretikum kacs diuretikum.

A jelen leírásban általunk alkalmazott "angiotenzin konvertáló enzim inhibitor" ("ACE inhibitor") azokat a hatóanyagokat vagy vegyületeket, illetve annak a két vagy



több hatóanyagnak vagy vegyületnek a kombinációját öleli fel, amelyek részlegesen vagy teljesen képesek blokkolni az angiotenzin fiziológiailag inaktív decapeptid formájának ("Angiotenzin I") angiotenzin érösszehúzó oktapeptid formájává ("Angiotenzin II") történő gyors enzimatis konverzióját. Az angiotenzin II képződés blokkolása gyors hatást képes kifejteni a folyadék és elektrolit egyensúlyra, a vérnyomásra és a vértérfogatra az angiotenzin II primer hatásának megszüntetésével. Ezek közé a primer angiotenzin II hatások közé tartozik az aldoszteron szintézis és a mellékvesekéreg általi kiválasztás serkentése és az arteriolák simaizomzatának közvetlen összehúzódása révén kialakuló vérnyomás növelés.

Az "aldoszteron receptor antagonista" kifejezés olyan hatóanyagot vagy vegyületet vagy két vagy több ilyen hatóanyagból vagy vegyületből álló kombinációt ölel fel, amely hatóanyag vagy vegyület az aldoszteron receptorhoz magának az aldoszteron hatásának kompetitív inhibitoraként kötődik a vese tubulusokban lévő receptor helyen ily módon modulálva az aldoszteron receptor által közvetített hatását. Jellemzően ezek az aldoszteron receptor antagonisták epoxi-szteroid típusú vegyületek.

Az "epoxi-szteroid aldoszteron receptor antagonista" elnevezés egy vagy több olyan hatóanyagot vagy vegyületet ölel fel, amelyekre szteroid típusú mag jellemző és egy a maghoz kapcsolódó epoxi gyökkel rendelkeznek, valamint amely hatóanyag vagy vegyület az aldoszteron receptorhoz a receptor helyen magának az aldoszteron hatásának kompetitív inhibitoraként kötődik ily módon modulálva az aldoszteron receptor által közvetített hatását.

Az ACE inhibitor hatóanyag és az aldoszteron receptor antagonista hatóanyag, valamint adott esetben egy nem-aldoszteron receptor antagonista típusú diuretikum vagy digoxin alkalmazásának megfogalmazásakor használt "kombinációs kezelés" vagy "együttes kezelés" fogalom szándékunk szerint felöleli a kezelési rendszerben egymást követő módon minden egyes hatóanyag beadását, amely biztosítja a gyógyszer kombináció kedvező hatásait, emellett szándékunk szerint ugyancsak felöleli ezeknek a hatóanyagoknak lényegében szimultán módon történő együttes beadását, így a

hatóanyagok rögzített arányát tartalmazó önálló kapszulában vagy minden egyes hatóanyag esetében több különálló kapszulában végzett adagolását.

A "terápiásan hatásos" kifejezés az egyes hatóanyagok kombinációs kezelés során alkalmazott mennyiségének minősítésére szolgál, nevezetesen arra a mennyiségre vonatkozik, amely révén elérhetjük a szív működési elégtelenség gyógyításának célját csökkentve vagy megelőzve például a vértolulósos szívbetegség progresszióját, mindeközben elkerülve az egyes hatóanyagokkal jellemző módon együttjáró káros mellékhatásokat.

A kombinált kezelés során alkalmazott epoxi-szteroid aldoszteron receptor antagonistá hatóanyag terápiásan hatásos mennyiségének jellemzésére szolgáló "mellékhatás csökkentő mennyiség" fogalommal a hatóanyagnak azt a mennyiségét vagy a hatóanyagnak azt a mennyiség tartományát kívánjuk definiálni, amely képes a szív működési elégtelenség javítására és mindeközben csökken vagy elkerülhetővé válik egy vagy több aldoszteron antagonistá által előidézett olyan mellékhatás, mint az alacsony vérszérum kálium szint (hyperkalemia). A szív működési elégtelenség kedvező irányba történő befolyásolásának terápiás célkitűzését megvalósító és mindeközben a mellékhatásokat csökkentő vagy kiküszöbölő epoxi-szteroid aldoszteron receptor antagonistá hatóanyag dózisa egy olyan dózis, amellyel lényegében elkerülhető a vizelet-kiválasztás, azaz amely lényegében nem vizeletkiválasztó hatású dózis.

A "nem vizelet kiválasztó hatású mennyiség" kifejezés főként az epoxi-szteroid aldoszteron receptor antagonistá hatóanyagnak azt a mennyiségét jelenti, amellyel ennek a hatóanyagnak azt a mennyiségét, illetve mennyiség tartományát kívánjuk definiálni, amely lényegében nem vált ki vizelet-kiválasztás növelő hatást, azaz nem okoz nátrium és víz kiválasztás fokozódást.

Egy előnyös kombinált kezelés lényegében két vagy három aktív hatóanyag, nevezetesen egy ACE inhibitor hatóanyag, egy epoxi-szteroid aldoszteron receptor antagonistá hatóanyag, valamint adott esetben egy nem aldoszteron receptor antagonistá típusú diuretikum vagy digoxin beadásából állna. Az ACE inhibitor és az ALDO antagonistá kombináció esetében a hatóanyagok, nevezetesen az angiotenzin

konvertáló enzim hatóanyag az aldosteron receptor antagonista hatóanyaghoz viszonyítva körülbelül 0,5 az 1,0-hez és körülbelül 20 az 1,0-hez közötti tömegarány tartományon belül kerülnének felhasználásra a kombinációban. Ennek a két hatóanyagnak az egymáshoz (az ACE inhibitornak az ALDO antagonistához) viszonyított mennyisége előnyösen körülbelül 1,0 az 1,0-hez és körülbelül 15 az 1,0-hez közötti tömegarány tartományba, előnyösebben körülbelül 1,0 az 1,0-hez és körülbelül 5 az 1,0-hez közötti tömegarány tartományba esik, végtére is az ACE inhibitor és az ALDO antagonista megválasztásától függően. Az adott esetben jelen lévő vizelethajtó hatóanyag mennyisége körülbelül 1mg és körülbelül 200mg közötti tartományba, előnyösen körülbelül 5mg és körülbelül 150mg közötti tartományba esik és annak mennyisége a kiválasztott vizelethajtó szertől és a gyógyítani kívánt betegség státuszától függ.

A kombinált kezelés során alkalmazható ACE inhibitor példákat az alábbi négy kategóriába sorolva mutatjuk be.

Az ACE inhibitorok első csoportja a következő vegyületekből áll: 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, ketometil-karbamidok, KRI-1177, KRI-1230, L-681176, libenzapril, MCD, MDL-27088, MDL-27467A, moveltirpril, MS-41, nikotinamin, 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, Yisum P-0154, zabiricil és zofenopril.

A jelen esetben fontos ACE inhibitorok második csoportja a következő vegyületekből áll: Asahi Brewery AB-47, alatriopril, BMS 182657, Asahi Chemical C-111, Asahi Chemical C-112, Dainippon DU-1777, mixanpril, Prentyl, zofenoprilat és 1-(-(1-karboxi-6-(4-piperidinil)-hexil)-amino)-1-oxo-propil-oktahidro-1H-indol-2-karboxilsav.



A jelen esetben fontosabb ACE inhibitorok harmadik csoportja a következő vegyületekből áll: Bioproject BP1.137, Chiesi CHF 1514, Fisons FPL-66564, idrapril, Marion Merrel Dow MDL-100240, perindoprilat és Servier S-5590.

A jelen esetben legfontosabb ACE inhibitorok negyedik csoportja a következő vegyületekből áll: alacepril, benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilát, fosinopril, fosinoprilát, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, saralasin acetát, temocapril, trandolapril, ceranapril, moexipril, quinaprilát és spirapril.

Ezek közül az ACE inhibitorok közül sok a kereskedelmi forgalomban hozzáférhető, főként a fenti negyedik csoportban felsorolt hatóanyagok. Például a jelen esetben igen előnyösnek ítélt ACE inhibitort, a captopril, az E. R. Squibb & Sons Inc., Princeton, N. J. cég "CAPOTEN" márkanéven hozza forgalomba, a rendelkezésre álló tablettadózisok 12,5mg-os, 50mg-os és 100mg-os dózisokat tartalmazó tabletták. Az enalapril vagy enalapril-maleát, valamint a lisinopril két még inkább előnyös ACE inhibitorok, amelyeket a Merck & Co, West Point, Pa hoz forgalomba. Az enalapril "VASOTEC" márkanév alatt kapható. A rendelkezésre álló tablettadózisok 2,5mg-os, 5mg-os, 10mg-os és 20mg-os dózisok tablettánként. A lisinopril "PRINIVIL" márkanév alatt kerül forgalomba tablettánként 5mg, 10mg, 20mg és 40mg hatóanyag dózist tartalmazó formákban.

Az ACE inhibitor és aldosteron receptor antagonistá kombinációban alkalmazásra kerülő nem aldosteron receptor antagonistá típusú vizelethajtó hatóanyag néhány olyan vegyület csoportból választható ki, mint a tiazidok és az azokkal rokon szulfonamidok, kálium megtakarító diuretikumok (vizelethajtók), a kacs diuretikumok és szerves higanytartalmú diuretikumok.

A tiazidok közé tartoznak például a bendroflumetiazid, benztiiazid, klórtiazid, ciklotiazid, hidroklórtiazid, hidroflumetiazid, metiklotiazid, politiazid és triklórmietiazid.

A tiazidokkal rokon szulfonamidok például a klórtalidon, kinetazon és metolazon.



A kálium megtakarító diuretikumok közé tartoznak például a triameteren és az amilorid.

A vese Henle kacsának felszálló ágában ható vizelethajtók közé tartoznak például a furosemid és az etinakrilsav.

A szerves higanytartalmú diuretikumok közé tartoznak például a merkaptomerin nátrium, a meretoxillin, a prokain és a mersalil teofillinnel.

A kombinált kezelésben alkalmazott megfelelő epoxi-szteroid aldoszteron receptor antagonistá vegyületek epoxi típusú gyökkel helyettesített szteroid maggal rendelkező vegyületek. Az "epoxi típusú gyök" fogalom körébe tartozik bármely olyan gyök, amely két szénatom között hídként elhelyezkedő oxigénatommal rendelkezik, ezek közé tartoznak például a mellékelt (1) képletű epoxi-etil, a (2) képletű 1,3-epoxi-propil és a (3) képletű 1,2-epoxi-propil gyökök.

A "szteroid" fogalom, amelyet az "epoxi-szteroid" kifejezésben használunk, hagyományos "A", "B", "C" és "D" gyűrűkkel rendelkező ciklopentenofenantrén gyök által alkotott magra vonatkozik. Az epoxi-típusú gyök bármely kapcsolásra vagy helyettesítésre alkalmas helyen hozzákapcsolható a ciklopentenofenantrén maghoz, az lehet a szteroid mag gyűrűinek egyikével fuzionált, illetve ez a gyök lehet a gyűrűrendszer egyik gyűrű tagjának helyettesítője. Az "epoxi-szteroid" elnevezés epoxi-típusú gyökkel vagy epoxi típusú gyökök sokaságával rendelkező szteroid magokra vonatkozik.

A kombinált kezelés során alkalmazott megfelelő epoxi-szteroid aldoszteron receptor antagonisták közé tartoznak a szteroid mag "C" gyűrűjével fuzionált epoxi gyökkel rendelkező molekula család vegyületei. Különösen előnyösek a $9\alpha,11\alpha$ -helyettesített epoxi gyök jelenlétével jellemzett 20-spiroxán vegyületek. A mellékelt 1. táblázatban soroljuk fel a kombinált kezelés során alkalmazható $9\alpha,11\alpha$ -helyettesített epoxi-szteroid vegyületeket. Különösen előnyösek a mellékelt 1. táblázatban szereplő, az USAN nomenklatura szerint eplerenon-nak is nevezett közönséges nevén epoximexrenonként ismert #1 vegyületek. Ezek az epoxi-szteroidok a 4,559,332 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (megadás napja:

1985. december 17.) Grob és munkatársai által ismertetésre kerülő eljárásokkal állíthatók elő.

Az ACE inhibitor, az aldosteron receptor antagonistá és adott esetben a nem aldosteron receptor antagonistá típusú diuretikum vagy digoxin adagolására sor kerülhet különálló készítmények egymást követő beadásával, illetve egyetlen önálló készítményben vagy különálló készítmények egyidejű beadásával. A beadás történhet szájon át, illetve intravénás, intramuszkuláris vagy szubkután injektálással. A készítmények lehetnek bolus formájúak, illetve vizes vagy nem vizes izotóniás steril injektálható oldatok vagy szuszpenziók. Ezek az oldatok vagy szuszpenziók előállíthatók steril porokból vagy szemcsékből egy vagy több gyógyszerészetiileg elfogadható hordozóból vagy oldószerből, illetve olyan kötőanyagból, mint a zselatin vagy hidroxipropilmetilcellulóz, egy vagy több síkosítószerrel, tartósítószerrel, felületaktív anyaggal vagy diszpergálószerrel együtt.

Szájon keresztül történő adagolás esetében, a gyógyszerkészítmény lehet például tabletta, kapszula, szuszpenzió vagy folyadék. A gyógyszerkészítményt előnyösen a hatóanyag összetevő adott mennyiségét tartalmazó egységnyi dózis formában készítjük el. Ezek a dózis egységek például tabletták vagy kapszulák. Az ACE inhibitorok ezekben körülbelül 1mg és 200mg közötti mennyiségben, előnyösen körülbelül 2mg és körülbelül 150mg közötti mennyiségben lehetnek jelen a kiválasztott specifikus ACE inhibitortól függően. Az emlősök számára beadandó megfelelő napi dózis a beteg állapotától és egyéb tényezőktől függően széles határok között változhat. Az ALDO antagonistá körülbelül 1mg és körülbelül 400mg közötti mennyiségben, előnyösen körülbelül 2mg és körülbelül 150mg közötti mennyiségben lehet jelen a kiválasztott specifikus ALDO antagonistá vegyület fajtától és a kombinált kezeléssel gyógyítani kívánt specifikus betegség státusztól függően.

Azoknak a betegség státuszoknak az esetében, amelyek a szív- és érrendszeri betegség megelőzését, csökkentését vagy kezelését magas vérkálium szintű állapot kialakulása nélkül kívánják meg, például az ALDO antagonistá vegyület, jellegzetesen az eplerenon, a kombinált kezelés során körülbelül 5mg és körülbelül 200mg közötti dózis tartományban kerül beadásra. Az eplerenon dózisonként előnyösen körülbelül

25mg és körülbelül 50mg közötti tartományba eső mennyiségben van jelen. A napi dózis előnyösebben körülbelül 10mg és körülbelül 15mg közötti dózis tartományba esik.

A hatóanyag összetevők beadhatók olyan készítmények beinjektálásával, ahol megfelelő hordozóanyagként például salina oldat, dextróz vagy víz használható fel.

A jelen találmány szerinti kombinált kezelésre szolgáló dózis adagolási rendszer számos különböző tényező figyelembevételével kerül kiválasztásra, ideértve a beteg alkatát, korát, test tömegét, nemét és általános egészségi állapotát, a betegség komolyságát, az adagolás módját és felhasználásra kerülő adott hatóanyag vegyület tulajdonságait és így az alkalmazott dózis igen tág keretek között változhat.

Terápiás célokra a jelen találmány szerinti kombinált gyógykezelés során alkalmazott hatóanyag vegyületek szokásos módon a jelzett adagolási módnak megfelelő egy vagy több segédanyaggal elegyíthetők. Amennyiben az adagolás szájon át történik, a vegyületek laktózzal, szukrózzal, keményítő porral alkánsavak cellulóz észtereivel, cellulóz-alkilészterekkel, talkummal, sztearinsavval, magnézium-sztearáttal, magnézium-oxiddal, foszfor- és kénsavak nátrium- és kalcium sóival, zselatinnal, gumi akákiával, nátrium-algináttal, polivinil-pirrolidonnal, és/vagy polivinil-alkohollal keverjük össze, majd az egyszerű adagolás érdekében tablettázzuk vagy bekapszulázzuk. A parenterális adagolás céljára szolgáló készítmények elkészíthetők vizes vagy nem vizes izotóniás steril injekció oldatok vagy szuszpenziók formájában. Ezek az oldatok vagy szuszpenziók előállíthatók a fentiekben a szájon keresztül történő adagolás esetében ismertetett készítményekben felhasznált egy vagy több hordozóanyaggal vagy oldószerrel rendelkező steril porokból vagy szemcsékből. A vegyületek feloldhatók vízben polietilén-glikolban, propilén-glikolban, etanolban, gabona olajban, gyapotmag olajban, földimogyoró olajban, szezám-mag olajban, benzilalkoholban, nátrium-klorid oldatban és/vagy különféle pufferekben. Egyéb segédanyagok és adagolási módok a gyógyszerészeti szakirodalomban széles körben ismertek és a szakirodalomban részletekbe menően megtalálhatók.

A találmány szerinti kezelési eljárásokban alkalmazott gyógyszerkészítmények beadhatók orális formában vagy intravénás adagolással. A kombinált kezelés esetében



a szájon át történő adagolás előnyös. A szájon át történő dózis adagolás történhet egyetlen napi dózis vagy egyetlen dózis minden második napon vagy a nap során többször, bizonyos időközönként beadott dózisokból álló dózis adagolási rendszer szerint. A kombinált kezelést jelentő aktív hatóanyagok beadhatók egyidejűleg vagy egy kombinált dózis formában vagy lényegében egyidejűleg szájon keresztüli beadásra szánt különálló dózis formákban. A kombinált kezelést jelentő hatóanyagokat beadhatjuk egymást követően oly módon, hogy több lépéses bevitt igénylő gyógyszer adagolási rendszer szerint adagoljuk a hatóanyagokat. Ennek megfelelően ez az adagolási rendszer az egyes különálló hatóanyagoknak egymástól elválasztott bevittét, egymást követő beadását kívánja meg. A több bevitt lépés között eltelt időtartam néhány perctől néhány óráig terjedhet az egyes hatóanyag olyan tulajdonságaitól, mint a hatás, az oldhatóság, a biológiai hozzáférhetőség, a plazma felezési idő és a hatóanyag kinetikai profilja, valamint a beteg életkorától és általános állapotától függően. Adagolhatjuk azokat egyidejűleg, lényegében egyidejűleg vagy egymás után, a kombinált kezelés hatóanyagai képezhetik egy olyan adagolási rendszer részét, amely az egyik hatóanyagnál szájon keresztül történő, a másik hatóanyag esetében pedig intravénás bevittet ír elő. Akár szájon keresztül vagy intravénásan, akár külön-külön vagy együtt adagoljuk a kombinált kezelés hatóanyagait, az egyes hatóanyagokat gyógyszerészetileg elfogadható kötőanyagok, oldószerek vagy egyes készítmény összetevők által alkotott megfelelő gyógyszerkészítmények tartalmazzák. Az alábbiakban a hatóanyagokat tartalmazó, szájon keresztül adható, célnak megfelelő gyógyszerészetileg elfogadható készítmények közül ismertetünk néhány példát. Annak ellenére, hogy ezek a készítmények felsorolják mindkét hatóanyagot együtt ugyanabban a receptben, ezeket a receptek megfelelően alkalmazhatók a hatóanyagok közül csak az egyiket tartalmazó készítmény előállításakor is.

1. példa

Szájon keresztül adagolható dózisokat állíthatunk elő az alábbiakban felsorolt összetevők jelzett mennyiségeinek szitálásával, majd összekeverésével. A kapott dózisokat ezután kemény zselatin kapszulákba helyezhetjük.

<u>összetevők</u>	<u>mennyiségek</u>
kaptopril	62,0mg
eplerenon	12,5mg
magnézium-sztearát	10mg
laktóz	100mg

1A példa

Szájon keresztül adagolható dózisokat állíthatunk elő az alábbiakban felsorolt összetevők jelzett mennyiségeinek szitálásával, majd összekeverésével. A kapott dózisokat ezután kemény zselatin kapszulákba helyezhetjük.

<u>összetevők</u>	<u>mennyiségek</u>
kaptopril	62,0mg
eplerenon	12,5mg
furosemid	73,9mg
magnézium-sztearát	10mg
laktóz	100mg

2. példa

Szájon keresztül adagolható dózisokat állíthatunk elő az alábbiakban felsorolt összetevők keveréssel együtt végzett granulálásával 10%-os zselatin oldat felhasználásával. A nedves szemcséket szitáljuk, megszáritjuk, keményítővel, talkummal és sztearinsavval elkeverjük, szitáljuk és tablettákká préseljük.

<u>összetevők</u>	<u>mennyiségek</u>
kaptopril	62,0mg
eplerenon	12,5mg
kalcium-szulfát-dihidrát	100mg
szukróz	15mg
keményítő	8mg
talkum	4mg
sztearinsav	2mg

2A. példa

Szájon keresztül adagolható dózisokat állíthatunk elő az alábbiakban felsorolt összetevők keveréssel együtt végzett granulálásával 10%-os zselatin oldat felhasználásával. A nedves szemcséket szitáljuk, megszáritjuk, keményítővel, talkummal és sztearinsavval elkeverjük, szitáljuk és tablettákká préseljük.

<u>összetevők</u>	<u>mennyiségek</u>
kaptopril	62,0mg
eplerenon	12,5mg
furosemid	73,9mg
kalcium-szulfát-dihidrát	100mg
szukróz	15mg
keményítő	8mg
talkum	4mg
sztearinsav	2mg

3. példa

Szájon keresztül adagolható dózisokat állíthatunk elő az alábbiakban felsorolt, megadott mennyiségű összetevők szitálásával és összekeverésével. A kapott dózisokat ezután kemény zselatin kapszulákba helyezhetjük.

<u>összetevők</u>	<u>mennyiségek</u>
enalapril	14,3mg
eplerenon	12,5mg
magnézium-sztearát	10mg
laktóz	100mg

3A. példa

Szájon keresztül adagolható dózisokat állíthatunk elő az alábbiakban felsorolt, megadott mennyiségű összetevők szitálásával és összekeverésével. A kapott dózisokat ezután kemény zselatin kapszulákba helyezhetjük.

<u>összetevők</u>	<u>mennyiségek</u>
enalapril	14,3mg
eplerenon	12,5mg
furosemid	73,9mg
magnézium-sztearát	10mg
laktóz	100mg

4. példa

Szájon keresztül adagolható dózisokat állíthatunk elő az alábbiakban felsorolt összetevők keveréssel együtt végzett granulálásával 10%-os zselatin oldat felhasználásával. A nedves szemcséket szitáljuk, megszárítjuk, keményítővel, talkummal és sztearinsavval elkeverjük, szitáljuk és tablettákká préseljük.

<u>összetevők</u>	<u>mennyiségek</u>
enalapril	14,3mg
eplerenon	12,5mg
kalcium-szulfát-dihidrát	100mg
szukróz	15mg
keményítő	8mg
talkum	4mg
sztearin sav	2mg

4A. példa

Szájon keresztül adagolható dózisokat állíthatunk elő az alábbiakban felsorolt összetevők keveréssel együtt végzett granulálásával 10%-os zselatin oldat felhasználásával. A nedves szemcséket szitáljuk, megszárítjuk, keményítővel, talkummal és sztearinsavval elkeverjük, szitáljuk és tablettákká préseljük.

<u>összetevők</u>	<u>mennyiségek</u>
enalapril	14,3mg
eplerenon	12,5mg
furosemid	73,9mg

kalcium-szulfát-dihidrát	100mg
szukróz	15mg
keményítő	8mg
talkum	4mg
sztearinsav	2mg

Specifikus állapotok, rendellenességek és betegségek kezelése

A jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmények azokban az esetekben használhatók fel, ahol az aldoszteron receptor blokkoló alkalmazása indokolt. Azt találtuk, hogy ezek a készítmények különösen hatásosak az olyan szív- és érrendszeri betegségek kezelésében, mint a szívműködési zavarok; a magasvérnyomás (különösen az enyhétől a mérsékelt erősségig terjedő magasvérnyomás szabályozása); a máj elégtelen működésével összefüggésben kialakult ödéma; a szívinfarktus utáni állapot; a máj cirrhosis; a stroke megelőzés; valamint a gyorsult szív sebességet mutató alanyok esetében a szív frekvencia csökkentés.

A szívműködési zavar kezelésekor a gyógyszerkészítmény előnyös napi eplerenon dózisa körülbelül 25mg és körülbelül 200mg közötti, előnyösebben körülbelül 25mg és körülbelül 75mg közötti mennyiség tartományba esik és még előnyösebben körülbelül 50mg. A napi dózis (egy körülbelül 75kg-os átlagos test tömeget alapul véve) körülbelül 0,33mg/test tömeg kg és 2,67mg/test tömeg kg közötti, előnyösen körülbelül 0,33mg/test tömeg kg és körülbelül 1,00mg/test tömeg kg közötti, legelőnyösebben 0,67mg/test tömeg kg-os dózis lehet megfelelő. A napi dózis beadható naponta 1-4 alkalommal beadott adagok formájában, előnyösen naponta egyetlen adagban.

A magasvérnyomás betegség kezelésekor a gyógyszerkészítmény előnyös napi eplerenon dózisa körülbelül 50mg és körülbelül 300mg közötti, előnyösebben körülbelül 50mg és körülbelül 150mg közötti mennyiség tartományba esik és még előnyösebben körülbelül 100mg. A napi dózis körülbelül 0,67mg/test tömeg kg és 4,00mg/test tömeg kg közötti, előnyösen körülbelül 0,67mg/test tömeg kg és körülbelül 2,00mg/test tömeg kg közötti, legelőnyösebben 1,33mg/test tömeg kg-os dózis lehet

megfelelő. A napi dózis beadható naponta 1-4 alkalommal beadott adagok formájában, előnyösen naponta egyetlen adagban.

A máj elégtelen működésével összefüggésben kialakult ödéma kezelésekor a gyógyszerkészítmény előnyös napi eplerenon dózisa körülbelül 50mg és körülbelül 500mg közötti, előnyösebben körülbelül 100mg és körülbelül 400mg közötti mennyiség tartományba esik és még előnyösebben körülbelül 300mg. A napi dózis körülbelül 0,67mg/test tömeg kg és 6,67mg/test tömeg kg közötti, előnyösen körülbelül 1,33mg/test tömeg kg és körülbelül 5,33mg/test tömeg kg közötti, legelőnyösebben 4,00mg/test tömeg kg-os dózis lehet megfelelő. A napi dózis beadható naponta 1-4 alkalommal beadott adagok formájában, előnyösen naponta egyetlen adagban.

Azt találtuk, hogy a jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmény emberek esetében aldosteron receptor blokkolóként a szájon keresztül történő beadást követően körülbelül 12 - 24 óra közötti ideig, előnyösen körülbelül 24 órán keresztül fejt ki gyógyhatást.

Általában a jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmény napi eplerenon dózisa elegendő ahhoz, hogy emberek esetében a szájon át történő beadást követően körülbelül 12 - 24 óra közötti ideig, előnyösen körülbelül 24 órán keresztül megnövelje a vérszérum renin és aldosteron koncentrációit. Specifikusan ezek a készítmények akkora napi eplerenon dózist biztosítanak, amely elegendő arra, hogy emberek esetében a készítmény legalább körülbelül 10%-os megemésztését követően a vérszérum renin és aldosteron koncentrációit körülbelül 12 - 24 óra közötti ideig, előnyösen körülbelül 24 órán keresztül megnövelje. Hasonló módon ezek a készítmények olyan napi eplerenon dózist biztosítanak, amely elegendő arra, hogy emberek esetében a készítmény legalább körülbelül 50%-os megemésztését követően a vérszérum renin és aldosteron koncentrációit körülbelül 12 - 24 óra közötti ideig, előnyösen körülbelül 24 órán keresztül megnövelje.

Azt is megállapítottuk, hogy a jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmények olyan napi eplerenon dózist biztosítanak, amely elegendő arra, hogy emberek esetében a készítmény megemésztését követően átlagosan körülbelül 12 - 24 óra közötti ideig,



előnyösen körülbelül 24 órán keresztül megnövelje a vizelet $\log_{10}$ (nátrium/kálium) arányát.

Ugyancsak megállapítottuk, hogy a jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmények olyan napi eplerenon dózist biztosítanak, amely elegendő arra, hogy emberek esetében a készítmény körülbelül 5%-ban történt megemésztését követően körülbelül 12 - 24 óra közötti ideig, előnyösen körülbelül 24 órán keresztül a diasztolés vérnyomást átlagosan csökkentse.

Dózis egységek

A jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmények egységnyi dózis kiszерelési formái jellegzetesen például 10, 20, 25, 37,5, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350 vagy 400mg eplerenont tartalmazhatnak. Az előnyös egységnyi dózis kiszerelési formák körülbelül 25, 50, 100 vagy 150mg eplerenont tartalmaznak. Az egységnyi dózis forma megválasztható oly módon, hogy illeszkedjen ahhoz, a kívánt adagolási gyakorisághoz, amelyet a specifikus napi dózis eléréséhez használunk. A gyógyszerkészítmény egységnyi dózis formájának beadott mennyisége, valamint az állapot vagy betegség kezelésekor alkalmazott dózis adagolási rendszer számos különféle tényezőtől függ, ideértve a kezelt alany életkorát, test tömegét, nemét és betegség státuszát, az állapot vagy betegség komolyságát, az adagolás módját és gyakoriságát, és ily módon az széles határok között változhat.

Mindamellet arra a felismerésre jutottunk, hogy a jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmények kívánt napi dózisának hatékonysága napi egyszeri beadás estében a jelen bejelentésben ismertetett készítményeket véve figyelembe nem különbözik lényegesen a napi kétszeri beadástól. Feltételezzük, hogy a jelen találmány szerinti készítmények elegendő mennyiségű eplerenont juttatnak be ahhoz, hogy az aldosteron receptor helyhez kapcsolódó aldosteron által kiváltott elnyújtott genom választ meggátolja. Az aldosteron kapcsolódás eplerenon általi megszakítása meggátolja az aldosteron által indukált gén termék szintézist, így meghosszabbított funkcionális aldosteron receptor blokkoló periódust eredményezve, ami nem igényel fenntartott plazma eplerenon koncentrációt. Ennek megfelelően az egyszerűség kedvéért ezeknek a tablettáknak az esetében a napi egyszeri adagolás előnyös.

Gyógyszerkészítmény formák

A jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmények az eplerenont egy vagy több nem mérgező gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval, kötőanyaggal és/vagy segédanyaggal (a továbbiakban együttesen "hordozóanyagok") összekapcsolva tartalmazzák. A hordozóanyagoknak olyan értelemben kell elfogadhatónak lenniük, hogy a készítmény egyéb összetevőivel összeférhetőek kell legyenek és a recipiensre nem fejthetnek ki károsító hatást. A jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmények a megfelelő hordozóanyagok és a szándékozott kezelés esetében hatásos eplerenon dózis megválasztásával bármely arra alkalmas módon történő beadáshoz adaptálhatók. Például ezek a készítmények előállíthatók orális, intravascularis, intraperitoneális, szubkután, intramuszkuláris (IM) vagy rektális adagolás céljára alkalmas formákban.

Ennek megfelelően az alkalmazott hordozóanyag lehet szilárd vagy folyékony vagy mindkettő és előnyösen a vegyülettel egységnyi dózisú készítményként kerül kiszerezésre, például tablettaként, amely körülbelül 1 tömeg% és körülbelül 95 tömeg% közötti, előnyösen körülbelül 10 tömeg% és körülbelül 75 tömeg% közötti, előnyösebben körülbelül 20 tömeg% és körülbelül 60 tömeg% közötti, még előnyösebben körülbelül 20 tömeg% és körülbelül 40 tömeg% közötti eplerenont tartalmazhat. Ezek a találmány szerinti gyógyszerkészítmények bármely a gyógyszerészetben jól ismert, az alkotórészek összekeveréséből álló technikákkal előállíthatók.

Az epoxi-szteroid aldoszteron receptor antagonisták szilárd állapotú formái

A jelen találmány szerinti eljárások felölelik epoxi-szteroid aldoszteron receptor antagonisták, különösen az eplerenon, terápiásan hatásos mennyiségének beadását bármely szilárd állapotú formában, vagy egy vagy több szilárd állapotú formában önmagában, illetve egy vagy több szilárd állapotú eplerenon formát tartalmazó gyógyszerkészítmény formájában. Ezek közé az új szilárd állapotú formák közé tartoznak, bár nem kizárólagosan, a szolvatált kristályos eplerenon, a nem szolvatált kristályos eplerenon, az amorf eplerenon és azok bármely alkalmazható arányú elegyei.

Az egyik megvalósítási mód szerint a jelen találmány szerinti eljárásnak megfelelően beadott eplerenon az alábbi 1A táblázatban megadott röntgen por diffrakciós adatokkal rendelkező, nem szolvatált kristályos formájú eplerenon (a jelen leírásban "magasabb olvadáspontú polimorf"-nak vagy "H formá"-nak nevezett típus).

A jelen találmány egy másik megvalósítási módja esetében a jelen találmány szerinti eljárásoknak megfelelően beadott eplerenon az alábbi 1B táblázatban megadott röntgen por diffrakciós adatokkal rendelkező, nem szolvatált kristályos formájú eplerenon (a jelen leírásban "alacsonyabb olvadáspontú polimorf"-nak vagy "L formá"-nak nevezett típus).

A nem formázott H forma gyorsabb oldódási sebességet mutat (hozzávetőlegesen 30%-al gyorsabb oldódás) alacsonyabb hőmérsékleteken (azaz az enantiotróp átalakulási hőmérséklet alatti hőmérsékleteken, ahogyan azt az alábbiakban ismertetjük), mint például a formázatlan L forma. Ahol a gyomor- és béltraktusban az eplerenon oldódás az eplerenon célsejtekhez történő eljuttatására szolgáló sebesség szabályozó lépés, a gyorsabb oldódás általában fokozottabb biológiai hozzáférhetőséget eredményez. Ezért a H forma az L formához viszonyítva jobb biológiai hozzáférhetőségi profilt biztosíthat. Emellett a gyorsabb oldódási sebességgel rendelkező szilárd halmazállapotú eplerenon forma kiválasztása valószínűleg nagyobb rugalmasságot biztosít a kötőanyagok kiválasztásában és az azonnali hatóanyag kibocsátású gyógyszerkészítmények formázásában, kisserelésében a kisebb oldódási sebességgel rendelkező egyéb szilárd halmazállapotú formákhoz képest.

Az L forma nagyobb fizikai stabilitással rendelkezik alacsonyabb hőmérsékleteken (azaz az enantiotróp átalakulási hőmérséklet alatti hőmérsékleteken, ahogyan azt az alábbiakban ismertetjük), mint például a H forma. Az eplerenon olyan szilárd halmazállapotú formái, mint az L forma, előnyösek, amelyek nem igényelnek speciális feldolgozási és tárolási körülményeket és ezek felhasználásakor nincs szükség gyakorta a hiányzó anyag pótlására. Például olyan szilárd halmazállapotú eplerenon forma kiválasztásával, amely a feldolgozási eljárás során (így a részecskeméret csökkentés és a fajlagos felület növelés érdekében történő eplerenon őrlés folyamán) fizikailag stabilis, elkerülhetővé válik a speciális feldolgozási körülmények biztosítása

és az ezekkel a speciális feldolgozási körülményekkel együttjáró költség emelkedés. Ehhez hasonlóan olyan szilárd halmazállapotú eplerenon forma kiválasztása, amely a különböző tárolási körülmények között fizikailag stabilis (speciálisan az eplerenon tartalmú termék szavatossági ideje alatt a különféle lehetséges tárolási körülményt mérlegelve), segíthet elkerülni az eplerenon szerkezetében bekövetkező polimorf átalakulásokat vagy egyéb lebomlási változásokat, amely termékvesztéshez vagy a termék hatásosságának csökkenéséhez vezet. Ezért az eplerenon olyan szilárd halmazállapotú formája, mint a nagyobb fizikai stabilitással rendelkező L forma kiválasztása - szemben a kevésbé stabil eplerenon formákkal - jelentős haszonnal jár.

A jelen találmány egy további megvalósítási módja esetében a jelen találmány szerinti eljárásoknak megfelelően beadott eplerenon szolvatált kristályos formájú eplerenon. Előnyösen a szolvatált kristályos formák lényegében kizárják azoknak az oldószereknek az alkalmazását, amelyek nem gyógyszerészetileg elfogadható oldószerek. Miután a H forma és az L forma jellegzetesen fizikailag stabilabb, mint a szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson kristályos szolvátok, a készítményekben felhasznált szolvatált kristályos formák általában gyógyszerészetileg elfogadható magasabb forráspontú és/vagy hidrogén megkötő olyan oldószert, bár nem kizárólagosan, mint a butanol, tartalmaznak. Meggyőződésünk, hogy a szolvatált kristályos formák együttesen különböző oldódási sebesség tartományt, emellett - ahol az eplerenon oldódása a gyomor- és bél traktusban az eplerenon célsejtekhez történő bevitelének sebesség szabályozó lépése - a H formához és az L formához képest eltérő biológiai hozzáférhetőséget kínálhatnak.

A jelen találmány egy további megvalósítási módja esetében a jelen találmány szerinti eljárásoknak megfelelően beadott eplerenon amorf eplerenon. Feltételezzük, hogy az amorf eplerenon eltérő oldódási sebességgel, továbbá ahol az eplerenon oldódása a gyomor- és bél traktusban az eplerenon célsejtekhez történő bevitelének sebesség szabályozó lépése, a H formához és az L formához képest eltérő biológiai hozzáférhetőséggel rendelkezik.

A jelen találmány egy további megvalósítási módja esetében a jelen találmány szerinti eljárásoknak megfelelően beadott eplerenon az eplerenon első szilárd

halmazállapotú formája és az eplerenon egy második szilárd halmazállapotú formája kombinációjából áll. Általában az eplerenon első és második szilárd halmazállapotú formái a H forma, az L forma, a szolvatált eplerenon és az amorf eplerenon közül kerülnek kiválasztásra. Általában az említett első szilárd halmazállapotú forma és a második szilárd halmazállapotú forma tömegaránya legalább körülbelül 1 : 9, előnyösebben legalább 1 : 1, még előnyösebben legalább körülbelül 2 : 1, még előnyösebben legalább körülbelül 5 : 1, valamint még előnyösebben legalább körülbelül 9 : 1.

Egy másik megvalósítási mód szerint az eplerenont olyan gyógyszerkészítmény formában adjuk be, ahol a készítmény által tartalmazott eplerenon teljes mennyisége tiszta H formájú fázisként van jelen.

Egy másik megvalósítási mód szerint az eplerenont olyan gyógyszerkészítmény formában adjuk be, ahol a készítmény által tartalmazott eplerenon teljes mennyisége tiszta L formájú fázisként van jelen.

Egy másik megvalósítási mód szerint az eplerenont olyan gyógyszerkészítmény formában adjuk be, ahol a készítmény által tartalmazott eplerenon teljes mennyisége tiszta szolvatált kristályos eplerenon fázisként van jelen.

Egy másik megvalósítási mód szerint az eplerenont olyan gyógyszerkészítmény formában adjuk be, ahol a készítmény által tartalmazott eplerenon teljes mennyisége amorf eplerenonként van jelen.

Egy másik megvalósítási mód szerint az eplerenont olyan gyógyszerkészítmény formában adjuk be, ahol a készítmény egy első szilárd halmazállapotú eplerenon formából és egy második szilárd halmazállapotú eplerenon formából áll. Az első és a második szilárd halmazállapotú eplerenon formák a H forma, az L forma, a szolvatált eplerenon és az amorf eplerenon közül kerül kiválasztásra. Általában az első szilárd halmazállapotú eplerenon forma második szilárd halmazállapotú eplerenon formához viszonyított tömegaránya legalább körülbelül 1 : 9, előnyösebben legalább 1 : 1, még előnyösebben legalább körülbelül 2 : 1, még előnyösebben legalább körülbelül 5 : 1, valamint még előnyösebben legalább körülbelül 9 : 1.

Egy másik megvalósítási mód szerint az eplerenont olyan gyógyszerkészítmény formában adjuk be, ahol a készítmény H formát és L formát egyaránt tartalmaz. A készítményben általában az L forma H formához viszonyított mennyiségi aránya általában körülbelül 1 : 20 és körülbelül 20 : 1. Egyéb megvalósítási módok esetében például ez az arány körülbelül 10 : 1 és körülbelül 1 : 10 közötti, még előnyösebben legalább körülbelül 5 : 1 és körülbelül 1 : 5 közötti, még előnyösebben legalább körülbelül 2 : 1 és körülbelül 1 : 1 közötti.

Jóllehet a fentiekben ismertetett megvalósítási módok mindegyike az eplerenon szilárd halmazállapotú formájának beadását széles eplerenon szemcseméret tartományban foglalhatja magában, arra a felismerésre jutottunk, hogy amennyiben az eplerenon szilárd halmazállapotú formájának kiválasztását összekapcsoljuk az eplerenon részecskeméret csökkentésével, növelhetjük a formázatlan eplerenont és az eplerenon szilárd halmazállapotú formáját tartalmazó gyógyszerkészítmények biológiai hozzáférhetőségét.

Egy ilyen megvalósítási mód esetében a formázatlan eplerenon vagy a gyógyszerkészítményben kiindulási anyagként használt eplerenon D_{90} részecskemérete általában kevesebb, mint körülbelül 400 mikron, előnyösen kevesebb, mint körülbelül 200 mikron, előnyösebben kevesebb, mint körülbelül 150 mikron és még előnyösebben kevesebb, mint körülbelül 90 mikron. Egy másik megvalósítási mód esetében a D_{90} részecskeméret körülbelül 40 mikron és körülbelül 100 mikron közötti. Egy másik megvalósítási mód esetében a D_{90} részecskeméret körülbelül 30 mikron és körülbelül 50 mikron közötti. Egy másik megvalósítási mód esetében a D_{90} részecskeméret körülbelül 50 mikron és körülbelül 150 mikron közötti. Egy másik megvalósítási mód esetében a D_{90} részecskeméret körülbelül 75 mikron és körülbelül 125 mikron közötti.

Egy másik megvalósítási mód esetében a formázatlan eplerenon vagy a gyógyszerkészítményben kiindulási anyagként használt eplerenon D_{90} részecskemérete általában körülbelül kevesebb, mint 15 mikron, előnyösen kevesebb, mint körülbelül 1 mikron, előnyösebben kevesebb, mint körülbelül 800nm, előnyösebben kevesebb, mint körülbelül 600nm, előnyösebben kevesebb, mint körülbelül 400nm. Egy másik megvalósítási mód esetében a D_{90} részecskeméret körülbelül 10nm és körülbelül 1

mikron közötti. Egy másik megvalósítási mód esetében a D_{90} részecskeméret körülbelül 100nm és körülbelül 800nm közötti. Egy másik megvalósítási mód esetében a D_{90} részecskeméret körülbelül 200nm és körülbelül 600nm közötti. Egy másik megvalósítási mód esetében a D_{90} részecskeméret körülbelül 400nm és körülbelül 800nm közötti.

A kevesebb, mint körülbelül 15 mikron részecskeméretű eplerenon szilárd halmazállapotú formái a technika állásából ismert alkalmazható részecskeméret csökkentési technikákkal állíthatók elő. Ezek közé a technikák közé tartoznak, bár nem kizárólagosan, azok a megoldások, amelyek az 5,145,648, az 5,318,767, az 5,384,124 és az 5,747,001 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban ismertetésre kerülnek. Az 5,145,648, az 5,318,767, az 5,384,124 és az 5,747,001 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások teljes terjedelmükben a technika állásához tartoznak. Az 5,145,648 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerinti eljárásnak megfelelően például a megfelelő méretű részecskéket az eplerenon folyékony diszpergáló közegben történő diszpergálásával, majd a szemcsék kívánt méretre csökkentéséhez őrlő közeg jelenlétében az elegy nedves őrlésével állítjuk elő. Ha szükséges vagy előnyös, a részecskék mérete felszíni tulajdonságot módosító adalékanyag jelenlétében csökkenthető.

Definíciók

A jelen leírásban általunk használt "amorf" elnevezés olyan szilárd halmazállapotú eplerenont jelent, ahol az eplerenon molekulák rendezetlenül helyezkednek el és nem képeznek megkülönböztethető kristályrácsot vagy cella egységet. Amikor ezeket az anyagokat röntgen por diffrakciós vizsgálatnak vetjük alá, az amorf eplerenon nem szolgáltat semmiféle jellemző kristály csúcsot.

Amikor a jelen leírásban az anyag vagy oldat "forráspont"-járá hivatkozunk, a "forráspont" elnevezés az anyag vagy oldat forráspontját jelenti az alkalmazható eljárási körülmények között.

A jelen leírásban általunk használt "kristályos forma" elnevezés olyan szilárd halmazállapotú eplerenonra vonatkozik, ahol az eplerenon molekulák (i) megkülönböztethető cella egységekből álló, továbbá (ii) röntgen vizsgálatnak alávetve diffrakciós csúcsokat adó, jól megkülönböztethető kristályrácsot képezve helyezkednek el.

A jelen leírásban általunk alkalmazott "kristályosítás" fogalom az eplerenon kiindulási anyag előállításakor alkalmazható körülményektől függő kristályosításra és/vagy átkristályosításra vonatkozik.

A jelen leírásban általunk használt "feltárás" fogalom olyan eljárást jelent, amelynek során az oldószerből vagy oldószerek elegyéből és szilárd eplerenonból készült zagyot az oldószer vagy oldószer elegy forráspontjára melegítjük fel az alkalmazható eljárási körülmények között.

A jelen leírásban általunk használt "közvetlen kristályosítás" fogalom olyan kristályosítási eljárásra vonatkozik, amely során az eplerenont a megfelelő oldószerből közvetlenül a szolvatált kristályos szilárd halmazállapotú köztitermék eplerenon forma képződés és deszolvatálás nélkül kristályosítjuk ki.

A jelen leírásban általunk használt "részecskeméret" fogalom a technika állásából jól ismert hagyományos részecskeméret megállapítására szolgáló olyan technikákkal, mint a lézer fény szórás, az egyes frakciók áramlással mért ülepedési mező mérése, foton korrelációs spektroszkópia vagy tárcsás centrifugálás, mért részecske- vagy szemcseméretet jelent.

A " D_{90} részecskeméret" kifejezés azt jelenti, hogy ezekkel a fentiekben hivatkozott hagyományos részecskeméret mérő technikákkal megállapított részecskeméret a részecskék legalább 90%-ának méretnagyságát jelenti.

A "tisztaság" elnevezés a hagyományos HPLC vizsgálat szerinti kémiai eplerenon tisztaságot jelenti. A jelen leírásban általunk használt "alacsony tisztaságú eplerenon" általában olyan eplerenonra vonatkozik, amely a H forma képződés promotor és/vagy L forma képződés inhibitor hatásos mennyiségét tartalmazza. A jelen leírásban általunk használt "nagy tisztaságú eplerenon" általában olyan eplerenonra

vonatkozik, amely nem tartalmaz vagy a hatásos mennyiségnél kevesebb H forma képződés promotort és/vagy L forma képződés inhibitort tartalmaz.

A "fázis tisztaság" fogalom az eplerenon szilárd halmazállapotú tisztaságát jelenti különös tekintettel az eplerenon kristályos vagy amorf formájára, ahogyan azt a jelen leírásban ismertetett analitikai módszerek közül infravörös spektroszkópiával meghatározzuk.

Az "XPRD" a röntgen sugaras por diffrakció elemzés rövidítése.

A "T_m" jelölés olvadási hőmérsékletet jelen.

A szilárd halmazállapotú forma jellemzőinek meghatározása

1. Molekulaszerkezet

Az egykristály röntgen analízis azt jelzi, hogy miben különbözik egymástól a H formájú és az L formájú eplerenon molekula szerkezete különösen a szteroid gyűrű 7-es helyzetben elhelyezkedő észtercsoportja térbeli elhelyezkedése vonatkozásában. Az észtercsoport térbeli elhelyezkedése a C8-C7-C23-O2 torziós szög által definiálható.

A H formájú kristályrácsban az eplerenon molekula olyan térbeli alakot vesz fel, amelynél a 7-es helyzetben az észter metoxi csoportja körülbelül egy vonalban helyezkedik el a szén-hidrogén (C-H) kötéssel és a karbonilcsoport hozzávetőlegesen a B szteroid gyűrű középpontján túl helyezkedik el. A C8-C7-C23-O2 torziós szög körülbelül -73.0° ebben a molekula szerkezetben. Ennél a térbeli elhelyezkedési formánál a (01) észtercsoport karbonil oxigénatomja közeli kapcsolatban áll a (04) 9,11-epoxid gyűrű oxigénatomjával. A 01-04 távolság körülbelül 2,97Å, amely éppen a 3,0Å-os van der Waal's kötés távolság alatt van (feltételezve az oxigén esetében az 1,5Å-os van der Waal's sugarat).

Az L formájú kristályrácsban az eplerenon molekula olyan a térbeli alakot vesz fel, amelynél az észtercsoport a H formához képest körülbelül 150° -al elfordul és a C8-C7-C23-O2 torziós szög körülbelül $+76,9^\circ$. Ennél a térbeli elhelyezkedési formánál az észter metoxi csoportja az A szteroid gyűrű 4,5-alkán szegmense felé mutat. Ennél a térbeli elhelyezkedési formánál a H forma esetében meghatározott távolsághoz képest megnövekszik az észtercsoport oxigénatomja (01, 02) és a 9,11-epoxid gyűrű

oxigénatomja közötti távolság. A 02-04 távolság körülbelül 3,04Å, amely éppen a 3,0Å-os van der Waals kötés távolság felett van. A 01-04 távolság körülbelül 3,45Å.

Napjainkig az egykristály röntgen diffrakciós módszeres elemzések alapján úgy tűnik, hogy az eplerenon molekula szolvatált kristályos formákban vesz fel L formára jellemző térbeli alakzatot.

2. Röntgen por diffrakciós elemzés

Az eplerenon különböző kristályformáit vagy egy Siemens D5000 por diffraktométerrel vagy egy Inel Multifunkciós Diffraktométerrel elemeztük. A Siemens D5000 por diffraktométer esetében 2 és 50 közötti 2θ értékeket mértünk 0,020-es lépésekkel és 2 másodperces lépés időtartamokkal. Az Inel Multifunkciós Diffraktométer esetében a mintákat egy alumíniumból készült mintatartóba helyeztük és a nyers adatokat 30 percig minden két 2θ értéknél egyidejűleg rögzítettük.

Az 1A, 1B és 1C táblázatokban adtuk meg a fő csúcsok lényeges paramétereit 2θ értékekben kifejezve, valamint egyenként (az alacsony tisztaságú eplerenon feltárásával kapott etanol-szolvát deszolvatálásával előállított) H forma, (a nagy tisztaságú eplerenon átkristályosításával kapott metil-etil-keeton-szolvát deszolvatálásával előállított) L forma, (a metil-etil-keetonos nagy tisztaságú eplerenon szobahőmérsékleten történő zagy átalakításával előállított) metil-etil-keeton szolvát, valamint az eplerenon kristályos formái intenzitás értékeit (röntgen sugárzás 1,54056Å hullámhossz értéknél).

A H forma és L forma előállítási eljárásának (azaz a szolvát deszolvatálásának) köszönhetően a H és L forma diffrakciós felvételein a kristály diffrakciós (törési) síkok elhelyezkedésének pontatlanságai miatt a csúcsok elhelyezkedésében csekély mértékű eltolódások előfordulhatnak. Emellett a H forma a nyers eplerenon feltárásával előállított szolvátból kerül elválasztásra. Ez az eljárás a H forma alacsonyabb általános kémiai tisztaságát (körülbelül 90%-os tisztaságát) eredményezi. Végezetül az eplerenon szolvatált formái várhatóan az oldószer molekulák kristályrácsán belüli

oldószer csatornában való megnövekedett mobilitásának köszönhetően bizonyos eltolódásokat mutatnak a diffrakciós csúcsok elhelyezkedésében.

1A táblázat: A H forma adatai

2-théta szög	d-távolság Angström	intenzitás	intenzitás %
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



2-théta szög	d-távolság Angström	intenzitás	intenzitás %
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

1B táblázat: Az L forma adatai

2-théta szög	d-távolság Angström	intenzitás Cps	intenzitás %
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

2-théta szög	d-távolság Angström	intenzitás Cps	intenzitás %
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

2-théta szög	d-távolság	intenzitás	intenzitás
	Angström	Cps	%
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

1C táblázat: Metil-etil-keton adatok

2-théta szög	d-távolság	intenzitás	intenzitás
	Angström	Cps	%
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

2-théta szög	d-távolság	intenzitás	intenzitás
	Angström	Cps	%
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

Az eplerenon kristályos formái, a H forma, az L forma és a metil-etil-ke-ton szolvát kristályos formái röntgen diffrakciós felvételeire sorrendben az 1-A, 1-B, valamint 1-C ábrákon mutatunk be példákat. A H formát megkülönböztető csúcsok a $7,0 \pm 0,2$; $8,3 \pm 0,2$; valamint a $12,0 \pm 0,2$ fok két théta értékeknél helyezkednek el. Az L formát megkülönböztető csúcsok a $8,0 \pm 0,2$; $12,4 \pm 0,2$; $12,8 \pm 0,2$; valamint a $13,3$

$\pm 0,2$ fok két θ értékeknél található. A metil-etil-keton szolvatált kristályformáit megkülönböztető csúcsok a $7,6 \pm 0,2$; $7,8 \pm 0,2$; valamint a $13,6 \pm 0,2$ fok két θ értékeknél helyezkednek el.

3. Olvadáspont/Bomlási hőmérséklet

A nem szolvatált eplerenon kristályos formák olvadáspont és/vagy bomlási hőmérséklet értékeit a TA Instruments 2920 Differential Scanning Calorimeter alkalmazásával határoztuk meg. Minden egyes (1-2mg tömegű) mintát lezárt vagy nyitott alumínium serpenyőbe helyeztünk és annak hőmérsékletét percenként 10°C -al emeltük. Az olvadási/bomlási tartományokat az endoterm olvadási/bomlási maximumhoz extrapolálva állapítottuk meg.

A nem szolvatált eplerenon kristályformák (H forma és L forma) olvadása kémiai bomlással és a kristályrácsba zárt oldószer elvesztésével járt együtt. Az olvadási/bomlási hőmérsékletet az analízist megelőző szilárd anyag kezelés is befolyásolta. Például a nem őrölt L forma (hozzávetőlegesen körülbelül 180-450mikronos D_{90} -es részecskeméret), amelyet a megfelelő oldószerből közvetlen kristályosítással vagy egy arra alkalmas oldószerben vagy oldószer elegyben oldott nagy tisztaságú eplerenon kristályosításából kapott szolvát deszolvatálásával állítunk elő, általában körülbelül $237\text{-}242^{\circ}\text{C}$ -os olvadáspont tartománnyal rendelkezik. Az őrölt L forma (hozzávetőlegesen körülbelül 80-100mikronos D_{90} -es részecskeméret) (egy arra alkalmas oldószerben vagy oldószer elegyben oldott nagy tisztaságú eplerenont tartalmazó oldatból kristályosítással, majd a szolvát deszolvatálásával előállított L forma, amelyet azután megőrölünk), általában körülbelül $223\text{-}234^{\circ}\text{C}$ -os olvadáspont/bomlási hőmérséklet tartománnyal rendelkezik. A nem őrölt H forma (hozzávetőlegesen körülbelül 180-450mikronos D_{90} -es részecskeméret), amelyet az alacsony tisztaságú eplerenon feltárásával kapott szolvát deszolvatálásával állítunk elő, általában körülbelül $247\text{-}251^{\circ}\text{C}$ -os olvadáspont tartományba eső értékeknél magasabb olvadási/bomlási hőmérséklettel rendelkezik. Az (a) közvetlenül metil-etil ketonból kristályosított nem őrölt L forma, a (b) metil-etil-ketonból nyert nagy tisztaságú eplerenon kristályosításával kapott szolvát deszolvatálásával előállított nem őrölt L



forma, a (c) metil-etil-ke-tonból nyert nagy tisztaságú eplerenon kristályosításával kapott deszolvatált szolvát őrlésével előállított L forma, valamint a (d) metil-etil-ke-tonból nyert alacsony tisztaságú eplerenon feltárásával kapott szolvát deszolvatálásával előállított nem őrlött H forma DSC termogrammjaira sorrendben a mellékelt 2-A, 2-B, 2-C és 2-D ábrákon mutatunk be példákat.

Az eplerenon szolvatált formáinak DSC termogrammjait Perkin Elmer Pyris 1 Differential Scanning Calorimeter-rel vettük fel. Minden egyes (1-10mg-os) mintát nyitott alumínium tálkába helyeztünk és 10°C/perc sebességgel melegítettünk. Az alacsonyabb hőmérsékleteken tapasztalható egy vagy több endoterm jelenség a szolvát kristályból történő oldószer vesztésnek köszönhető entalpia változásokkal volt összefüggésben. A legmagasabb endoterm hőmérséklet vagy endoterm hőmérsékletek az eplerenon L formája vagy H formája olvadáspontjával/bomlási hőmérsékletével álltak összefüggésben.

4. Infravörös Abszorpciós Spektroszkópia

Az eplerenon nem szolvatált formái (H forma és L forma) infravörös abszorpciós spektrumait Nicolet DRIFT (diffuse reflectance infrared fourier transform) Magna System 550 spektrofotométerrel kaptuk. Spectra-Tech Collector rendszert és egy mikrominta csészét használtunk. A mintákat (5%) kálium-bromidban elemeztük és 400-4000cm⁻¹ tartományban vizsgáltuk. Az eplerenon infravörös abszorpciós spektrumát híg (3%) kloroform oldat vagy szolvatált kristályos formájában vettük fel Bio-rad FTS-45 spektrofotométerrel. A kloroform oldat mintákat 0,3mm út hosszúságú nátrium-klorid só lemezekkel ellátott oldat cella alkalmazásával elemeztük. A szolvát FTIR spektrumokat IBM micro-MIR (multiple internal reflectance) kiegészítő alkalmazásával vettük fel. A mintákat 400-4000cm⁻¹ intervallumban vizsgáltuk. Az (a) H forma, a (b) L forma, a (c) metil-etil-ke-ton-szolvát, valamint a (d) kloroformos eplerenon oldat infravörös spektrumait sorrendben a mellékelt 3-A, 3-B, 3-C és 3-D ábrákon mutatjuk be.

A 2. táblázatban ismertetjük a H formájú, L formájú és metil-etil-ke-ton szolvát kristály formájú eplerenon abszorpciós hullámsávjait. Összehasonlításként ugyancsak

ismertetjük a kloroformos eplerenon oldat abszorpciós hullámsávjait. A H forma és az L forma vagy a H forma és a metil-etil-ke-ton-szolvát forma közötti különbségeket figyeltünk meg például a spektrum karbonil tartományában. A H forma észter-karbonil csúcs 1739cm^{-1} -nél, miközben az L forma és a metil-etil-ke-ton-szolvát ennek megfelelő csúcsa sorrendben körülbelül 1724cm^{-1} , illetve körülbelül 1722cm^{-1} értéknél található. Az észter-karbonil csúcs körülbelül 1727cm^{-1} értéknél található a kloroformos eplerenon oldat esetében. A H forma és az L forma közötti észter-karbonil csúcs frekvenciában mutatkozó változás a két kristályforma között az észter csoport elhelyezkedési irányában bekövetkező változást tükrözi. Emellett az A szteroid gyűrű konjugált ke-ton észteréhez tartozó, a H forma vagy a metil-etil-ke-ton szolvát esetében hozzávetőlegesen mért $1664\text{--}1667\text{cm}^{-1}$ közötti csúcs az L forma esetében hozzávetőlegesen 1655cm^{-1} értékre tolódik el. A megfelelő karbonil csúcs híg oldatban hozzávetőlegesen 1665cm^{-1} értéknél jelentkezik.

A H forma és az L forma közötti másik különbség a molekula C-H görbületének régiójában volt látható. A H forma esetében hozzávetőlegesen 1399cm^{-1} értéknél tapasztalható abszorpció, amely az L forma, a metil-etil-ke-ton-szolvát vagy a kloroformos eplerenon oldat esetében nem figyelhető meg. Az 1399cm^{-1} csúcs a CH_2 régióban jelentkezik kettévágva a karbonil csoportokkal szomszédos C2 és C21 metilén-csoportokat.

2. táblázat

Abszorpciós tartomány	H forma (cm^{-1})	L forma (cm^{-1})	metil-etil- ke-ton szolvát (cm^{-1})	eplerenon kloroformban (cm^{-1})
$\nu \text{ C=O}$ (lakton)	1773	1775	1767	1768
$\nu \text{ C=O}$ (észter)	1739	1724	1722	1727
$\nu \text{ C=O}$ (3 keto)	1664	1655	1667	1665
$\nu \text{ C=C}$ (3,4-olefin)	1619	1619	1622	1623
$\delta_{\text{as}} \text{CH}_3, \delta \text{CH}_2,$	1460	1467	1467	1464

Abszopciós tartomány	H forma (cm ⁻¹)	L forma (cm ⁻¹)	metil-etil- keton szolvát (cm ⁻¹)	eplerenon kloroformban (cm ⁻¹)
δCH ₂ (α karbonil)	1444 1426	1438 1422 1399	1438 1422	1438 1422
δ _s CH ₃	1380	1381	-1380	1378

5. Mágneses Mag Rezonancia (NMR) mérés

A ¹³C NMR spektrumokat 31.94MHz tartománynál vettük fel. Az eplerenon H formának és L formájának ¹³C NMR spektrumai közül sorrendben a mellékelt 4. és 5. ábrán mutatunk be példákat. Amikor a 4. ábrán bemutatott adatokhoz jutottunk az elemzett eplerenon nem volt fázis tiszta H forma és kis mennyiségű L formájú eplerenont tartalmazott. A H forma legtisztábban megkülönböztethető a 64,8ppm, a 24,7ppm és a 19,2ppm körüli szén rezonanciák révén. Az L forma legtisztábban a 67,1ppm és a 16,0ppm körüli szén rezonanciák segítségével különböztethető meg.

6. Termogravimetria

A szolvátok termogravimetriás elemzését TA Instruments TGA 2950 készülék alkalmazásával hajtottuk végre. A mintákat nitrogéngáz áram alatt nyitott alumínium tálkába helyeztük. A kiindulási hőmérséklet 25°C volt, a hőmérsékletet körülbelül 10°C/perc sebességgel növeltük. A melléklet 6-A ábrán mutatunk be példát a metil-etil-keton szolvát termogravimetriás analízis görbéjére.

7. Cellaegység paraméterek

Az alábbi 3A, 3B és 3C táblázatokban a H forma, az L forma és néhány szolvatált kristályos forma esetében meghatározott cellaegység paramétereket foglaltunk össze.

3A táblázat

paraméter	H forma	L forma	metil-etil-keton szolvát
kristályrendszer	ortorombikus	monoklin	ortorombikus
térbeli koordináták	$P2_12_12_1$	$P2_1$	$P2_12_12_1$
a	21,22Angström	8,78Angström	23,53Angström
b	15,40Angström	11,14Angström	8,16Angström
c	6,34Angström	11,06Angström	13,08Angström
α	90°	90°	90°
β	90°	$93,52^\circ$	90°
γ	90°	90°	90°
z	4	2	4
térfogat (Angström)	2071,3	1081,8	2511,4
ρ (számított)	$1,329\text{g/cm}^3$	$1,275\text{g/cm}^3$	$1,287\text{g/cm}^3$
R	0,0667	0,062	0,088

3B táblázat

paraméter	aceton-szolvát	toluol-szolvát	butil-acetát-szolvát ¹
kristályos	ortorombikus	ortorombikus	ortorombikus
térbeli koordináták	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$
a	23,31Angström	23,64Angström	23,07Angström
b	13,13Angström	13,46Angström	13,10Angström
c	8,28Angström	8,16Angström	8,24Angström
α	90°	90°	90°
β	90°	90°	90°
γ	90°	90°	90°
Z	4	4	4
térfogat (Angström)	2533,7	2596,6	2490,0

ρ (számított)	1,239g/cm ³	1,296g/cm ³	1,334g/cm ³
R	0,058	0,089	0,093

¹ A csatornáknak az oldószer molekulák rendezetlenségének köszönhetően a szolvát molekulák nem voltak finomak.

3C táblázat

paraméter	izobutil-acetát szolvát	izopropanol szolvát ¹	etanol-szolvát ¹
kristályos	ortorombikus	ortotrombikus	ortorombikus
térbeli koordináták	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a	23,19Angström	23,15Angström	23,51Angström
b	12,95Angström	12,73Angström	13,11Angström
c	8,25Angström	8,25Angström	8,27Angström
α	90°	90°	90°
β	90°	90°	90°
γ	90°	90°	90°
Z	4	4	4
térfogat (Angström)	2476,4	2433,2	2548,6
ρ (számított)	1,337g/cm ³	1,296g/cm ³	1,234g/cm ³
R	0,098	0,152	0,067

¹ A csatornáknak az oldószer molekulák rendezetlenségének köszönhetően a szolvát molekulák nem voltak finomak.

Az eplerenon kiválasztott szolvátált kristályos formáira vonatkozó további információkat az alábbi 4. táblázatban adjuk meg. A metil-etil-keton-szolvát esetében a fenti 3A táblázatban összefoglalt cellaegység adatok szemléltetik számos egyéb eplerenon kristályos szolvát cellaegység paramétereit is. A vizsgált kristályos eplerenon szolvátok legtöbbje lényegében egymással azonos szerkezetű. Miközben a röntgen por diffrakciós csúcsokban egyik szolvátált kristályos formától a másikig előfordulhatnak bizonyos csekély mértékű eltolódások, a bennfoglalt oldószer

molekula méretéből adódóan a diffrakciós görbék általában véve lényegében ugyanolyanok, a cellaegység paraméterek és a molekulán belüli elhelyezkedés pedig lényegében azonos a vizsgált szolvátok legtöbbje esetében.

4. táblázat

oldószer	sztohiometriai arány (oldószer : eplerenon)	A metil-etil- ketonnal azonos szerkezetű?	deszolvatálási hőmérséklet (°C)
metil-etil-keton	1:1	N/A	89
2-pentanon	---	---	---
ecetsav	1:2	igen	203
aceton	1:1	igen	117
butil-acetát	1:2	igen	108
kloroform	---	igen	125
etanol	1:1	igen	166
izobutanol	---	---	---
izobutil-acetát	1:2	igen	112
izopropanol	1:1	igen	121
metil-acetát	1:1	igen	103
etil-prpionát	1:1	igen	122
n-butanol	1:1	igen	103
n-oktanol	---	igen	116
n-propanol	1:1	igen	129
propil-acetát	1:1	igen	130
propilén-glikol	---	igen	188
t-butanol	---	---	---
tetrahidrofurán	1:1	igen	136
toluol	1:1	igen	83
t-butyl-acetát	---	igen	109

$1,10^{\circ}\text{C}/\text{perc}$ melegítési sebességgel nitrogéngáz áramban termogravimetriás elemzéssel megállapított, a végső oldószer tömeg elvesztési lépés során kapott deszolvatálási hőmérséklet extrapolálásával meghatározva. Azonban a deszolvatálási hőmérsékletekre kihatással lehet a szolvát előállítási eljárás. A különböző módszerek eltérő számú magképző helyet hozhatnak létre, amelyek képesek alacsonyabb hőmérsékleteken a szolvátban deszolvatálást indukálni.

A szolvát cellaegység négy eplerenon molekulából épül fel. A fenti 4. táblázatban számos szolvát esetében megadjuk a cellaegységben lévő eplerenon molekulák és oldószer molekulák sztöchiometriai összetételét is. A H forma cellaegysége négy eplerenon molekulából áll. Az L forma cellaegysége két eplerenon molekulából áll. A szolvát cellaegységei a deszolvatálás során alakítjuk át H forma és/vagy L forma cellaegységgé, amikor is az eplerenon molekulákon transláció és rotáció zajlik megtöltve a maradék helyeket oldószer molekulákkal. A 4. táblázatban számos különböző szolvát esetében a deszolvatálási hőmérsékleteket is megadjuk.

8. A szennyezőanyag molekulák kristály tulajdonságai

A szolvát deszolvatálása során a H formájú eplerenon képződést indukálhatják a kiválasztott szennyezőanyagok. Különösen a következő két szennyezőanyag molekula hatását állapítottuk meg: a mellékelt 3 képletű 7-metil-hidrogén- $4\alpha,5\alpha:9\alpha,11\alpha$ -diepoxi-17-hidroxi-3-oxo- 17α -pregnan- $7\alpha,21$ -dikarboxilát, Y-lakton ("diepoxid"); valamint a 4 képletű 7-metil-hidrogén- $11\alpha,12\alpha$ -epoxi-17-hidroxi-3-oxo- 17α -pregnan-4-én- $7\alpha,21$ -dikarboxilát, Y-lakton ("11,12-epoxid").

A szennyezőanyag molekulák eplerenon kristályformára gyakorolt hatása deszolvatáláskor nagyobb részletességgel a jelen leírás kiviteli példáiban kerül ismertetésre.

Az 5 képletű 7-metil-hidrogén-17-hidroxi-3-oxo- 17α -pregnan-4,9(11)-dién- $7\alpha,21$ -dikarboxilát, Y-lakton ("9,11-olefin") és a H forma egykristály szerkezetében fennálló hasonlóság alapján feltételezzük, hogy a 9,11-olefin is indukálhat H forma kialakulást a szolvát deszolvatálása során.

A 11,12-olefin és a 9,11-olefin előállítható például a WO 98/25948 közzétételi számú nemzetközi szabadalmi bejelentés (Ng et al.) 47C, 47B és 37H kiviteli példáiban ismertetett eljárások szerint. Minden egyes szennyezőanyag molekula esetében elválasztottuk azok egykristály formáját. A diepoxid, 11,12-epoxid és a 9,11-olefin esetében elválasztott kristályformák röntgen por diffrakciós görbéire mutatunk be egymás után példákat a mellékelt 7., 8. és 10. ábrákon. Minden egyes szennyező molekula röntgen por diffrakciós görbéje, amelyek hasonlóak a H forma röntgen por diffrakciós görbéihez, arra utal, hogy a három szennyező vegyület hasonló egykristály szerkezettel rendelkezik.

Az egyes szennyező vegyületek egykristályait is elválasztottuk és röntgen sugaras molekulaszervezet elemzésnek vetettük alá annak igazolására, hogy ez a három vegyület a H formához hasonló egykristály szerkezetet vesz fel. Diepoxid egykristályokat választottunk el metil-etil-etonból. 11,12-epoxid egykristályokat választottunk el izopropanolból. 9,11-olefin egykristályokat választottunk el n-butanolból. Az egyes szennyező vegyületek kristályos formái esetében meghatározott kristály szerkezeti adatokat az alábbi 5. táblázatban adjuk meg. A kapott kristályrendszer és cella paraméterek lényegében ugyanazok voltak a H forma, a diepoxid, a 11,12-epoxid és a 9,11-olefin kristályformái esetében.

(a) 5. táblázat

paraméter	H form	diepoxid	11,12-epoxid	9,11-olefin
kristályos	ortorombikus	ortorombikus	ortorombikus	ortorombikus
térbeli	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
koordináták				
a	21,22Angström	21,328Angström	20,90Angström	20,90Angström
b	15,40Angström	16,16Angström	15,55Angström	15,74Angström
c	6,34Angström	6,15Angström	6,38Angström	6,29Angström
α	90°	90°	90°	90°
β	90°	90°	90°	90°
γ	90°	90°	90°	90°

paraméter	H form	diepoxid	11,12-epoxid	9,11-olefin
z	4	4	4	4
térfogat (Angström)	2071,3	2119,0	2073,2	2069,3
ρ (számított d)	1,329g/cm ³	1,349g/cm ³	1,328g/cm ³	1,279g/cm ³
R	0,0667	0,0762	0,0865	0,0764

Az 5. táblázatban szereplő négy vegyület ugyan azokkal a térbeli koordinátákkal megadható térben kristályosodik és hasonló cella paraméterekkel rendelkezik (azaz azonos szerkezetű). Feltételezzük, hogy a diepoxid, a 11,12-epoxid és a 9,11-olefin felveszi a H forma térbeli szerkezetét. A minden egyes szennyező vegyületet "becsomagolni" képes H forma viszonylag könnyű elválasztása (közvetlenül az oldatból), azt jelzi, hogy a H rácsforma megfelelő stabil kiserelési módja ennek a szerkezetileg hasonló vegyület sorozatnak.

Az eplerenon előállítása

A jelen találmány tárgyát képező új kristályos formák előállítására használt eplerenon kiindulási anyagot Ng et al. által a WO 97/21720 közzétételi számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben, valamint NG et al. által a WO 98/25948 közzétételi számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben, főként pedig a WO 97/21720 és a WO 98/25948 közzétételi számú nemzetközi szabadalmi bejelentés első reakcióvázlatában ismertetett módszerek alkalmazásával állíthatjuk elő.

A kristályos formák előállítása

1. Szolvatált kristályos forma előállítása

Az eplerenon szolvatált kristályos formái az eplerenon megfelelő oldószerben vagy megfelelő oldószer elegyben történő kristályosításával állíthatók elő. A megfelelő oldószer vagy megfelelő oldószer elegy általában olyan szerves oldószerből vagy szerves oldószerek elegyéből áll, amelyek az eplerenont bármely szennyező anyaggal

együtt emelt hőmérsékleten oldatba viszik, de abból a szolvát hűtés hatására előnyösen kikristályosodik. Az eplerenon oldhatósága ezekben az oldószerekben vagy oldószer elegyekben általában szobahőmérsékleten körülbelül 5mg/ml és körülbelül 200mg/ml tartományba esik. Az oldószer vagy az oldószer elegy alkotórészei előnyösen azok közül az oldószerből kerülnek kiválasztásra, amelyeket korábban az eplerenon kiindulási anyag előállítására szolgáló eljárásban felhasználtak, különösen pedig azok az oldószerből jöhetnek szóba, amelyek az eplerenon kristályos formáját tartalmazó gyógyszerkészítmény végtermékben gyógyszerészetileg elfogadható oldószerként előfordulnak. Például metilén-kloridot tartalmazó oldószer rendszer, amely metilén-kloridot tartalmazó szolvát előállítására szolgál általában nem kívánatos.

Minden egyes felhasználásra kerülő oldószer előnyösen gyógyszerészetileg elfogadható oldószer, különösen a "Szennyezőanyagok: maradék oldószerekre vonatkozó útmutató" International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration of Pharmaceuticals For Human Use irodalmi helyen definiált 2-es vagy 3-as osztályba tartozó oldószerből (Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on July 17, 1997 by the ICH Steering Committee). Ezen túlmenően előnyösen az oldószer vagy oldószer elegy a metil-etil-kezon, 1-propanol, 2-pentanon, ecetsav, aceton, butil-acetát, kloroform, etanol, izobutanol, izobutil-acetát, metil-acetát, etil-propionát, n-butanol, n-oktanol, izopropanol, propil-acetát, propilenglikol, t-butanol, tetrahidrofuran, toluol, metanol és t-butil-acetát által alkotott csoportból kerül kiválasztásra. Előnyösebben az oldószer a metil-etil-kezon és az etanol által alkotott csoportból kerül kiválasztásra.

Az eplerenon szolvatált kristályos formájának előállítása céljából az eplerenon kiindulási anyag adott mennyiségét a megfelelő oldószer térfogatban feloldjuk és a kristályforma képződésig lehűtjük. Az oldószer hőmérsékletét, amelyen az eplerenont az oldószerhez adjuk, az oldószer vagy oldószer elegy oldhatósági görbét alapul véve választjuk ki. Az itt ismertetett oldószerből többségének esetében például ennek az oldószernek a hőmérséklete jellegzetesen legalább körülbelül 25°C, előnyösen körülbelül 30°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérséklet, továbbá előnyösebben



körülbelül 25°C-al az oldószer forráspontja alatti hőmérséklet és az oldószer forráspontja közötti hőmérséklet közötti tartományba esik.

Egy másik alternatíva szerint az eplerenonhoz forró oldószert adhatunk és az elegyet kristályos forma képződéséig hűthetjük le. Az eplerenonhoz adott oldószer hőmérséklete általában az oldószer vagy oldószer elegy oldhatósági görbéje alapján kerül kiválasztásra. Az itt ismertetett oldószerek többsége esetében például az oldószer hőmérséklete jellegzetesen legalább 25°C, előnyösen körülbelül 50°C és az oldószer forráspontja közötti tartományba esik, továbbá előnyösebben körülbelül 15°C-al az oldószer forráspontja alatti hőmérséklet és az oldószer forráspontja közötti hőmérséklet közötti tartományba esik.

Az oldószer adott térfogatával elegyített eplerenon kiindulási anyag mennyisége minden valószínűség szerint az oldószer vagy oldószer elegy oldhatósági görbájától függ. Jellegzetesen az oldószerhez adott eplerenon mennyiség nem oldódik fel teljesen szobahőmérsékleten ebben az oldószer térfogatban. Az itt ismertetett oldószerek többsége esetében például az eplerenon kiindulási anyagnak az oldószer adott térfogatával elegyített mennyisége szokás szerint legalább körülbelül 1,5-szerese és körülbelül 4-szerese, előnyösen körülbelül 2-szeres és körülbelül 3,5-szerese, továbbá előnyösebben körülbelül 2,5-szerese annak eplerenon mennyiségnek, amely abban az oldószer térfogatban szobahőmérsékleten oldódik.

Miután az eplerenon kiindulási anyag az oldószerben teljesen feloldódott, az eplerenon szolvatált kristályos forma kikristályosítása céljából az oldatot jellegzetesen lassan lehűtjük. Az itt ismertetett oldószerek többsége esetében például az oldatot körülbelül 20°C/perc hűtési sebességnél lassabban, előnyösen körülbelül 10°C/perc hűtési sebességgel, vagy annál lassabban, előnyösebben 5°C/perc hűtési sebességgel, vagy annál lassabban, legelőnyösebben pedig körülbelül 1°C/perc hűtési sebességgel vagy annál lassabb hűtjük le.

Az a véghőmérséklet amelynél a szolvatált kristályos formát kinyerjük az oldószer vagy oldószer elegy oldhatósági görbájától függ. Az itt ismertetett oldószerek többsége esetében például a véghőmérséklet jellegzetesen körülbelül 25°C alatti, előnyösen körülbelül 5°C alatti, továbbá előnyösebben körülbelül -5°C alatti. A



vég hőmérséklet csökkentése általában kedvez a szolvatált kristályos forma képződésének.

Alternatív módon a szolvát előállítására egyéb technikák is alkalmazhatóak. Például ezek közé a technikák közé tartoznak, bár nem kizárólagosan, (i) az eplerenon kiindulási anyag oldószerben történő feloldása és a szolvát kristályforma kristályosodási folyamatának elősegítésére társoldószer hozzáadása, (ii) gőzdiffúziós szolvát kristály növelés, (iii) a szolvát bepárlásos elválasztása, így például rotációs bepárlása, valamint (iv) zagy konverzió.

A fentiekben ismertetett módon előállított szolvatált kristályformájú kristályok az oldószerből bármely arra alkalmas olyan hagyományos eszközökkel elválaszthatók, mint a szűrés vagy centrifugálás. A kristályosítás során az oldószer rendszer fokozott mozgata általában kisebb részecskeméretű kristályokat eredményez.

2. L forma előállítása szolvátokból

L formájú eplerenon a szolvatált kristályos formából deszolvatálással közvetlenül előállítható. A deszolvatálást - bár nem kizárólagosan - bármely olyan megfelelő deszolvatálási módszerrel végrehajthatjuk, mint a szolvát melegítése, a szolvátot körülvevő környezeti nyomás csökkentése vagy ezek kombinációi. Ha a szolvátot az oldószer eltávolítása céljából például egy kemencében melegítjük, a szolvát hőmérséklete jellegzetesen a folyamat során nem haladja meg a H forma és L forma estében mért enantiotropikus átalakulási hőmérsékletet. Ez a hőmérséklet előnyösen nem haladja meg a körülbelül 150°C-ot.

A deszolvatálási nyomás és a deszolvatálás időtartama nem szűk határok közötti kritikus értékek. A deszolvatálási nyomás előnyösen körülbelül 1×10^5 Pa vagy annál kisebb. Mindamellet, mivel a deszolvatálást csökkentett nyomáson hajtjuk végre, valószínűleg csökken a deszolvatálási hőmérséklet és/vagy a deszolvatálás időtartama. Főként a magasabb deszolvatálási hőmérsékletekkel rendelkező, vákuum alatt száradó szolvátok esetében megengedett az alacsony szárítási hőmérsékletek alkalmazása. A deszolvatálást mindössze annyi ideig kell végezni, ami alatt lehetővé válik a deszolvatálás és az L forma képződése teljes egészében végbemenjen.



Annak biztosítása érdekében, hogy olyan terméket állítsunk elő, amely lényegében teljes egészében L formából áll, a felhasznált eplerenon kiindulási anyag jellegzetesen nagy tisztaságú eplerenon, előnyösen lényegében tiszta eplerenon. Az L eplerenon forma előállításához használt eplerenon kiindulási anyag általában legalább 90%-os tisztaságú, előnyösen legalább 95%-os tisztaságú és előnyösebben legalább 99%-os tisztaságú. Ahogyan azt a jelen szabadalmi bejelentés egyéb helyein nagyobb részletességgel ismertettük, az eplerenon kiindulási anyagban előforduló bizonyos szennyező anyagok károsan befolyásolhatják a kitermelést és az eljárás során kapott termék L forma tartalmát.

Az itt ismertetett módon nagy tisztaságú eplerenon kiindulási anyagból előállított kristályosított eplerenon termék általában legalább 10% L formát, előnyösen legalább 50% L formát, előnyösebben 75% L formát, előnyösebben legalább körülbelül 90% L formát, előnyösebben legalább körülbelül 95% L formát és még előnyösebben lényegében tiszta L fázist tartalmaz.

3. H forma előállítása szolvátból

A H formát tartalmazó terméket lényegében a fentiekben az L forma előállítása során ismertetett eljárással azonos módon állítottunk elő (i) alacsony tisztaságú eplerenon kiindulási anyag alkalmazásával nagy tisztaságú eplerenon kiindulási anyag helyett (ii) az oldószer rendszer tiszta H kristály forma fázissal történő beoltásával, illetve (iii) az (i) és (ii) eljárások kombinált alkalmazásával.

A. Szennyező anyagok alkalmazása kristálynövekedési promotorokként és inhibitorokként

A szolvát deszolvatálása során az eplerenon kiindulási anyagban inkább a kiválasztott szennyezőanyagok mennyisége és jelenléte van hatással a H kristály forma képzési potenciálra, mint az eplerenon kiindulási anyagban jelen lévő valamennyi szennyező anyag összes mennyisége. A kiválasztott szennyezőanyag általában H forma növekedési promotor vagy L forma növekedési inhibitor. Ez a szennyező anyag jelen lehet az eplerenon kiindulási anyagban, tartalmazhatja azt az oldószer vagy az oldószer



elegy mielőtt az eplerenon kiindulási anyagot ahhoz hozzáadjuk és/vagy az eplerenon kiindulási anyag hozzáadását követően adjuk hozzá az oldószerhez vagy oldószer elegyhez. A Bonafede et al. a "Selective Nucleation and Growth of an Organic Polymorph by Ledge-Directed Epitaxy on a Molecular Crystal Substate", J. Amer. Chem. Soc., Vol. 117, No 30 (August 2, 1995) irodalmi helyen kristály növekedést serkentő promotorok és növekedési inhibitorok alkalmazását ismertetik polimorf rendszerekben, amely megoldások a jelen találmányhoz tartozó technika állásának részét képezik. A jelen találmány esetében a szennyezőanyag általában egy olyan vegyület, amely lényegében a H forma különálló kristályszerkezetével azonos önálló kristályszerkezettel rendelkezik. A szennyezőanyag előnyösen a H forma röntgen por diffrakciós elemzésével azonos röntgen por diffrakciós eredménnyel rendelkező vegyület, amely még előnyösebben a diepoxid, a 11,12-epoxid, a 9,10-olefin vegyületek és azok kombinációi által alkotott csoportból kerül kiválasztásra.

A H kristály formák előállításához szükséges szennyezőanyag mennyisége függhet részben az oldószertől vagy oldószer elegytől és a szennyezőanyag eplerenonhoz viszonyított oldhatóságától. A H forma metil-etil-eton oldószerből történő kristályosítása során például a diepoxid alacsony tisztaságú eplerenon kiindulási anyaghoz viszonyított tömegaránya jellegzetesen legalább körülbelül 1:100, előnyösen legalább 3:100, előnyösebben körülbelül 3:100 és körülbelül 1:5 közötti, még előnyösebben körülbelül 3:100 és körülbelül 1:10 közötti. A 11,12-epoxid a metil-etil-etonban nagyobb oldhatósággal rendelkezik, mint a diepoxid és általában nagyobb mennyiségű 11,12-epoxid szükséges a H kristály forma előállításához. Ahol a szennyezőanyag 11,12-epoxidból áll, a diepoxid tömegaránya az alacsony tisztaságú eplerenon kiindulási anyaghoz viszonyítva jellegzetesen legalább körülbelül 1:5, előnyösebben legalább körülbelül 3:25, valamint előnyösebben körülbelül 3:25 és körülbelül 1:5 közötti. Ahol a H kristály forma előállítása során diepoxid és a 11,12-epoxid szennyezőanyagok egyaránt felhasználásra kerülnek, minden egyes szennyezőanyag eplerenon kiindulási anyaghoz viszonyított tömegaránya kisebb lehet annál a megfelelő tömegarálynál, amelyet akkor alkalmazunk, ha a H kristály forma előállítása során csak azt a szennyező anyagot használjuk.



A H forma és L forma elegyét általában akkor kapjuk, amikor a kiválasztott szennyezőanyagot tartalmazó szolvátot deszolvatáljuk. A szolvát kiindulási deszolvatálásából kapott termékben a H forma frakciójának tömege jellegzetesen kevesebb mint körülbelül 50%-ot tesz ki. Ennek a terméknek a további kezelése az alábbiakban ismertetésre kerülő kristályosítással vagy egyéb feltárási eljárásokkal általában növeli a termékben az L forma frakciójának tömegét.

Beoltás

A H kristály forma előállítható az eplerenon kristályosítását megelőzően az oldószer rendszer tiszta H kristályforma fázissal (vagy H forma növekedési promotórral és/vagy L forma növekedési inhibitorral, ahogyan azt az előzőekben ismertettük) történő beoltásával. Az eplerenon kiindulási anyag lehet alacsony tisztaságú eplerenon vagy nagy tisztaságú eplerenon. Amikor az egyes kiindulási anyagokból előállított, az eljárás eredményeként kapott szolvátot deszolvatáljuk, a termékben a H forma frakciójának tömege jellegzetesen legalább körülbelül 70% és lehet akár körülbelül 100% is.

A H kristályforma oldószer rendszerhez adott magkristályainak az oldószer rendszerhez adott eplerenon kiindulási anyaghoz viszonyított tömegaránya legalább körülbelül 0,75:100, előnyösen 0,75:100 és körülbelül 1:20 közötti, valamint előnyösebben körülbelül 1:100 és 1:50 közötti. A H kristályformájú magkristályok a jelen bejelentésben ismertetett bármely H kristályforma előállítási módszerrel előállíthatók, azokhoz főként az alábbiakban ismertetett feltárási eljárással történő H kristályforma előállítási eljárás útján juthatunk.

A H formájú magkristályok hozzáadhatóak egyszerre, többszöri adagolással vagy egy adott időtartamon keresztül lényegében folyamatosan. Azonban a H formájú magkristályok hozzáadását általában befejezzük mielőtt az eplerenon az oldatból kristályosodni kezd, azaz a kristálycsíra képződés befejeződik a zavarosodási pont (a metastabil zóna alsó vége) elérése előtt. A kristálycsíra képződésre jellegzetesen akkor kerül sor, amikor az oldat hőmérséklete az zavarosodási hőmérsékletet $0,5^{\circ}\text{C}$ -al meghaladó hőmérséklet és a zavarosodási hőfokot 10°C -al meghaladó hőmérséklet



közötti tartományba esik, előnyösen körülbelül 2°C és körülbelül 3°C közötti értékkel magasabb, mint a zavarosodási hőmérséklet. Amint a zavarosodási pont feletti kristálymag hozzáadási hőmérséklet a növekszik, általában nő a H kristályformájú kristályok kristályosodásához szükséges kristálycsíra mennyisége.

A kristálymag képződés előnyösen nemcsak a zavarosodási pont fölött jelentkezik, hanem a metastabil zónán belül is. A zavarosodási pont és a metastabil zóna az eplerenon oldhatóságától, valamint az oldószerben vagy oldószerek elegyében található koncentrációjától egyaránt függ. Például a tizenkétszeres térfogat hígítású metil-etil-keton oldat esetében a metastabil zóna felső határa általában körülbelül 70°C és körülbelül 73°C közötti, a metastabil zóna alsó határa pedig (azaz a zavarosodási pont) körülbelül 57°C és 63°C közötti. Nyolcszoros térfogat hígítású metil-etil-keton koncentráció esetében a metastabil zóna ennél is szűkebb, mert az oldat túltelített. Ennél a koncentráció értéknél az oldat zavarosodási pontja körülbelül 75° és körülbelül 76°C között jelentkezik. Miután a metil-etil-keton forráspontja környezeti körülmények között körülbelül 80°C , ennek az oldatnak az esetében a kristálymag képződés jellegzetesen körülbelül $76,5^{\circ}\text{C}$ és a forráspont közötti hőmérséklet tartományon belül jelentkezik.

A H kristályforma kristálymag képződését bemutató nem korlátozó jellegű szemléltető példát az alábbi 11. kiviteli példa tartalmaz.

H forma kialakulását serkentő promotor vagy L forma növekedési inhibitor és/vagy H forma kristálymag képző szer alkalmazásával kapott kristályosított eplerenon termék általában legalább 2% H formát, előnyösen legalább 5% H formát, előnyösebben legalább 7% H formát és még előnyösebben legalább körülbelül 10% H formát tartalmaz. A kristályosított eplerenon termék fennmaradó része általában L forma.

Az eplerenon őrlésével előállított H forma

Egy további alternatíva szerint felfedeztük, hogy az eplerenon megfelelő őrlésével kis mennyiségű H forma állítható elő. Az őrlött eplerenonban legalább körülbelül 3%-os H forma koncentrációkat figyeltünk meg.



4. Alacsony tisztaságú eplerenonból készült szolvátból történő L forma előállítás

Ahogy a fentiekben ismertettük, a szolvát képzés céljából végzett alacsony tisztaságú eplerenon kristályosítást szolvát deszolvatálás követi az eljárás eredményeként általában H formát és L formát egyaránt tartalmazó terméket eredményezve. Nagyobb L forma tartalommal rendelkező terméket állíthatunk elő alacsony tisztaságú eplerenonból, lényegében ugyanolyan módon, ahogy a fentiekben a H forma előállítása során ismertettük, amikor is az oldószer rendszert tisztán L kristályokat tartalmazó fázissal beoltottuk, illetve L forma növekedési promotor és/vagy H forma növekedési inhibitor alkalmazásával. A beoltási eljárás, valamint az L formájú kristálymagok oldószer rendszerhez adott mennyiségének az eplerenon kiindulási anyag oldószer rendszerhez adott mennyiségéhez viszonyított tömegaránya általában hasonló a tisztán H kristályformát tartalmazó fázissal történő beoltás útján a fentiekben ismertetett H eplerenon forma előállítás esetében megadott tömegarányokhoz.

Az ily módon előállított kristályosított eplerenon termék legalább 10% L formát, előnyösen legalább 50% L formát, előnyösebben legalább 75% L formát, előnyösebben legalább 90% L formát, még előnyösebben legalább körülbelül 95% L formát és előnyösebben lényegében tisztán L formájú fázist tartalmaz. A H formájú eplerenon előállítására vonatkozó részben és az ezt megelőző részben ismertetett beoltási eljárások lehetővé teszik a kristályosított eplerenon részecskeméretének fokozott ellenőrzését, szabályozását is.

5. Az L forma kristályosítása közvetlenül oldatból

Az L eplerenon forma előállítható az eplerenon megfelelő oldószerből vagy oldószer elegyből történő közvetlen kristályosításával köztitermék szolvát képződése és így az azzal együttjáró deszolvatálás nélkül. Jellemzően (i) az oldószer a szolvát kristályrácsban rendelkezésre álló csatorna térfogattal nem összeegyeztethető molekulaméretű, (ii) az eplerenon és bármely szennyezőanyag az oldószerben emelt hőmérsékleteken oldható, valamint (iii) a nem szolvált L eplerenon forma



kristályosodása hűtés hatására következik be. Az oldószerben vagy oldószer elegyben az eplerenon oldhatósága szobahőmérsékleten általában körülbelül 5mg/ml és körülbelül 200mg/ml közötti. Az oldószer vagy oldószer elegy előnyösen egy vagy több olyan oldószerből áll, amely oldószerek a metanol, etil-acetát, izopropil-acetát, acetonitril, nitrobenzol, víz és etil-benzol által alkotott csoportból kerül kiválasztásra.

Az L eplerenon formának közvetlenül az oldatból történő kristályosításához az eplerenon kiindulási anyag adott mennyiségét az oldószer térfogatban feloldjuk és a kapott oldatot kristály képződésig lehűtjük. Azt az oldószer hőmérsékletet, amelynél az eplerenont az oldószerhez adjuk, általában az oldószer vagy oldószer elegy oldhatósági görbéje alapján választjuk ki. Például az itt ismertetett oldószerek legtöbbje esetében ez az oldószer hőmérséklet jellegzetesen legalább körülbelül 25°C, előnyösen körülbelül 30°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérséklet, valamint előnyösebben körülbelül 25°C-al az oldószer forráspontja alatti hőmérséklet és az oldószer forráspontja közötti tartományba esik.

Alternatív módon az eplerenonhoz forró oldószert adhatunk és az elegyet kristályok képződéséig lehűthetjük. Az eplerenonhoz adott oldószer hőmérsékletét általában az oldószer vagy oldószer elegy oldhatósági görbéje alapján választjuk meg. Az itt ismertetett oldószerek legtöbbje esetében például az oldószer hőmérséklet jellegzetesen legalább 25°C, előnyösen körülbelül 50°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérséklet, előnyösebben pedig az oldószer forráspontjánál 15°C-al alacsonyabb hőmérséklet és az oldószer forráspontja közötti hőmérséklet tartományba esik.

Az adott oldószer térfogattal elegyített eplerenon kiindulási anyag mennyisége minden valószínűség szerint az oldószer vagy az oldószer elegy oldhatósági görbétől függ. Jellegzetesen az oldószerhez adott eplerenon mennyisége szobahőmérsékleten nem teljesen oldódik fel ebben az oldószer térfogatban. Az itt ismertetett oldószerek többsége esetében például az adott oldószer térfogattal elegyített eplerenon kiindulási anyag mennyisége általában legalább körülbelül 1,5-4,0 szerese, előnyösen körülbelül 2,0-3,5 szerese és előnyösebben körülbelül 2,5 szerese annak az eplerenon mennyiségnek, amely ebben az oldószer térfogatban szobahőmérsékleten oldódik.



A lényegében tiszta L forma fázisból álló terméket előállításához eplerenon kiindulási anyagként általában nagy tisztaságú eplerenont használunk fel. Az eplerenon kiindulási anyag előnyösen legalább 65%-os tisztaságú, előnyösebben legalább 90%-os tisztaságú, még előnyösebben legalább 98%-os tisztaságú és még előnyösebben legalább 99%-os tisztaságú.

Miután az eplerenon kiindulási anyag az oldószerben teljes egészében feloldódott, az oldószert jellegzetesen lehűtjük, az eplerenon szolvatált kristályos formáját lassan kristályosítva ki. Az itt ismertetett oldószerek többsége esetében például az oldatot körülbelül $1^{\circ}\text{C}/\text{percnél}$ kisebb sebességgel, előnyösen körülbelül $0,2^{\circ}\text{C}/\text{perc}$ sebességgel, vagy annál lassabban, még előnyösebben körülbelül $5^{\circ}\text{C}/\text{perc}$ és $0,1^{\circ}\text{C}/\text{perc}$ közötti sebességgel hűtjük le.

A véghőmérséklet, amelynél az L formájú kristályokat kinyerjük, az oldószer vagy oldószer elegy oldhatósági görbájától függ. Az itt ismertetett oldószerek többsége esetében például ez a véghőmérséklet jellegzetesen kevesebb mint körülbelül 25°C , előnyösen kevesebb mint körülbelül 5°C , még előnyösebben kevesebb mint körülbelül -5°C .

Alternatív módon egyéb technikák is alkalmazhatóak az L kristályforma előállítására. Ezek közé a technikák közé tartoznak bár nem kizárólagosan, (i) az eplerenon kiindulási anyag oldószerben történő feloldása és az L formájú eplerenon kristályosításának elősegítése céljából ahhoz társ-oldószer hozzáadása, (ii) az L eplerenon forma gőzdiffúziós növelése, (iii) az L formájú eplerenon olyan bepárlással mint a rotációs bepárlás, történő elválasztása, valamint (iv) zagy konverzió.

A fentiekben ismertetett módon előállított szolvatált kristályos formájú kristályokat az oldószertől bármely arra alkalmas olyan hagyományos módszerrel, mint a szűrés és a centrifugálás, elválaszthatjuk.

Emellett az L formájú eplerenont előállíthatjuk nagy tisztaságú eplerenon és metil-etil-ketonból készült zagy feltárással, majd a feltárt eplerenon forráspont hőmérsékletű zagjának szűrésével.



6. A H forma előállítása közvetlenül az oldatból

Feltételezzük, hogy ha a kristályosítást H forma és L forma enantiotropikus átalakulási hőmérséklete (T_1) fölött hajtjuk végre, különösen ha H forma kialakulást elősegítő promotorok vagy L forma növekedési inhibitorok vannak jelen, illetve az oldószert tiszta H kristályforma fázissal oltjuk be, az oldatból közvetlenül H formának kell kikristályosodnia, mivel a H forma ezeken a magasabb hőmérsékleteken stabilabb. A felhasznált oldószer rendszer előnyösen olyan magas forráspontú oldószert, mint a nitrobenzol, tartalmaz. Megfelelő H forma kialakulást elősegítő promotorok kerülnek alkalmazásra, de ezek nem korlátozódnak csupán diepoxidra és az 11,12-olefinre.

7. Az eplerenon A oldószerezrel történő feltárása

Az eplerenon szolvatált kristályos formái, a H forma és az L forma előállíthatók az adott eplerenon kiindulási anyag megfelelő oldószemben vagy oldószerelegyen történő feltárásával (digerálásával) is. A feltérési eljárás során az eplerenon zagyot az oldószere vagy oldószerelegye forráspontjára melegítjük fel. Például az eplerenon kiindulási anyag mennyiséget az oldószere vagy oldószerelegye térfogatával elegyítjük, reflux hőmérsékletig melegítjük, majd a desztillátumot eltávolítjuk, miközben a desztillátum eltávolításával egyidejűleg további oldószere mennyiséget adunk hozzá. Alternatív módon a desztillátumot kondenzálhatjuk, majd a feltérési eljárás során több oldószere hozzáadása nélkül visszacirkuláltathatjuk. Jellegetesen amikor az eredeti oldószere térfogatot eltávolítottuk vagy kondenzáltattuk és visszacirkuláltattuk, a zagyot lehűtjük és szolvatált kristályok képződnek. A szolvatált kristályokat az oldószertől bármely arra alkalmas hagyományos módszerekkel, így szűréssel vagy centrifugálással választhatjuk el. A szolvát deszolvatálása, ahogyan azt az előzőekben ismertettük, a kiválasztott szennyezőanyagok szolvatált kristályokban való jelenlététől vagy hiányától függően vagy H formájú eplerenon vagy L formájú eplerenon előállításához vezet.

A megfelelő oldószere vagy oldószerelegye általában egy vagy több előzőekben ismertett oldószereből áll. Az oldószert például a metil-etil-ke-ton és az etanol által alkotott csoportból választhatjuk ki.

Általában a feltárási eljárásban használt oldószerekhez adott eplerenon kiindulási anyag mennyisége elegendő ahhoz, hogy az oldószer vagy oldószer elegy forráspontján zagy keletkezzen (azaz az eplerenon az oldószerben vagy oldószer elegyben nem teljesen oldódik fel). A mennyiségi értékek közül szemléltetésként és nem korlátozó jelleggel említjük, hogy körülbelül egy gramm eplerenont használunk fel 4ml metil-etil-ketonhoz, továbbá körülbelül egy gramm eplerenont adunk 8ml etanolhoz.

Amikor az oldószer forgalom már teljes az eplerenon szolvatált kristályos formáinak kristályosodásához az oldatot általában lassan hűtjük le. A vizsgált oldószerek esetében például az oldatot körülbelül 20°C/percnél lassabban, előnyösen körülbelül 10°C/perc sebességgel vagy annál lassabban, előnyösebben körülbelül 5°C/perc sebességgel vagy annál lassabban és még előnyösebben körülbelül 1°C/perc vagy annál kisebb sebességgel hűtjük le.

A véghőmérséklet amelynél a szolvatált kristályos formát elválasztjuk az oldószer vagy oldószer elegy oldhatósági görbájától függ. A legtöbb itt ismertetett oldószer esetében például a véghőmérséklet jellegzetesen kevesebb mint körülbelül 25°C, előnyösen kevesebb mint 5°C és előnyösebben kevesebb mint körülbelül -5°C.

Ha elsődlegesen L formát tartalmazó termék előállítása kívánatos, jellegzetesen nagy tisztaságú eplerenon kiindulási anyagot tárunk fel. A nagy tisztaságú eplerenon kiindulási anyag előnyösen legalább 98%-os tisztaságú, előnyösebben legalább 99%-os tisztaságú, még előnyösebben legalább 99,5%-os tisztaságú. Az ily módon előállított feltárt eplerenon termék általában legalább 10% L formát, előnyösen legalább 50% L formát, előnyösebben legalább 75% L formát, előnyösebben körülbelül 90% L formát, még előnyösebben legalább körülbelül 95% L formát és előnyösebben lényegében tiszta L forma fázist tartalmaz.

Ha elsődlegesen vagy kizárólagosan H formájú terméket kívánunk előállítani, jellegzetesen alacsony tisztaságú eplerenon kiindulási anyagot tárunk fel. Az alacsony tisztaságú eplerenon kiindulási anyag általában csak olyan kevés H forma kialakulást elősegítő promotort és/vagy L forma növekedés inhibitorot tartalmaz, amely a H forma előállításához szükséges. Előnyösen az alacsony tisztaságú eplerenon kiindulási anyag



legalább 65% tisztaságú, előnyösebben legalább 75% tisztaságú, még előnyösebben legalább 80% tisztaságú. Az ily módon előállított feltárt eplerenon termék általában legalább 10% H formát, előnyösen legalább 50% H formát, előnyösebben legalább 75% H formát, előnyösebben legalább 95% H formát tartalmaz és azt még előnyösebben tiszta H forma fázis alkotja.

8. Amorf eplerenon előállítása

Amorf eplerenont kis mennyiségekben a szilárd eplerenon arra alkalmas olyan aprítási eljárásokkal, mint a szétzúzás, darálás és/vagy mikronizálás állíthatjuk elő. Fázis tiszta amorf eplerenon állítható elő például az eplerenon oldat liofilizálásával, különösen vizes eplerenon oldat liofilizálásával. Ezeket a eljárásokat az alábbiakban a 15. és 18. kiviteli példákban szemléltetjük.

Kiviteli példák

A most következő kiviteli példákban a jelen leírásban ismertetett különféle szilárd halmazállapotú eplerenon formák előállítására szolgáló eljárásokat ismertetjük részletesen. Ezek a részletes ismertetések a találmány oltalmi körébe tartoznak és a találmány szemléltetésére szolgálnak. Ezek a részletes leírások csupán szemléltető céllal kerülnek bemutatásra és semmi esetre sem értelmezhetők a jelen találmány oltalmi körének korlátozásaként. Ha azt másképpen nem jelezzük, valamennyi részarány tömegarányt jelent és a hőmérsékleteket °C-ban adjuk meg. Minden egyes alábbi kiviteli példában felhasznált eplerenon kiindulási anyagot a WO 98/25948 közzétételi számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben (Ng et al.,) az 1. reakcióvázlaton bemutatott eljárás szerint állítottunk elő.

5. példa: (a) Nagy tisztaságú eplerenon kiindulási anyagból metil-etil-keton-szolvát, (b) a kapott szolvátból pedig L formájú kristályos eplerenon előállítása

A. Metil-etil-keton szolvát előállítása:

437mg nagy tisztaságú eplerenont (99%-nál nagyobb tisztaságú, kevesebb mint 0,2% diepoxid és 11,12 epoxid tartalommal) 10ml-metil-etil ketonban oldottunk fel forró

főzőlapon forralva mágneses keverővel 900 fordulat/perc sebességgel kevertetve. A kapott oldatot folyamatos mágneses keverővel történő keverés közben szobahőmérsékletre hűtöttük le. Amikor szobahőmérsékletre lehűlt, az oldatot 1°C-os fürdőre tettük és további 1 órán keresztül kevertettük. 1 óra után a kapott szilárd metil-etil-eton szolvátot vákuumszűréssel választottuk el.

B. L formájú kristályos eplerenon előállítás:

Az előző A eljárási lépésben előállított szilárd metil-etil-eton-szolvátot kemencében 100°C hőmérsékleten 4 órán keresztül környezeti nyomáson szárítottuk. A száraz szilárd anyagról DSC és XPRD elemzéssel megállapítottuk, hogy tisztán L kristályforma szerkezetű.

6. példa: További szolvátok előállítása nagy tisztaságú eplerenon kiindulási anyagból

További szolvátált kristályformákat állítottunk elő a metil-etil-ketont az alábbi oldószerek valamelyikével helyettesítve: n-propanol, 2-pentanon, ecetsav, acetone, butil-acetát, kloroform, etanol, izobutanol, izobutil-acetát, izopropanol, metil-acetát, etil-propionát, n-butanol, n-oktanol, propil-acetát, propilén-glikol, t-butanol, tetrahidro-furán és toluol, a kristályosítást lényegében a fentiekben ismertetett 5. példa A eljárási lépése szerint hajtottuk végre. Minden egyes kapott szolvátból lényegében az 5. példa B eljárási lépésében ismertetett módon L formájú eplerenont állítottunk elő.

7. példa: Metil-etil-eton-szolvát előállítása gőz diffúziós kristályképzéssel

400mg eplerenont (nagyobb mint 99,9% tisztaság) forró főzőlapon történő melegítéssel 20ml metil-etil-etonban oldottunk fel. A kapott törzsoldatból 8ml-t az első 20ml-es scintillációs kémcsőbe mértünk be és azt metil-etil-etonnal 10ml-re hígítottuk (80%). A törzsoldatból 10ml-t egy második 20ml-es scintillációs kémcsőbe töltöttünk, majd azt metil-etil-etonnal 10ml-re hígítottuk (40%). A törzsoldat utolsó 2ml-ét 10ml metil-etil-etonnal hígítottuk (20%). A hígításokat tartalmazó négy kémcsövet azután anti-oldószerként kis mennyiségű hexánt tartalmazó szárító edénybe

vittük át. A szárító edényt lezártuk és a hexán gőzt a metil-etil-keton oldatba diffundáltattuk. A metil-etil-keton-szolvát kristályokat 80%-os hígítású mintában növesztettük másnapig.

8. példa: Metil-etil-keton-szolvát előállítás rotációs bepárlással

Körülbelül 400mg eplerenont (nagyobb mint 99,9%-os tisztaságú) 250ml-es gömblombikba mértünk be. 150ml oldószert töltöttünk a lombikba és szükség esetén az oldatot enyhén melegítettük mindaddig, amíg a szilárd anyag feloldódott. A kapott áttetsző oldatot ezután körülbelül 85°C-os fürdő hőmérsékletű Buchi rotációs bepárlóba helyeztük, majd az oldószert vákuum alatt eltávolítottuk. Az oldószer eltávolítást akkor állítottuk le, amikor körülbelül 10ml oldószer maradt a gömblombikban. A kapott szilárd anyagot a kristályforma megállapítása céljából a megfelelő eljárással (XPRD, DSC, TGA, mikroszkópia, stb.) elemeztük.

9. példa: Zagy konverzió

Körülbelül 150mg L formájú eplerenont és 150mg H formájú eplerenont adtunk 5ml etilacetáthoz. A kapott zagyot (mágneses keverővel) 300 fordulat/perc sebességgel egy éjszakán át kevertettük. A következő napon a szilárd anyag mintát szűrővel elválasztottuk. A termék XPRD módszerrel történő elemzése azt jelezte, hogy a minta teljes egészében L formájú eplerenonból állt.

10. példa: (a) Alacsony tisztaságú eplerenon kiindulási anyagból szolvát, valamint (b) a kapott szolvátból H formájú kristályos eplerenon előállítása

A különböző mennyiségű 7-metil-hidrogén-4 α ,5 α :9 α ,11 α -diepoxi-17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregnán-7 α ,21-dikarboxilát, Y-lakton ("diepoxid"), vagy 7-metil-hidrogén-11 α ,12 α -epoxi-17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4-én-7 α ,21-dikarboxilát, Y-lakton ("11,12-epoxid") szennyező anyagokat tartalmazó mintákat állítottunk elő a szennyező anyag kívánt mennyiségének 7ml scintillációs kémcsőbe töltésével a 100mg teljes minta tömeg biztosításához elegendő mennyiségű eplerenonnal együtt. Az egyes minták esetében a diepoxid vagy 11,12-epoxid tömegszázalékos mennyisége az alábbi

A. Diepoxid eredmények

A mellékelt 10. ábra mutatja be az (a) 0%, (b) 1%, (c) 3% valamint (d) 5% diepoxiddal adalékolt metil-etil-ke-ton kristályosítással kapott nedves pogácsák (metil-etil-ke-ton-szolvátok) röntgen por diffrakciós diagrammjait. Az egyszerűbb összehasonlítás céljából a csúcsintenzitás értékeket normalizáltuk. A diffrakciós diagrammokon nincsenek H formára vagy diepoxidra jellemző csúcsok. A diagrammok az eplerenon metil-etil-ke-ton szolvátra jellemzőek.

A 11. ábra mutatja be (a) 0%, (b) 1%, (c) 3% valamint (d) 5% diepoxiddal adalékolt metil-etil-ke-ton kristályosítással kapott szárított szilárd anyagok röntgen por diffrakciós diagrammjait. Az egyszerűbb összehasonlítás céljából a csúcsintenzitás értékeket normalizáltuk. A 0% és 1% adalékolási szint mellett végrehajtott metil-etil-ke-ton kristályosításoknak megfelelő szárított minták esetében nem rögzítettünk H forma előfordulást. H formát a 3% és 5% adalékolási szintek mellett végrehajtott metil-etil-ke-ton kristályosításoknak megfelelő szárított minták esetében határoztunk meg. A körülbelül 12,1 fokos két θ H forma diffrakciós csúcs területe és a becsült H forma tartalom minden egyes példa esetében az alábbi 6C táblázatban kerül megadásra.

6C táblázat

a diepoxid tömeg%- os aránya a kiindulási eplerenon elegyben	a diepoxid tömeg%- os aránya a kapott kristályokban (HPLC)	H forma csúcs alatti területe 12° két θ csúcs	a H forma becsült tömeg%-os aránya
0%	---	nem mért	nem mért
1%	0,29%	nem mért	nem mért
3%	0,58%	1168	10%
5%	1,05%	4175	30%

A 6C táblázatban szereplő adatok azt igazolják, hogy a deszolvatálás során a diepoxid jelenléte hatással van a H forma képződésére. Ezek az eredmények azt jelzik,



hogy a diepoxid hatásosan alkalmazható a H formájú eplerenon képződés indukálására amikor azt metil-etil-keton szolvát kristályok adszorbeálják és/vagy azokkal elegyítésre kerül.

A 3% diepoxid adalékkal végzett kísérletet megismételtük annak elemzése céljából, hogy a deszolvatálás során ez az előállítási mód hogyan befolyásolja a képződött H forma mennyiségét. A kísérlet során az adalékkal történő kristályosításból kapott metil-etil-keton-szolvátot két részre osztottuk. Az első részt kezeletlenül hagytuk, miközben a másik részt egy mozsárban enyhén összetörtük és aprítottuk nagy mennyiségű kristály károsodást idézve elő. Mindkét anyagrészt egyaránt 100°C-os hőmérsékleten egy órán keresztül környezeti nyomáson szárítottuk. A szárított szilárd anyagokat XPRD módszerrel elemeztük. Az XPRD grafikonokat a mellékelt 12. ábrán adjuk meg a 3% diepoxiddal adalékolt metil-etil-keton kristályosításból származó szárított szilárd anyagok esetében (a) a szárítást megelőző őrlés nélküli szolvát, valamint (b) a szárítást megelőzően őrlött szolvát esetében. Az XPRD grafikonok az őrlött mintában az őröletlen mintához képest nagyobb mennyiségű H formát jeleztek. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a metil-etil-keton-szolvát elválasztására és kezelésére szolgáló körülmények befolyásolják a deszolvatálás során kapott kristályformát.

B. 11,12-epoxid eredmények

A mellékelt 13. ábra mutatja be az (a) 0%, (b) 1%, (c) 5% valamint (d) 10% 11,12-epoxiddal adalékolt metil-etil-keton kristályosítással kapott nedves pogácsák (metil-etil-keton-szolvátok) röntgen por diffrakciós diagrammjait. Az egyszerűbb összehasonlítás céljából a csúcsintenzitás értékeket normalizáltuk. A diffrakciós diagrammokon nincsenek H formára vagy 11,12-epoxidra jellemző csúcsok. A diagrammok az eplerenon metil-etil-keton szolvátra jellemzőek.

A mellékelt 14. ábrán mutatjuk be az (a) 0%, (b) 1%, (c) 5% valamint (d) 10% 11,12-epoxiddal adalékolt metil-etil-keton kristályosítással kapott szárított szilárd anyagok esetében felvett röntgen por diffrakciós diagrammokat. Az egyszerűbb összehasonlítás céljából a csúcsintenzitás értékeket normalizáltuk. A 0%, 1% és 5%



adalekolási szintek mellett végrehajtott metil-etil-ke-ton kristályosításból származó szárított minták esetében nem rögzítettünk H forma előfordulást. H formát a 10% adalekanyag szint mellett végrehajtott metil-etil-ke-ton kristályosításból kapott szárított minták esetében határoztunk meg. A körülbelül 12,1 fokos két θ értéknél található H forma diffrakciós csúcs alatti terület és az egyes minták becsült H forma tartalma az alábbi 6D táblázatban kerül ismertetésre.

6D táblázat

a 11,12-epoxid tömeg%-os aránya a kiindulási eplerenon elegyben	a 11,12-epoxid tömeg%-os aránya a kapott kristályokban (HPLC)	H forma csúcs alatti területe 12° két θ csúcs	a H forma becsült tömeg%-os aránya
0%	nem elérhető	nem mért	nem mért
1%	nem elérhető	nem mért	nem mért
5%	nem elérhető	nem mért	nem mért
10%	nem elérhető	1541	10-15%

A 6D táblázatban szereplő eredmények azt igazolják, hogy a 11,12-epoxid jelenléte a deszolvatálás során hatást gyakorol a H forma képződésre. A H formájú eplerenon képződésének indukálásához szükséges szennyezőanyag százalék a metil-etil-ke-ton kristályosítás során nagyobb-nak tűnik a 11,12-epoxid esetében, mint diepoxidnál.

11. példa: A kristályosítás és szárítás hatása a végső kristály formára

A kristályosítás és szárítás végső kristályformára gyakorolt hatását az alábbi négy kísérlet végrehajtásával elemeztük: (i) eplerenon metil-etil-ke-ton kristályosítás (2^3+3 statisztikai kísérlet terv), (ii) gyenge minőségű anyalúg maradék kristályosítása, (iii) nagy tisztaságú eplerenon kristályosítás H forma kristálycsíra segítségével, valamint (iv) alacsony tisztaságú eplerenon kristályosítása L formájú oltókristályokkal. A kísérletek kidolgozásához szükséges változók sorába tartoztak a hűtési sebesség, a



kiindulási anyag tisztasági szintje, valamint a kristályosítás véghőmérséklete. Ennek a kiviteli példánk a céljára alkalmazott nagy tisztaságú eplerenont ultratiszta örölt eplerenonként definiáltuk (a HPLC analízis ennek az anyagnak az esetében 100,8% tisztaságot mutatott), az alacsony tisztaságú eplerenont pedig 89%-os eplerenonként definiáltuk. Az alacsony tisztaságú eplerenon kinyeréséhez elemeztük az eplerenon előállításra szolgáló eljárásból kapott sztrippelt anyalúgokat és elegyítettük, így módon 61,1 eplerenont, 12,8% diepoxidot és 7,8% 11,12-epoxidot tartalmazó anyagot kaptunk. Ezt az anyagot azután nagy tisztaságú eplerenon elegendő mennyiségével elegyítettük ahhoz, hogy 89%-os eplerenont kapjunk.

A. Metil-etil-keton kristályosítás

A metil-etil-keton kristályosítási kísérleteket minden esetben 60g nagy tisztaságú eplerenon alkalmazásával hajtottuk végre. A legmagasabb végpontot 45°C-ként, a legalacsonyabb végpontot pedig 5°C-ként definiáltuk. A magas hűtési sebességet 3°C/perc hűtési sebességként, az alacsony hűtési sebességet pedig 0,1°C/perc hűtési sebességként definiáltuk. A középértékek 1,5°C/perc hűtési sebesség, 94,%-os tisztaságú eplerenon és 25°C-os végpont voltak. Miután a háttér leolvasást FTIR-rel elvégeztük, 250ml metil-etil-ketont töltöttünk egy 1 literes Mettler RC-1, MP10 reaktorba és azt 100 fordulat/perc sebességgel kevertettük. Néhány vizsgálat elvégzését követően a reaktorba eplerenont töltöttünk, amelyet további 470ml metil-etil-keton hozzáadása követett. A szuszpendált szilárd anyag mozgatási sebességét 500 fordulat/percre, az anyagmennyiség hőmérsékletét pedig 80°C-ra növeltük. Az eplerenon oldódásának biztosítása érdekében a feldolgozásra kerülő anyagmennyiség hőmérsékletét 80°C-on tartottuk. A kapott áttetsző oldatban általában fekete vagy fehér cseppek voltak láthatók. A feldolgozásra kerülő anyag hőmérsékletét azután fokozatosan hűtöttük le a kívánt sebességgel az előírt véghőmérsékletre, amely hőmérsékletet egy órán keresztül fenntartottuk mielőtt az anyagot a transzfer lombikba töltöttük és leszűrtük. Vákuumot alkalmaztunk, a transzfer lombikot és a nedves pogácsát ezután 120ml metil-etil-ketonnal mostuk. Amikor a mosófolyadék átjutott a pogácsán, a mosást leállítottuk. Minden egyes

nedves pogácsa körülbelül 10g-ját vákuum kemencében 75°C-hoz tartozó névleges körülmények között enyhe nitrogéngáz áram alkalmazásával szárítottuk. Az alábbiakban ismertetett "magas, magas, magas" és "alacsony, alacsony, alacsony" kísérletek esetében a fluid ágyas szárítást magas és alacsony paraméterek mellett hajtottuk végre. Magas fluid ágyas szárítást úgy definiáltuk mint 100°C hőmérsékletéhez tartozó "4"-es áramlás beállítást, miközben a alacsony fluid ágyas szárítást úgy definiáltuk, mint 40°C hőmérsékletéhez tartozó "1"-es fokozatú áramlás beállítást.

B. Gyenge minőségű anyalúg maradék kristályosítása

A gyenge minőségű anyalúg maradék kristályosítási kísérlet során 60g 61,1%-os tisztaságú anyagot és 720ml metil-etil-ketont töltöttünk közvetlenül egy 1l-es Mettler RC-1, MP10 reaktorba. A 61,1%-os tisztaságú anyagot nem elegyítettük magas tisztaságú eplerenonnal, a reaktorba töltést megelőzően. A kopott elegyet 80°C-ra melegítettük fel, ami ezen a hőmérsékleten opálos zagyot eredményezett. A kristályosítást folytattuk és a kapott elegyet 45°C-os hőmérsékleten gyors hűtési körülmények között leszűrtük.

C. H forma oltás

A H forma oltási kísérlet során 60g tiszta (100,8%-os tisztaságú) eplerenont és 720ml metil-etil-ketont töltöttünk egy 1l-es Mettler RC-1, MP10 reaktorba. Az elegyet 80°C-os hőmérsékletre melegítettük fel, majd 1,5°C/perc sebességgel 25°C-os hőmérsékletre hűtöttük. Amikor az oldat 62°C-ra hűlt le, azt a kristályosítás megindításához 3g tiszta H formájú kristály fázissal beoltottuk. A H formájú kristálymagokat az alábbi 13. példában ismertetett feltárási eljárás útján állítottuk elő.

D. L forma oltás

Az L forma oltási kísérlet során 66,6g 89,3%-os tisztaságú eplerenont (48,3g 100%-os eplerenon és 18,3g 61,1%-os eplerenon elegyítésével állítva elő), valamint 720ml metil-etil-ketont töltöttünk egy 1l-es Mettler RC-1, MP10 reaktorba. Az elegyet

80°C-os hőmérsékletre melegítettük fel, majd 1,5°C/perc sebességgel 25°C-os hőmérsékletre hűtöttük. Amikor az oldat hőmérséklete elérte a 63°C-ot, azt a kristályosítás megindításához 3g tiszta L formájú kristály fázissal beoltottuk. A L formájú kristálymagokat a fenti 5. kiviteli példában ismertetett kristályosítási és deszolvatálási folyamat útján állítottuk elő. A kísérletek eredményeit az alábbi 7A táblázatban mutatjuk be.

Az $n+1$ kristályosítási kísérletet tekintve H forma előfordulást csak azokban a kísérletekben állapítottunk meg, ahol alacsony tisztaságú eplerenont alkalmaztunk és a termék diepoxidot tartalmazott. Magasabb hűtési sebességek mellett végtermékben megemelt diepoxid szinteket is megfigyeltünk.

A gyenge minőségű anyalúg maradék kristályosítási kísérlet során gyenge minőségű anyagot kaptunk, amely röntgenpor diffrakciós módszerrel elemezve diepoxid és H forma elegyből állt.

A H formával végzett oltási kísérlet (ahol nagy tisztaságú eplerenont H formával oltottunk be) olyan terméket eredményezett, amely a röntgen por diffrakciós elemzés alapján 77%-ban H forma volt, viszont a DSC analízis szerint teljes egészében H forma volt. A röntgen por diffrakciós modellt azonban körülbelül 15% H formán túl linearitás szempontjából nem teszteltük. Ennek a kiviteli példának a négy kísérlete közül ez a kísérlet volt az egyetlen ahol H formájú kristályokat állítottunk elő diepoxid nélkül.

Az L kristály formával végzett oltási kísérlet (ahol alacsony tisztaságú eplerenont oltottunk be L formával) teljes egészében L formájú terméket eredményezett.

Az eplerenon magas fluid ágyas szárítása során kapott adatok úgy tűnik, hogy megfelelnek a vákuum kemencés szárítás esetében kapott adatoknak. Az alacsony fluid ágyas szárítások során kapott eredmények viszonyt különböznek a vákuum kemencés szárítás esetében rögzített adatoktól.

7A.táblázat

hűtési sebesség ¹	hűtési végpont ²	szennyező- anyag szint ³	magképzési hőmérséklet (°C)	11,12- epoxid tömeg% ⁴	diepoxid tömeg% ⁴	deszolvatált kristály vizsgálat	kitermelés (%)	H forma tömeg% (XPRD)
+	+	-	57,0	ND	ND	100,3	66,1	ND
+	-	-	54,9	ND	ND	100,3	98,1	ND
-	+	-	60,9	ND	ND	100,3		ND
-	-	-	63,4	ND	ND	100,5	79,3	ND
+	+	++	N/A	4,8	36,6	43,4	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	ND
0	0	0	60,6	0,18	0,36	99,5	79,2	ND
0	0	0	55,9	0,38	0,80	98,6	80,5	< 3%
0	0	100,8%		0,03	ND	100,4	82,2	77/100 ⁶
0	0	89,3%		0,33	0,50	97,5	80,2	ND

¹hűtési sebesség: (+) = 3°C/perc; (0) = 1,5°C/perc; valamint (-) = 0,1°C/perc.

²hűtési vépont: (+) = 45°C; (0) = 25°C; valamint (-) = 5°C/perc.

³szennyezőanyag szint: (+) 89,3%-os tisztaságú eplerenon kiindulási anyag; (++) = 61,13%-os tisztaságú eplerenon kiindulási anyag;

(0) = 100,8%-os tisztaságú eplerenon kiindulási anyag; valamint (-) = 94,5%-os tisztaságú eplerenon kiindulási anyag;

⁴Vákuum kemencében 75°C-os hőmérsékleten történő szolvát szárítást követően mért tömeg% érték.

⁵XPRD módszerrel elemezve a H forma és diepoxid elegy esetében mért érték.

⁶XPRD módszerrel elemezve 77% H forma, DSC módszerrel elemezve pedig 100% H forma.

A. Anyag tisztaság

A mellékelt 15. ábrán bemutatásra kerülő kocka diagramm termék tisztaság, kiindulási anyag tisztaság, hűtési sebesség és végpont hőmérséklet értékeit a 7A táblázatban szereplő adatok alapján vettük fel. A kocka diagrammból kitűnik, hogy a kristályosítás megindulásakor a nagyobb tisztaságú anyag alkalmazása nagyobb tisztaságú terméket eredményez. Megfigyelhető, hogy a kristályosítás végső hőmérséklete nagymértékben nincs kihatással a termék tisztaságra. A hűtési sebesség azonban befolyásolja azt, ugyanis a nagyobb hűtési sebesség, gyengébb tisztaságú terméket eredményez. Tényszerű, hogy a nagyobb hűtési sebességek mellett általában magasabb volt a diepoxid szint.

A melléklet 16. ábrán bemutatott fél normál diagrammot a kocka diagramm eredményeinek alkalmazásával készítettük el annak meghatározására, hogy mely változó az, amelyik statisztikailag szignifikáns hatást gyakorol a termék tisztaságra. A kiindulási anyag tisztasága rendelkezett statisztikailag a legnagyobb terméktisztaságra gyakorolt hatással, bár a hűtési sebesség és kiindulási anyag közötti kölcsönhatások statisztikailag ugyancsak lényeges hatást mutattak.

Ezeknek az eredményeknek az alapján vettük fel a mellékelt 17. ábrán szereplő kölcsönhatási görbét, amely jól mutatja a kiindulási anyag tisztaság és a hűtési sebesség közötti kölcsönhatást a terméktisztaság vonatkozásában. Amikor nagy tisztaságú eplerenonnal (100,8%-os tisztaságú eplerenon kiindulási anyag) dolgozunk, a hűtési sebesség csekély mértékű hatást gyakorol a végtermék tisztaságra vagy egyáltalán nem befolyásolja azt. Azonban alacsony tisztaságú eplerenonból (89,3%-os tisztaságú eplerenon kiindulási anyag) kiindulva a hűtési sebesség növekedésével a

termék tisztaság csökken. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a nagyobb hűtési sebességgel lefolytatott eplerenon kristályosítás során több szennyezőanyag jelenik meg a termék kristályban.

B. H forma tartalom

A mellékelt 18. ábrán bemutatásra kerülő kocka diagramm H formájú frakció tömeg, kiindulási anyag tisztaság, hűtési sebesség és végpont hőmérséklet értékeit a 7A táblázatban szereplő adatok alapján vettük fel. A kocka diagrammból kitűnik, hogy a kristályosítás megindulásakor a nagyobb tisztaságú eplerenon alkalmazása kisebb H forma mennyiséget eredményez. Megállapítható, hogy a kristályosítás végső hőmérséklete is kihatással van a végtermék formájára. Azonban a hűtési sebesség nagymértékben nem befolyásolja a H forma képződést, bár a nagyobb hűtési sebesség szennyező anyagok jelenlétében alacsonyabb véghőmérsékleteknél bizonyos mennyiségű H formát eredményezhet.

A melléklet 19. ábrán bemutatott fél normál diagrammot a kocka diagramm eredményeinek alkalmazásával készítettük el annak meghatározására, hogy mely változó az, ha van, amelyik statisztikailag szignifikáns hatást gyakorol a kialakuló H forma mennyiségére a végtermékben. A kiindulási anyag tisztasága, a kristályosítás véghőmérséklete és a két változó közötti kölcsönhatás bizonyult statisztikailag lényeges hatást mutató paraméternek.

A mellékelt 20. ábrán szereplő kölcsönhatás görbét ezeknek az eredményeknek az alapján vettük fel, amely jól mutatja a kiindulási anyag tisztasága és a véghőmérséklet közötti kölcsönhatást a termék végső H forma tartalmával összefüggésben. Amikor nagy tisztaságú eplerenonnal (100,8%-os tisztaságú eplerenon kiindulási anyag) dolgozunk, a véghőmérséklet csekély mértékű hatást gyakorol a H forma tartalomra. Tiszta eplerenonnal végzett kísérletek esetében egyik esetben sem kaptunk H formát. Azonban alacsony tisztaságú eplerenonból (89,3%-os tisztaságú eplerenon kiindulási anyag) kiindulva mindkét esetben jelen volt a H forma, és magasabb kristályosítási véghőmérsékleteken lényegesen több H forma képződött.

Az alábbi 7B táblázatban mutatjuk be a H formájú frakció tömegarány értékeit vagy fluid ágy (LAB-LINE/P.R.L. Hi-Speed Fluid Bed Dryer, Lab-Line Instruments, Inc.) vagy vákuum kemence (Baxter Scientific Products Vacuum Drying Oven, Model DP-32) alkalmazásával szárított anyagokban. Hasonló H forma tartalmat figyeltünk meg fluid ágyon vagy vákuum kemencében szárított összehasonlítható anyagok esetében. De az összehasonlítható anyagok esetében különbséget tapasztaltunk a fluid ágyon szárított és a vákuum kemencében szárított anyagok között.

7B táblázat

hűtési sebesség	végpont hőmérséklet	szennyező- anyag szint	szárítás módja	H forma tömeg%
magas	magas	magas	vákuum kemence	29%
magas	magas	magas	magas fluid ágy	25%
magas	magas	magas	alacsony fluid ágy	4,7%
alacsony	alacsony	alacsony	vákuum kemence	ND
alacsony	alacsony	alacsony	magas fluid ágy	ND
alacsony	alacsony	alacsony	alacsony fluid ágy	5,5%

12. példa: A H forma és az L forma metil-etil-etonból történő kristályosítása szolvát előállítása céljából, valamint (b) a szolvát deszolvatálása L forma előállítása céljából

10g H formájú eplerenont 80ml metil-etil-etonnal elegyítettünk. A kapott egyet reflux hőmérséklet (79°C) eléréséig melegítettük és körülbelül 30 percen keresztül ezen a hőfokon kevertettük. A kapott zagyot ezután lépcsőzetesen fokozatos hőmérséklet csökkentési eljárást követve lehűtöttük. Ennek során az elegy hőmérsékletét 65°C-on, 50°C-on, 35°C-on és 25°C-on tartottuk lépésenként körülbelül 90 percen keresztül. A zagyot ezután leszűrtük és körülbelül 20ml metil-etil-etonnal mostuk. Az elválasztott szilárd anyagot kezdetben szűrőn, majd vákuum kemencében



40-50°C közötti hőmérsékleten szárítottuk. A végleges szárítást 90-100°C-os vákuum kemencében végeztük. A deszolvatált szilárd anyagot 82%-os kitermeléssel kaptuk. XPRD, MIR és DSC vizsgálatok igazolták, hogy a kapott szilárd anyag L formának megfelelő kristályszerkezettel rendelkezik.

13. példa: Alacsony tisztaságú eplerenon kiindulási anyag feltárás oldószerrel H forma előállítása céljából

Etanol oldószerrel történő feltárás

24,6g alacsony tisztaságú (HPLC vizsgálattal mérve 64%-os) eplerenont 126ml 3A etanollal elegyítettünk. A zagyot reflux hőmérsékletre melegítettük fel és a desztillátumot eltávolítottuk. További 126ml 3A etanolt adtunk hozzá azzal egyidejűleg, hogy 126ml oldószert atmoszférikus nyomáson történő desztillációval eltávolítottunk. Az oldószer cserélési folyamat befejezése után az elegyet 25°C-ra hűtöttük le és egy órán keresztül kevertettük. A szilárd anyagot leszűrtük és etanol 3A-val mostuk. Majd a kapott szolvátot vákuum kemencében 90-100°C-os hőmérsékleten 6 órán keresztül szárítottuk ily módon 14,9g H formájú eplerenon állítva elő.

Metil-etil-keeton oldószeres feltárás

Egy alternatív feltárási eljárás szerint 1g alacsony (körülbelül 65%-os) tisztaságú eplerenont 4ml metil-etil-ke-tonnal két órán keresztül digeráltunk. Két óra elteltével az elegyet hagytuk szobahőmérsékletre hűlni. Mikor lehűlt a szilárd anyagot vákuum szűréssel elválasztottuk és a metil-etil-ke-ton szolvát összetételét XPRD elemzéssel meghatároztuk. A kapott szilárd anyagot 100°C-os hőmérsékleten 30perc és 60perc között ideig szárítottuk. XPRD elemzéssel megállapítottuk, hogy a kapott szilárd anyag tiszta H kristályformájú volt.

14. példa: Nagy tisztaságú eplerenon kiindulási anyag feltárás oldószerrel L forma előállítása céljából

A. Etanol oldószeres feltárás

1g nagy tisztaságú eplerenont 8ml etanollal körülbelül két órán keresztül digeráltunk. Az oldatot ezután hagytuk szobahőmérsékletre hűlni és a kapott szilárd



anyagot vákuum szűréssel elválasztottuk. A szilárd anyagok rögtön a szűrést követően elvégzett XPRD elemzése azt mutatta, hogy a szilárd anyag szolvát volt (valószínűleg etanol szolvát). A kapott szilárd anyagot ezután 100°C-os hőmérsékleten atmoszférikus nyomáson 30 percig szárítottuk. A szárított szilárd anyagot XPRD módszerrel elemeztük és megállapítottuk, hogy a kapott szilárd anyag túlnyomó részben L forma (H formát nem mutattunk ki).

B. Metil-etil-keton oldószeres feltárás

1g nagy tisztaságú eplerenont 4ml metil-etil-ketonnal két órán keresztül digeráltunk. Két óra elteltével az elegyet hagytuk szobahőmérsékletre hűlni, ezután a szilárd anyagot vákuum szűréssel elválasztottuk. A szilárd anyag összetételét XPRD módszerrel azonnal elemeztük és megállapítottuk, hogy a eplerenon-szolvátot (valószínűleg metil-etil-keton-szolvátot) kaptunk. A kapott szolvátot ezután 100°C-os hőmérsékleten 30perc és 60perc között ideig szárítottuk. A szárított szilárd anyagot XPRD módszerrel elemeztük és megállapítottuk, hogy a kapott szilárd anyag elsődlegesen L kristályformájú és H formára jellemző diffrakciós csúcsokat nem tapasztaltunk.

15. példa: L forma kristályosítása közvetlenül oldatból

A eljárás: 2,5g eplerenont az oldószer 75°C-ra melegítésével etilacetátban oldottunk fel. Amikor az eplerenon feloldódott, az oldat hőmérsékletét további 30 percen keresztül 75°C-on tartottuk a teljes oldódás érdekében. Az oldatot ezután 1°C/perc sebességgel 13°C-ra lehűtöttük. Amikor annak hőmérséklete elérte a 13°C-ot, a zagyot 2 órán keresztül 750 fordulat/perc sebességgel mechanikus keverőfejjel kevertettük. A kristályokat vákuum szűréssel elválasztottuk és vákuum kemencében egy órán keresztül megszártottuk. A kapott szilárd anyagot az XPRD diagramm és a DSC termogrammm jellemzői alapján L formájú eplerenonként azonosítottuk. A termogravimetriás elemzés (TGA) szerint a szilárd termék 200°C-os hőmérsékletig nem mutatott tömeg veszteséget.

B eljárás: Egy alternatív eljárás szerint 2g eplerenont 350ml 15/85% acetonitril/víz elegyben forró főzőlapon melegítve mágneses keverővel kevertetve

feloldottunk. Amikor az eplerenon feloldódott, az oldatot egy éjszakán keresztül mágneses keverővel kevertetve szobahőmérsékletre hűtöttük le. Az így kapott szilárd anyagot vákuumszűréssel elválasztottuk. A kapott kristályok kettős törésűek, háromszög alakúak és lemez-szerű kristályos szerkezetűek voltak. A kapott szilárd anyag az XPRD diagramm és a DSC termogrammm alapján az L formájú eplerenon tulajdonságait mutatta. A TGA elemzés szerint a szilárd termék 200°C-os hőmérsékletig nem mutatott tömeg veszteséget.

C eljárás: Egy alternatív eljárás szerint 640mg eplerenont 20ml etil-benzolt tartalmazó 50ml-es lombikba töltöttünk. A kapott zagyot 116°C-ra melegítettük fel, amely áttetsző oldattá alakult. Ezt az áttetsző oldatot 30 perc alatt 25°C-osra hűtöttük le. A kristálymag képződés a hűtési idő alatt 84°C-os hőmérsékleten kezdődött el. A kapott szilárd anyagot az oldatból szűréssel elválasztottuk és levegőn szárítva 530mg szilárd anyagot kaptunk (83%-os visszanyerés). Fűthető mikroszkóp asztalon végzett mikroszkópos és XPRD elemzés igazolta, hogy L formájú kristályos szilárd termékhez jutottunk.

D eljárás: Egy másik alternatív eljárás szerint 1,55g eplerenont adtunk 2,0ml nitrobenzolhoz és az elegyet 200°C-os hőmérsékletre melegítettük fel. A kapott zagyot egy éjszakán keresztül 200°C-os hőmérsékleten kevertettük. Az oldatot a következő napon hagytuk szobahőmérsékletre hűlni (természetes levegő konvekció) és a kapott szilárd anyagot elválasztottuk. A kapott szilárd anyagról XPRD elemzéssel és polarizált fény mikroszkópia módszerével megállapítottuk, hogy L formájú eplerenon.

E eljárás: Egy alternatív eljárás szerint 5,0g eplerenont (99%-osnál nagyobb tisztaságú) adtunk 82g (104ml) metanolhoz. A kapott oldatot állandó keverés közben (210 fordulat/perc) 60°C-os hőmérsékletre melegítettük fel és a teljes oldódás biztosítása érdekében 20 percig ezen a hőmérsékleten tartottuk. Az oldatot ezután állandó keverés közben 0,16°C/perc sebességgel -5°C-ra hűtöttük le. A kapott kristályokat szűréssel elválasztottuk és vákuum kemencében 40°C-os hőmérsékleten 20 órán keresztül szárítottuk. A megszáritott szilárd anyagokról DSC és XPRD elemzési módszerekkel megállapítottuk, hogy tiszta L formájú eplerenon termékek.

F eljárás: Egy alternatív eljárás szerint 6,0g eplerenont (9% etanolt tartalmazó etanol szolvát, amely korrigált tisztasága 95,2%) adtunk 82g (104ml) metanolhoz. A kapott oldatot állandó keverés közben (210 fordulat/perc) 60°C-os hőmérsékletre melegítettük fel és a teljes oldódás biztosítása érdekében 20 percig ezen a hőmérsékleten tartottuk. Az oldatot ezután 0,14°C/perc sebességgel 50°C-ra hűtöttük le, majd 2,5 órán keresztül ezen a hőmérsékleten tartottuk. Az oldatot ezután állandó keverés közben 0,13°C/perc sebességgel -5°C-ra hűtöttük le. A kapott kristályokat szűréssel elválasztottuk és vákuum kemencében 40°C-os hőmérsékleten 16 órán keresztül szárítottuk. A megszáritott szilárd anyagokról DSC és XPRD elemzési módszerekkel megállapítottuk, hogy tiszta L formájú eplerenon termékek.

16. példa: Közvetlenül az oldatból történő H forma kristályosítás

105,5mg diepoxidot és 2,85g eplerenont adtunk 1,5ml nitrobenzol oldószerhez. A kapott zagyot mágneses keverővel 200°C-os hőmérsékleten néhány órán keresztül kevertettük, majd természetes levegő konvekcióval hagytuk szobahőmérsékletre hűlni. A mintát megszáritottuk, majd polarizált fény mikroszkópia és XPRD módszerekkel elemeztük. Az XPRD vizsgálat azt jelezte, hogy a kapott szilárd termék H formájú és L formájú eplerenon elegye volt. A kristályok mikroszkópiával vizsgálva áttetszőek voltak jelezve, hogy deszolvatálás (sem H forma, sem L forma konverzió) nem lépett fel.

17. példa: Amorf eplerenon előállítása

Egy acélból készült Wig-L-Bug tartályt körülbelül félig megtöltöttünk körülbelül 60g (99,9%-osnál nagyobb tisztaságú) eplerenonnal. Az acél labdát és a sapkát a minta tartóba helyeztük és Wig-L-Bug készülékben körülbelül 30 másodpercig mozgattuk. Az eplerenont eltávolítottuk a Wig-L-Bug tartály felszínéről és a tartályt további harminc másodpercig mozgattuk. A kapott szilárd anyagot XPRD és DSC módszerekkel elemeztük és megállapítottuk, hogy az elegy amorf eplerenon és L kristályformájú eplerenon keveréke.

18. példa: Amorf eplerenon előállítása liofilizációval

Körülbelül 100mg nyers eplerenont mértünk be 400ml vizet tartalmazó főzőpohárba. A kapott oldatot 5 percig enyhén melegítettük, majd szonikáltuk és állandó keverés közben további öt percig melegítettük. Körülbelül 350ml eplerenon oldatot 1000ml-es 50ml HPLC vizet tartalmazó gömblombikba szűrtük. Az oldatot szárazjég/aceton fürdőben 1-2 percen keresztül gyors fagyasztottuk. A lombikot egy Labconco Freezone 4,5 típusú fagyasztva szárítóhoz csatlakoztattuk és egy éjszakán keresztül szárítottuk. A lombikban lévő szilárd anyagot egy kis méretű barna palackba töltöttük át. Annak egy kis aliquot mennyiségét polarizált fény mikroszkópiás módszerrel megvizsgáltunk (10X, 1,25X optivar, cargille olaj 1,404) és megállapítottuk, hogy a kapott termék legalább 95%-ban amorf eplerenon. A mellékelt 21. ábrán mutatjuk be az amorf eplerenon XPRD diagramját, a 22. ábrán pedig ugyanannak DSC termogramját. A 21. ábrán a 39 fok két θ értéknél megfigyelhető csúcs az alumínium mintatartónak tulajdonítható.

II.

19. példa: Eplerenon polimorf készítmény

L formájú eplerenont tartalmazó 25mg, 50mg, 100mg és 200mg dózisú tablettákat állítunk elő, amely készítmény összetétele a következő:

össztevő	tabletta tömeg%
Eplerenon L forma	29,41
Eplerenon H forma	nem
Laktóz-monohidrát (#310, NF)	42,00
Mikrokristályos cellulóz (NF, Avicel PH101)	18,09
Nátrium kroskarmellóz (NF, Ac-Di-Sol)	5,00
Hidroxi-propil-metil cellulóz (#2910, USP, Pharmacoat 603)	3,00
Nátrium-lauril-szulfát (NF)	1,00

össztevő	tabletta tömeg%
Talkum (USP)	1,00
Magnézium-sztearát	0,5
Összesen	100,00

20. példa: Eplerenon polimorf készítmény

100mg eplerenon dózist tartalmazó kapszulákat állítunk elő (kemény zselatin kapszula #0), amely készítmény összetétele a következő:

összetevő	mennyiség (mg)
Eplerenon L forma	90,0
Eplerenon H forma	10,0
Laktóz, hidratált, NF	231,4
Mikrokristályos cellulóz, NF	45,4
Talkum, USP	10,0
Kroszkármellóz nátrium, NF	8,0
Nátrium lauril szulfát, NF	2,0
Kolloidális szilikon dioxid, NF	2,0
Magnézium-sztearát	1,2
Kapszula teljes töltőszúly	400,0

21. példa: Eplerenon polimorf készítmény

200mg eplerenon dózist tartalmazó kapszulákat állítunk elő (kemény zselatin kapszula #0), amely készítmény összetétele a következő:

összetevő	mennyiség (mg)
Eplerenon L forma	190,0
Eplerenon H forma	10,0
Laktóz, hidratált, NF	147,8
Mikrokristályos cellulóz, NF	29,0
Talkum, USP	10,0
Kroszkármellóz nátrium, NF	8,0



összetevő	menyiség (mg)
Nátrium lauril szulfát, NF	2,0
Kolloidális szilikon dioxid, NF	2,0
Magnézium sztearát	1,2
Kapszula teljes töltő súly	400,0

22. példa: Őrölt eplerenon előállítás

Szárított metil-etil-ke-ton-szolvát nagyobb darabjait először az anyagot egy 0,84mm lyukátmérőjű Fitzmill szűrőn keresztül juttatva eltávolítottuk. A nagyobb darabokat már nem tartalmazó szilárd anyagot ezután folyékony nitrogén hűtéssel és hozzávetőlegesen 250kg/óra adagolási sebességgel működő Alpine Hosakawa csapszeges verőpálcás malom alkalmazásával megőröltük. A verőpálcás malom segítségével az eplerenont körülbelül 65-100mikronos D₉₀-es méretre őröltük.

Az alábbiakban ismertetésre kerülő kiviteli példák a jelen találmány aspektusait mutatják be és semmi esetre sem értelmezhetők a találmány oltalmi körének korlátozásaként. A megadott adatok mérésére szolgáló kísérleti eljárásokat részletesebben az alábbiakban ismertetjük. Az alábbi példákban használt szimbólumok, jelölések és egyezményes jelek megegyeznek azokkal, amelyek napjainkban a gyógyszerészeti szakirodalomban használatosak. Ha azt másképpen nem jelezzük: (i) Ezekben a kiviteli példákban előforduló összes százalékos érték a készítmény teljes mennyiségére vonatkoztatott tömegszázalékot jelent. (ii) A kapszula teljes készítmény tömege a kapszula teljes töltési tömegével azonos és nem foglalja magában az aktuálisan alkalmazott kapszula tömegét. (iii) Továbbá a bevonattal ellátott tabletták készítéséhez olyan hagyományos bevonó szereket alkalmazunk, mint az Opardy White YS-1-18027A, és a bevonat frakció tömege a bevonattal ellátott tabletta teljes tömegének körülbelül 3%-át teszi ki.

23. példa: 25mg-os azonnali hatóanyag kibocsátású tabletta

25mg dózisú azonnali hatóanyag kibocsátású tablettát állítunk elő (tabletta átmérő 7/32"), amely készítmény összetétele a következő:



8. táblázat

összetevők	tabletta tömeg%	mennyiség (mg)
Eplerenon	29,41	25,00
Laktóz monohidrát (#310, NF)	42,00	35,70
Mikrokristályos cellulóz (NF, Avicel PH101)	18,09 (7,50% intragranuláris plusz 10,59% extragranuláris)	15,38
Kroszkármellóz nátrium (NF, Ac-Di-Sol)	5,00	4,25
Hidroxi-propil metil-cellulóz (#2910, USP, Pharmacoat 603)	3,00	2,55
Nátrium lauril szulfát (NF)	1,00	0,85
Talkum (USP)	1,00	0,85
Magnézium sztearát (NF)	0,50	0,42
Összes	100	85
Opadry White YS-1-18027A	3,00	2,55

24. példa: 50mg-os azonnali hatóanyag kibocsátású tabletta

50mg dózisú azonnali hatóanyag kibocsátású tablettát állítunk elő (tabletta átmérő 9/32”), amely készítmény összetétele a következő:

9. táblázat

összetevők	tabletta tömeg%	mennyiség (mg)
Eplerenon	29,41	50,00
Laktóz monohidrát (#310, NF)	42,00	71,40



összetevők	tabletta tömeg%	mennyiség (mg)
Mikrokristályos cellulóz (NF, Avicel PH101)	18,09 (7,50% intragranuláris plusz 10,59% extragranuláris)	30,75
Kroszkármellóz nátrium (NF, Ac-Di-Sol)	5,00	8,50
Hidroxi-propil metil-cellulóz (#2910, USP, Pharmacoat 603)	3,00	5,10
Nátrium-lauril-szulfát (NF)	1,00	1,70
Talkum (USP)	1,00	1,70
Magnézium-sztearát (INF)	0,50	0,85
Összes	100	170
Opadry White YS-1-18027A	3,00	5,10

25. példa: 100mg-os azonnali hatóanyag kibocsátású tabletták

100mg dózisú azonnali hatóanyag kibocsátású tablettát állítunk elő (tabletta átmérő 12/32”), amely készítmény összetétele a következő:

9A táblázat

összetevők	tabletta tömeg%	mennyiség (mg)
Eplerenon	29,41	100,00
Laktóz-monohidrát (#310, NF)	42,00	142,80
Mikrokristályos cellulóz (NF, Avicel PH101)	18,09 (7,50% intragranuláris plusz 10,59% extragranuláris)	61,50
Kroszkármellóz nátrium	5,00	17,00

összetevők	tabletta tömeg%	mennyiség (mg)
(NF, Ac-Di-Sol)		
Hidroxi-propil-metilcellulóz	3,00	10,20
(#2910, USP, Pharmacoat 603)		
Nátrium-lauril-szulfát	1,00	3,40
(NF)		
Talkum	1,00	3,40
(USP)		
Magnézium-sztearát	0,50	1,70
(INF)		
összes	100	340
Opadry White YS-1-18027A	3,00	10,20

26. példa: 10mg-os azonnali hatóanyag kibocsátású kapszula

10mg dózisú azonnali hatóanyag kibocsátású kapszulát állítunk elő, amely készítmény összetétele a következő:

10. táblázat

összetevők	mennyiség (mg)	előállított adagban a mennyiség (kg)
Eplerenon	10,0	1,00
Laktóz, hidratált NF	306,8	30,68
Mikrokristályos cellulóz, NF	60,0	6,00
Talkum, USP	10,0	1,00
Kroszkármellóz nátrium NF	8,0	0,80
Nátrium lauril szulfát NF	2,0	0,20
Kolloidális szilikon dioxid, NF	2,0	0,20
Magnézium-ztearát	1,2	0,12
Kapszula teljes töltőszúly	400,0	40,00

összetevők	mennyiség (mg)	előállított adagban a mennyiség (kg)
Kemény zselatin kapszula #0 méret, Opaque White	1 kapszula	100,00 kapszula

27. példa: 25mg-os azonnali hatóanyag kibocsátású kapszula

25mg dózisú azonnali hatóanyag kibocsátású kapszulát állítunk elő, amely készítmény összetétele a következő:

11. táblázat

összetevők	mennyiség (mg)	előállított adagban a mennyiség (kg)
Eplerenon	25,0	2,50
Laktóz, hidratált NF	294,1	29,41
Mikrokristályos cellulóz, NF	57,7	5,77
Talkum, USP	10,0	1,00
Kroszkármellóz nátrium NF	8,0	0,80
Nátrium lauril szulfát NF	2,0	0,20
Kolloidális szilikon dioxid, NF	2,0	0,20
Magnézium sztearát	1,2	0,12
Kapszula teljes töltőszűly	400,0	40,00
Kemény zselatin kapszula #0 méret, fehér ..	1 kapszula	100,00 kapszula

28. példa: 50mg-os azonnali hatóanyag kibocsátású kapszula

25mg dózisú azonnali hatóanyag kibocsátású kapszulát állítunk elő, amely készítmény összetétele a következő:

12. táblázat

összetevők	mennyiség (mg)	előállított adagban a mennyiség (kg)
Eplerenon	50,0	5,0

összetevők	mennyiség (mg)	előállított adagban a mennyiség (kg)
Laktóz, hidratált NF	273,2	27,32
Mikrokristályos cellulóz, NF	53,6	5,36
Talkum, USP	10,0	1,00
Kroszkármellóz nátrium NF	8,0	0,80
Nátrium lauril szulfát NF	2,0	0,20
Kolloidális szilikon dioxid, NF	2,0	0,20
Magnézium sztearát	1,2	0,12
Kapszula teljes töltőssúly	400,0	40,00
Kemény zselatin kapszula	1 kapszula	100,00 kapszula
#0 méret, Opaque White		

29. példa: 100mg-os azonnali hatóanyag kibocsátású kapszula

100mg dózisú azonnali hatóanyag kibocsátású kapszulát állítunk elő, amely készítmény összetétele a következő:

13. táblázat

összetevők	mennyiség (mg)	előállított adagban a mennyiség (kg)
Eplerenon	100,0	10,00
Laktóz, hidratált NF	231,4	23,14
Mikrokristályos cellulóz, NF	45,4	4,54
Talkum, USP	10,0	1,00
Kroszkármellóz nátrium NF	8,0	0,80
Nátrium lauril szulfát NF	2,0	0,20
Kolloidális szilikon dioxid, NF	2,0	0,20
Magnézium sztearát	1,2	0,12
Kapszula teljes töltőssúly	400,0	40,00
Kemény zselatin kapszula	1 kapszula	100,00 kapszula
#0 méret, Opaque White		

30. példa: 200mg-os azonnali hatóanyag kibocsátású kapszula

200mg dózisú azonnali hatóanyag kibocsátású kapszulát állítunk elő, amely készítmény összetétele a következő:

14. táblázat

összetevők	mennyiség (mg)	előállított adagban a mennyiség (kg)
Eplerenon	200,0	20,00
Laktóz, hidratált NF	147,8	14,78
Mikrokristályos cellulóz, NF	29,0	2,90
Talkum, USP	10,0	1,00
Kroszkármellóz nátrium NF	8,0	0,80
Nátrium lauril szulfát NF	2,0	0,20
Kolloidális szilikon dioxid, NF	2,0	0,20
Magnézium sztearát	1,2	0,12
Kapszula teljes töltőszűly	400,0	40,00
Kemény zselatin lapszula	1 kapszula	100,00 kapszula
#0 méret, Opaque White		

I. Biológiai hatásvizsgálat

Az ACE inhibitor eplerenon és furosemid kombinált kezelés hatását az alábbiakban ismertetetésre kerülő klinikai vizsgálatokat követve tanulmányoztuk.

ANYAGOK ÉS ELJÁRÁSOK

Vizsgálati terv

Randomizált, kettős vak, multicentrikus, párhuzamos placebo és gyógyszer hatóanyag kontrollcsoport vizsgálat az eplerenon négy különböző napi dózisának hatásvizsgálatára placebo kontroll csoporttal összehasonlítva. A naponta egyszer



beadott 25mg spironolakton dózis aktív kontrollként szolgált. A kettős vak kezelés időtartama 12 hét volt. A vizsgálat menetét a 23. ábra diagrammján mutatjuk be.

A vizsgált népesség

A vizsgált alanyok besorolása / nyilvántartásba vétele

Összesen 321 alany vett részt random eloszlást követve a kettős vak kezelésben. Ez a mintaméret mindkét oldalon 5%-os szignifikancia szintnél 90%-os hatást biztosít a vizelet aldoszteron tartalmában 7 nmól/nap átlagos különbséget detektálva.

A vizsgálat körébe bevont személyekkel szemben támasztott követelmények

A kijelölt betegek közül azok kerültek be a vizsgálati alanyok közé, akik megfeleltek az alábbi kritériumoknak:

1. A beteg 18 éves vagy annál idősebb férfi vagy nő volt. A nő betegekre a menstruáció elmaradása volt jellemző (post-menopausa korába ért nők), a nőknél hatékony gátló típusú fogamzásgátlást alkalmaztak vagy sebészetileg sterilek voltak.
2. A beteg az alábbi összes szívbetegséget bizonyító tünettel rendelkezett: 1) kilökődési frakció $\leq 40\%$ (kontrasztanyaggal végzett ventrikulográfiái, radioizotópos vizsgálat vagy echokardiográfia alapján) a vizsgálat tárgyát képező gyógyszer adagolás szerinti első dózist megelőző hat hónapon belül; 2) a kórtörténet alapján a NYHA funkcionális osztályozás szerint a beteg a III vagy IV csoportba tartozott a vizsgálat körébe történő bevonását megelőző hat hónapon belül; 3) a beteg NYHA funkcionális osztályozása a vizsgálat körébe történő bevonásakor II-IV.
3. A beteg a vizsgálat körébe történő bevonásakor a következő kezelést kapta, amely tovább folytatódott: a) kacsra ható diuretikum, amely esetében a dózis változatlan maradt a vizsgálat tárgyát képező gyógyszer adagolás szerinti első dózis beadását megelőző két héten keresztül; valamint b) ACE gátló, amely esetében a dózis



változatlan maradt a vizsgálat tárgyát képező gyógyszer adagolás szerinti első dózis beadását megelőző egy hónapon keresztül.

4. Ha a beteg digitáliszt szedett, amely kezelés a beteg vizsgálat körébe történő bevonását megelőzően legalább három hónapon belül kezdődött és a dózis változatlan maradt a vizsgálat tárgyát képező gyógyszer adagolás szerinti első dózis beadását megelőző egy hónapon keresztül.
5. A beteg szérum kálium szintje <5 mEq/l volt.
6. A beteg nyugalmi szisztolés vérnyomás értéke ≥ 90 Hgmm.
7. A diagnosztikai eljárások megkezdése és a vizsgálat tárgyát képező gyógyszer adagolás során az első kísérleti dózis beadását megelőzően a betegek tanúk előtt írásban adták beleegyezésüket.

A vizsgálat köréből való kizárás kritériumai

A jelöltek közül nem kerültek a vizsgált alanyok közé, akik az alábbi kritériumokat kielégítették:

1. Fogamzóképes korban lévő, fogamzásgátlást nem alkalmazó vagy szájon keresztül szedett vagy depot (hormonális) fogamzásgátlást alkalmazó nők.
2. A beteg bármilyen heveny, életét veszélyeztető betegségben (ideértve a beteget, aki beültetett automata kardioverterrel/defibrillátorral rendelkezett) vagy elsődleges májbántalomban szenvedett.
3. Szívátültetésen átesett betegek vagy akik szívátültetésre vártak.

4. A beteg hemodinamikailag egyértelmű billentyű bántalomban szenvedett. A sebészetileg korrigált, műtéten átesett szívbillentyűvel rendelkező betegek viszont részt vehettek.
5. A beteg szívizom infarktuson, illetve szív koszorúér plasztikán vagy bypass műtéten esett át a vizsgálat tárgyát képező gyógyszer adagolás szerinti első dózis beadását megelőző három hónapon belül.
6. A betegnek instabil anginája volt.
7. A beteg szisztolés vérnyomás értéke $>160\text{†Hgmm}$ vagy a diasztolés vérnyomás értéke $>95\text{†Hgmm}$ volt.
8. A betegnek veseállomány betegsége volt (amelyre $>180\text{pmól/l}$ vagy $>2.0\text{mg/dl}$ szérum kreatinin koncentráció jellemző).
9. A beteg $>200\text{†mg/l}$ vércukor értékkel rendelkező, nem beállított cukorbeteg volt, inzulin függő cukorbeteg volt vagy bármely egyéb nem kontrollált endokrin bántalomban szenvedett.
10. Az alany bármely rosszindulatú betegségben szenvedett vagy a kórtörténetében szerepelt rosszindulatú betegség. (Amikor annak kórtörténetében sebészetileg eltávolított bazál sejtes karcinóma szerepelt a beteg bekerülhetett. Ha a beteg kórtörténetében egyéb rosszindulatú daganat előfordult, amelyet sebészetileg eltávolítottak vagy egyéb módszerrel kezeltek és az elmúlt öt évben kiújulását nem bizonyították, ugyancsak bevonható volt.)
11. A beteg májfunkciós enzim értékei (SGOT, SGPT, GTT) a normál értékek felső határai 1,5 szeresénél nagyobbak voltak.

12. A beteg hematológiai vagy biokémiai laboratóriumi értékeiben egyéb klinikailag szignifikáns eltérések mutatkoztak.
13. A beteg kiegészítő kálium kezelést vagy antiarrhythmias (kivéve az amiodaron-t) kezelést kapott. A gyógyszerek adagolását legalább 5 felezési idővel az alapértékeket rögzítő vizit előtt, a kiegészítő kálium kezelést pedig legalább 48 órával előtte leállították.
14. A beteg kálium megtakarító diuretikumot/vízajtót kapott a vizsgálat tárgyát képező gyógyszer adagolás szerinti első dózis beadását megelőző egy hónapon belül.
15. A beteg a vizsgálatba történő bevonása idején a következők közül rendszeresen valamelyik szert kapta: a) nem szteroid típusú gyulladásgátló szerek (ideértve a >300mg/nap aszpirint), b) szteroidok, c) dopamin agonisták vagy antagonisták, d) heparin vagy e) inzulin.
16. A vizsgálat tárgyát képező gyógyszer adagolás szerinti első dózis beadását megelőzően 30 napon belül a betegnek beadásra került a vizsgálat tárgyát képező bármely gyógyszerhatóanyag vagy a vizsgálat ideje alatt a vizsgálat tárgyát képező gyógyszeradagolás mellett egyéb, a vizsgálat tárgyát képező gyógyszer szedése volt számára előírva.
17. A beteg eplerenon, spironolakton vagy azokkal rokon vegyületekkel szembeni túlérzékenysége ismert volt.
18. A beteg korábban már részt vett ebben a vizsgálatban.

Randomizálási eljárások

A kijelölt betegek a besorolás sorrendjében 12 hetes dózis adagolási rendszer szerint egyszer 25mg/nap eplerenont, 25mg BID-et, egyszer 50mg/nap, egyszer

100mg/nap, egyszer 25mg/nap spironolaktont vagy placebo-t kaptak a vizsgálat megkezdése előtt a Searle-nél elkészített számítógép által generált randomizált ütemterv szerint. Minden csoport esetében a randomizáció 1 : 1 volt. Az alapértékek felvételét célzó vizit során a betegeket a vizsgálatához megszámoltuk.

A klinikai betegellátás leírása

A vizsgálat tárgyár képező gyógyszer adagolás programját a Searle készítette el és a következőkből állt:

- 25mg, 50mg, 100mg vagy 200mg dózisú eplerenon tartalmú kapszulák, melyek mindegyike külső megjelenését tekintve azonos volt.
- Placebo kapszulák, melyek külső megjelenésüket tekintve azonosak voltak az eplerenon kapszulákhoz.
- 25mg dózisú spironolakton tartalmú tabletták.
- Placebo tabletták, melyek külső megjelenésüket tekintve azonosak voltak a spironolakton tablettákkal.

Az új vizsgálat tárgyát képező gyógyszerhez az alapvonal értékek felvételekor, a 2, 4 és 8 hetes vizitek alkalmával rendeltük el és osztottuk ki a gyógyszereket.

A gyógyszer beadása

A vizsgálat szerinti gyógyszerhez nem volt étkezési időkhöz kötve. A reggeli dózist a betegek felkeléskor reggel 6.00 és reggel 10.00 óra között vették be. Az esti dózist 12 órával azt követően kapták.

A teljes adagolási időszak alatt a betegeknek előírtuk, hogy reggel felkeléskor egy kapszulát az 1-es számú tartóból, egy másik tablettát pedig a 2-es számú tartóból vegyenek ki, majd 12 órával később este a 3-as tartóból vegyenek ki egy kapszulát. Ha a beteg elmulasztotta a dózist bevenni, a beteg nem kapott dupla dózist a következő napon. Azonban az elmulasztott dózist be lehetett venni a nap vége előtt, ha legalább nyolc órás intervallum maradt a két napi dózis beadása között. Csak két dózist, egyet reggel és egyet este vettek be egy nap. A betegeket igyekeztük arra ösztönözni, hogy a

vizsgálat tárgyát képező gyógyszereket minden nap ugyanabban az időpontban vegyék be.

VIZSGÁLATI TERV

Előkezelési időszak

Szűrővizsgálat

A vizsgálathoz kapcsolódó bármely eljárás megkezdése előtt a betegektől írásbeli beleegyezést kértünk.

A kórtörténeti leírást két hétnél nem hosszabb idővel a kettős vak kezelés megkezdése előtt készítettük el. A kórtörténet magában foglalt olyan specifikus kérdéseket, amelyek lehetővé tették kiindulásként a szóban forgó CHF szindrómához vezető szívbetegség beazonosítását és a vizsgálatba történő bevonás előtt a CHF fennállása időtartamának és klinikai lefolyásának megállapítását.

Az előkezelés ideje alatt fizikai vizsgálatokat is végeztünk.

Test tömeg és életfontosságú jellemzők, ideérve a nyugalmi szív frekvenciát és a sphygmomanométerrel mért vérnyomás értéket.

A vizsgálat megkezdése előtt a kilökési frakció (EF) hat hónapon keresztül történt mérése volt elfogadható. Ha az EF hat hónapon belül mért értéke nem volt hozzáférhető, igazolnunk kellett, hogy $EF \leq 40\%$.

Megállapítottuk, hogy a betegség mely NYHA Funkcionális Osztályba tartozik.

A vérnyomás, a szív sebesség és a testhőmérséklet méréseket követően mindig végeztünk (12 elvezetéses) EKG vizsgálatot.

Az eredményeket áttekintettük a vizsgálatban történő részvétel és a vizsgálatból való kizárás feltételei szempontjából és minden egyes paciens esetében mérlegeltük, hogy potenciálisan megengedhető-e az alany részvétele a vizsgálatban.

Klinikai laboratóriumi vizsgálatok

Gyors klinikai laboratóriumi vizsgálatokat hajtottunk végre (vér és vizelet) az alábbi elemzéseket végezve el:

Hematológia

WBC differenciálva vérlemezke szám

RBC Hematokrit

Hemoglobin

Biokémia

nátrium Teljes Bilirubin/direkt és indirekt

kálium húgysav

klorid glükóz

kalcium alkális foszfát

magnézium glutamil-transzferáz (GGT)

foszfát (szervetlen) SGOT (AST)

karbamid (BUN) SGPT (ALT)

kreatinin LDH

összfehérje kreatinin-kináz (CK)

albumin koleszterin

trigliceridek

Vizeletvizsgálat

pH glükóz

fajsúly ketonok

fehérje vér

Eljárások és megfigyelésekNYHA funkcionális osztályozás

A betegek aktuális NYHA funkcionális osztályozását végig a vizsgálat során kiválasztott viziteknél határoztuk meg. A beteg funkcionális osztályának megállapításakor az alábbi lehetőségeket használtuk:

I Osztály: Szokásos fizikai tevékenység mellett nincsenek tünetek.

II Osztály: Szokásos fizikai tevékenység mellett tünetek jelentkeznek, de nyugalmi állapotban nem.

III Osztály: Szokásos fizikai aktivitás mértékénél kisebb terhelés mellett jelentkeznek a tünetek, de nyugalmi állapotban nem.

IV Osztály: A tünetek nyugalmi állapotban jelentkeznek.

Nátrium retenció pontozása

Minden beteg esetében pontozásos rendszert alkalmaztunk az aktuális nátrium visszatartás jellemzésére. A pontozás rendszerét az alábbi 15. táblázatban mutatjuk be.

15. táblázat

Nátrium retenció pontozási rendszer

Paraméter	fokozat	értékelés
zörejek	0	hiányzik
	1	a tüdő alsó egyharmada
	2	a tüdő alsó kétharmada
	3	az egész tüdőben
		folyadék
perifériás ödéma	0	hiányzik
	1	nyomokban
	2	bokára korlátozódott
	3	nem korlátozódott a bokákra
	4	végtag vizenyő
tömeg változás	-1	csökkent
	0	változatlan
	1	nőtt
máj megnagyobbodás	0	hiányzik
	1	fennáll
S3	0	hiányzik
	1	fennáll

Paraméter	fokozat	értékelés
nyomás növekedése a véna	0	hiányzik
jugularisban	1	fennáll

Az összes paraméter pont értékeinek összege adta a beteg nátrium retenciós pontszámát. A lehetséges pontszám tartomány -1 és 11 közötti számérték.

Vizeletminták gyűjtése

24 órás vizeletgyűjtést kezdtünk két nappal a vizsgálat 0. napját megelőzően, valamint a 12. heti és a 16. heti vizitek előtt. A vizelet térfogatot és a gyűjtés időtartamát mértük és a vizeletmintákat az alábbiakra nézve elemeztük:

1. nátrium
2. kálium
3. aldosteron

24 órás nátrium kiválasztási sebességet és ezt követően nátrium/kálium arányt határoztunk meg.

Plazma renin, kamrai natriuretikus fehérje (ANP) és agyi natriuretikus fehérje (BNP)

A vérmintákat reggel egy éjszakai mély alvást követően, de bármely gyógyszer beadása előtt vettük le. A beteg a vérvétel előtt 30 percig a hátán feküdt. A vérmintákat az aktív és összes renin, az N-végződésű ANP és BNP szintek meghatározása céljából analizáltuk.

Egyidejű gyógyszerelés

A kezelés időtartama alatt, ha az lehetséges volt, bármely más a jelen vizsgálat által megkívánt gyógyszerektől eltérő egyéb gyógyszer alkalmazását elkerültük. Kifejezetten kizártuk az alábbi gyógyszerek alkalmazását:

1. Kálium megtakarító diuretikumok (például spironolakton, triamteren).
2. Nem szteroid típusú gyulladásgátló szerek (ideértve a 300 mg/nap. fölöslegben történő krónikus aszpirin bevitelt)
3. Szteroidok

4. Antiarrhythmias szerek (az amioderon kivételével)
5. Dopamin agonisták vagy antagonisták
6. Heparin
7. Inszulin

A kálium kiegészítőket már az induláskor kizártuk, de felhasználhatók voltak a vizsgálatot végző szakemberek megfontolása alapján a vizsgálat során életmentő terápiaként, különösen $<3,5 \text{ mmol/l}$ -es hypokalemia esetén. Digitalis, nitrátok, kalcium és béta blokkolók elfogadható kísérő gyógyszerkezeltések voltak. Amennyiben azt szükségesnek ítéltük megengedhetők voltak változtatások a folyamatban lévő ACE inhibitor, kacsra ható vizelethajtó vagy digitalis kezelésben. Ha a vérnyomás esés a gyógyszerkezelés kiigazítását követelte meg, ajánlatosnak tartottuk először a vizelethajtó vagy másodjára az ACE inhibitor mennyiségének a csökkentését anélkül, hogy a vizsgálat tárgyát képező gyógyszeres kezelés dózisdagolási rendszerét megszakítanánk.

AZ EREDMÉNYEK ÉRTÉKELÉSE

A vizsgálatban résztvevők

Az összes olyan beteg, aki a vizsgálat tárgyát képező gyógyszernek legalább egy dózisát beszedte bekerült a kezelni kívánt csoportba. Azok a randomizált betegek alkottak értékelhető csoport, akik az alábbi összes feltételnek megfeleltek:

1. A vizsgálatba történő bevonás idején A beteg a következő összes szívbetegséget bizonyító tünettel rendelkezett, ezek definíció szerint:
 - a) A kilökési frakció (EF) $\geq 40\%$ (kontrasztanyaggal végzett ventrikulográfiái, radioizotópos vizsgálat vagy echokardiográfia alapján) a vizsgálat tárgyát képező gyógyszer adagolás szerinti első dózist megelőző hat hónapon belül;
 - b) kórtörténet alapján a beteg NYHA funkcionális osztályozása III vagy IV a vizsgálat körébe történő bevonását megelőző hat hónapon belül;
 - c) a beteg NYHA funkcionális osztályozása a vizsgálat körébe történő bevonásakor II-IV.

2. A beteg ACE gátlót és kacsra ható diuretikumot kapott, amely adása tovább folytatódott, ezek dózisa változatlanok maradtak a vizsgálat tárgyát képező gyógyszer adagolás szerinti első dózis beadását követő egy hónapon keresztül. Ha a beteg a vizsgálat körébe történő bevonásakor digitáliszt szedett, a kezelésnek a beteg vizsgálat körébe történő bevonását megelőzően legalább három hónappal el kellett kezdődnie és a dózis változatlan maradt a vizsgálat tárgyát képező gyógyszer adagolás szerinti első dózis beadását megelőző egy hónapon keresztül.
3. A beteg esetében nem fordult elő:
 - a. Hemodinamikailag számottevő és korrigálatlan billentyű bántalom a vizsgálatba történő belépésekor.
 - b. A vizsgálat tárgyát képező gyógyszer adagolás szerinti első dózis beadását megelőző három hónapon belül szívizom infarktus.
 - c. Instabil angina a vizsgálat körébe történő bevonáskor.
4. A beteg nem kapott kálium megtakarító vizelethajtót sem a vizsgálat során, sem vizsgálat tárgyát képező gyógyszer adagolás szerinti első dózis beadását megelőző egy hónapon belül.
5. A beteg sem a vizsgálatba történő bevonása idején, sem az adott időintervallumban nem kapta az alábbiakban felsorolt hatóanyagok egyikét sem:
 - a) krónikusan alkalmazott nem szteroid típusú gyulladásgátló szerek (ideértve a >300mg/nap dózisú krónikus aszpirin szedését). A krónikus fogalom ebben az esetben hosszabb időtartamot jelent, mint három egymást követő nap.
 - b) szteroidok,
 - c) dopamin agonisták vagy antagonisták,
 - d) inzulin,
 - e) heparin,
 - f) anti-arrhythmias szerek (az amiodaron kivételével).
6. A vizsgálat tárgyát képező gyógyszeradagolás szerinti első dózis beadását megelőző 14 napon belül előzetes szívállapot felmérésen esett át.
7. A számításba vett időintervallum esetében vizsgálat tárgyát képező gyógyszer adagolás előírt dózisainak legalább 80%-át beszedte.



Hatékonyság vizsgálat

A jelen vizsgálatban a klinikai hatékonyság mértékét a NYHA funkcionális osztályozások, a nátrium retenció alapértékei és a 12 hetes kezelést követően kapott értékek mutatják. A kezelés alatt álló csoportokat összevetjük a javuló, a változatlan állapotú vagy a rosszabbodást mutató betegek számával minden egyes paramétere tekintetében összehasonlítva az alapértékeket a 12. héten kapott eredményekkel. Az NYHA funkcionális klasszifikáció esetében a szív állapotának javulását a beteg legalább egy funkcionális osztállyal való hátrébb sorolásával definiáljuk, a rosszabbodást pedig a beteg legalább egy funkciós csoporttal előbbre sorolásával határozzuk meg. Hasonlóképpen a javulás (rosszabbodás) a nátrium retenció pontozása során a kumulált pontszámban bekövetkező csökkenésként (növekedésként) jelenik meg. Minden egyes változó esetében a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) központilag rétegzett tesztelési módot alkalmazzuk a kezelt csoportok közötti különbségek meghatározására. Emellett rétegzett CMH tesztekkel használunk fel az egyes hatóanyag kezelések placebo kezelésekkel, valamint az egyes eplerenon dózisok spironolaktonnal való összehasonlítására.

Kruskall-Wallis teszteket alkalmaztunk annak vizsgálatára, hogy a kezelt csoportok esetében a (vérnyomás, szív frekvencia és tömeg), nátrium kiválasztási sebesség vizeletben, vizelet nátrium/kálium arány, 24 órás vizelet aldoszteron, plazma ANP, BNP, plazma renin és szérum magnézium értékekben az egyes viziteknél az alapértékekhez képest milyen változások következtek be. A dózis választ Spearman féle rangsor korrelációs módszer alkalmazásával vizsgáltuk. Minden egyes hatóanyaggal való kezelést összehasonlítottuk a placebo kontrollal és minden eplerenon dózist összevetettünk spironolaktonnal Wilcoxon féle rangsor összegző tesztekkel.

EREDMÉNYEK

A vizsgálatban résztvevő betegek körének kijelölése

321 stabil II - IV funkcionális NYHA osztályba szívbetegségben szenvedő beteget gyűjtöttünk össze.

A betegek jellemzői

A betegek demográfiai adatait, kiindulási értékeket adó életfontosságú jellemzőiket és szív státuszait a mellékelt 24. ábrán foglaltuk össze.

A betegek átlagos életkora 61 év volt és hozzávetőlegesen 80%-uk volt férfi. A kiindulási állapotukat tekintve körülbelül a betegek 97%-a a NYHA rendszer szerint a II - III funkcionális osztályba tartozott. Ami a nátrium retenciós pontszámot illeti, a 12 hetes kezelést követően nem tapasztaltunk statisztikusan lényeges változást egyik csoport esetében sem. A 12 hetes kezelést követően nem volt statisztikusan lényeges változás egyik csoport esetében sem a NYHA osztályozásban.

A betegek kezelése

A betegek vizsgálat során történt egyidejű gyógyszerelését a mellékelt 25. ábrán mutatjuk be. A betegek 75%-a captopril, enalapril vagy lizinopril kapott. A fennmaradó 25% különféle egyéb ACE inhibitort kapott. A betegek 85%-a kacsra ható vizelethajtóként furasemidet kapott. A betegek 55%-a kapott digitáliszt.

Az életfontosságú jellemzőkben bekövetkező változások

A 12 hetes vizsgálatot követően egyik csoportban sem tapasztaltunk lényeges változásokat a test tömegben vagy a vérnyomás értékekben (lásd erre vonatkozóan a mellékelt 26. ábrát).

Vizelet aldosteron (lásd mellékelt 27. ábra)

Meghatároztuk a vizelet aldosteron tartalmának kiindulási és a 12 hetes kezelést követően mérhető értékeit. A vizeletbe kiválasztott aldosteron az

alapértékekhez képest átlagosan növekedett minden kezelt csoport esetében, bár a 25mg eplerenon QD mellett kapott értékek nem érik el a statisztikai szignifikancia szintet ($p>0,25$). Nagyobb növekedés volt megfigyelhető az 50mg-os és 100mg-os eplerenon dózisoknál.

Plazma renin szintre gyakorolt hatás (mellékelt 28. ábra)

A plazma renin aktivitás (PRA) mind az eplerenon, mind pedig a spironolakton terápia esetében lényegesen megemelkedett. A PRA növekedés korrelált a megnövekedett aldoszteron kiválasztással jelezve a renin-angiotenzin, aldoszteron rendszer gyógyszeres kezelésre adott válaszként bekövetkező aktiválását.

N-végződésű kamrai natriuretikus fehérje (ANP) és agyi natriuretikus fehérje (BNP) (lásd mellékelt 29. és 30. ábrák)

12 hetes kezelést követően egyik csoport sem mutatott lényeges ANP szint csökkenést.

A BNP érték csökkenés sokkal jelentősebb volt a 25mg-os és 100mg-os eplerenon kezelés esetében (lásd 29. ábrát). A magas BNP alapértékekkel rendelkező betegek esetében a csökkenés még nagyobb volt (lásd 30. ábra). Az ANP és a BNP ellenszabályozó hormonok, amelyek a szívbetegségek esetében szabályozatlanok ily módon ellene hatva az egyéb hormonok által kiváltott érösszehúzódnak és a folyadék retenciónak. A vér ANP és BNP szintjei alapján a szívbetegség megjósolható. A kamrában szintetizálódó BNP érzékenyebb, mint az ANP a bal kamrában kilökődő frakció csökkenés előrejelzése, így a szívbetegség mérése szempontjából. A BNP szintek lényeges csökkenése látható az eplerenonnal kezelt csoportokban, ami azt jelzi, hogy 25mg/nap eplerenon, ACE inhibitorral és kacsra ható vizelethajtóval együtt alkalmazva lényeges jobbulást eredményezhet a szívbetegségben szenvedő betegek állapotában.



Tesztoszteron

A férfiak esetében a spironolaktonnal kezelt csoportnál a tesztoszteron szintek számottevően megemelkedtek az eplerenonnal kezelt betegekhez képest. Ez az eredmény a spironolakton a tesztoszteron receptorhoz való addicionális kapcsolódását tükrözi, amely megnövelheti az olyan nem várt mellékhatások előfordulását, mint a prosztata méret csökkenés, a nemi vágy elvesztése és a gynecomastia. Az eplerenon kezelés esetén tapasztalható tesztoszteron szintekre gyakorolt hatás hiánya jelzi, hogy az eplerenon nem avatkozik a fenti folyamatokba és nem gátolja a tesztoszteron receptorokhoz kapcsolódását és az eplerenon használata nem jár az ezzel összefüggő nem kívánt mellékhatásokkal.

Szérum kálium

A 12 hetes kezelést követően egyik csoport esetében sem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a szérum kálium szintekben.

Minden egyes alkalmazási példánál laktóz-monohidrátot használtunk fel, amelyet a Formost Farms, Baraboo, Wisconsin cég gyárt és a kereskedelmi forgalomban hozzáférhető. Az Avicel márkanévű mikrokristályos cellulózt és az Ac-Di-Sol márkanévű kroszkarmellóz-nátriumot használtunk fel minden egyes alkalmazási példa esetében. Mindkét vegyület típust az FMC Corporation, Chicago, Illinois gyártja és hozza forgalomba. A Pharmacoat 603 márkanévű hidroxipropil-metilcellulózt használtunk fel minden egyes alkalmazási példánál. Ez a Shin-Etsu Chemical Co. Ltd. által előállított vegyület a kereskedelmi forgalomban kapható. Az egyes alkalmazási példákban felhasznált nátrium-lauril-szulfátot a Henkel Corporation, Cincinnati, Ohio hozza forgalomba. Az egyes alkalmazási példákban felhasznált talkumot a Cyprus Foote Mineral Co., Kings Mountain, North Carolina cég, illetve a Luzenac America, Inc, Englewood, Colorado vég állítja elő és hozza kereskedelmi forgalomba. A minden egyes alkalmazási példánál használt magnézium-sztearátot a Mallinckrodt Inc., St. Louis, Missouri gyártja és hozza kereskedelmi forgalomba. Az alkalmazási példákban ismertetett tabletták bevonására alkalmas Colorcon, West Point,



Pennsylvania cég által gyártott és forgalmazott Opadry White YS-1-18027A anyagot használtuk fel a bevonatképzésre.

Jóllehet a jelen találmányt sajátos megvalósítási módok megadásával ismertetjük, ezek a megvalósítási módok semmi esetre sem értelmezhetők a találmány oltalmi körének korlátozásaiként.

II. Biológiai hatásvizsgálat

ANYAGOK ÉS ELJÁRÁSOK

Vizsgálati terv és eljárások

Ezt a multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo kontrollt alkalmazó két ágon, párhuzamos csoportokban zajló vizsgálatot addig folytatjuk, amíg 1012 haláleset nem következik be, amely a becslések szerint körülbelül 6200 randomizált beteg bevonását és állapotának nyomon követését igényli átlagosan körülbelül 2,5 évig. Lásd erre vonatkozóan a mellékelt 31. ábrát.

A vizsgálat körébe való bevonás céljából a rendelőben történt állapot felmérést és feltételezett hibás szív működésű AMI diagnózis megállapítását követően bármikor kijelölhetők az arra alkalmas betegek. Az AIRE (= acute infarction ramipril efficacy) vizsgálatot lefolytatók nevében szerint (Hall AS, WinterC, Bogle SM, Mackintosh AF, Murray GD, Ball SG által; az AIRE ésszerűsített, terv szerint zajló, szervezeti keretek között zajló és a kimenetelt pontosan definiáló vizsgálat; J. Cardiovasc Pharmacol 1991; 18 (Suppl 2): S105-S109) a vizsgálatban való részvételre alkalmas betegeknek rendelkezniük kellett:

AMI esemény index-szel, amely a következők szerint van dokumentálva:

- a normálistól eltérő szív enzim értékek (kreatin foszfokináz [CPK] > 2x a normál érték felső határa [ULN= upper limit of normal] és/vagy CPK-MB [CPK MB izozyme sáv szélesség] > 10% összes CPK); valamint
- a kifejlődő MI elektrokardiogramm (EKG) diagnosztikája (azaz progresszív változások az ST szegmensben és az AMI-val összeférő T hullám patológiás Q hullámok jelenlétében vagy anélkül)

- LV működési zavara, echocardiogram által dokumentálva, amely szerint az LV kilökődési frakció (LVEF) $\leq 40\%$ és az AMI indexet követően és a randomizációt megelőzően radioizotópos angiográfia vagy LV angiográfia módszereivel megállapítva.

- Az alábbiak közül legalább egy dokumentummal alátámasztott HF:

tüdő ödéma (kétoldali köhögést követő hallgatósági zörejek legalább a tüdő mezők felső harmadára kiterjedően szignifikáns krónikus tüdőbetegség nélkül); vagy

a mellkas röntgen a tüdőben vénás pangást mutat interstitialis vagy alveolaris ödémával; vagy

a harmadik szív hang (S_3) hallgatósági lelete persistáló tachycardiával (>100 pulzusszám percenként)

A betegek standard kezelést kapnak, amely magában foglalhatja ACE-I, vizelethajtók és béta blokkolók alkalmazását, emellett a betegek kaphatnak véralvadásgátlókat és trombocita aggregációt gátló szereket, továbbá részesülhetnek trombolitikus (vérrögöt oldani képes) és sürgősségi érplasztika kezelésben.

A vizsgálat körébe való bevonás céljából a rendelőben történt állapot felmérést és feltételezett hibás szív működésű AMI diagnózis megállapítását követően bármikor azonosíthatók az arra alkalmas betegek. A vizsgálat céljára alkalmasnak ítélt betegeket post-AMI 3 nap (>48 óra) és 10 nap között randomizáljuk, ha azok klinikai állapota stabil, például nem tapasztalható náluk érműködést fokozó vagy a szívizom összehúzódására irányuló hatás, nincs intraaortális ballon pumpájuk (IABP = intra-aortic ballon pump), nem alacsony a vérnyomásuk ($SBP < 90$ Hgmm) vagy nincs ismétlődő mellkasi fájdalmuk, amely nagy valószínűséggel akut koszorúér arteriográfiát tesz szükségessé. A beültetett szív defibrillátorral rendelkező betegeket kizártuk. A randomizálásra előnyösen a kórházi elbocsátást megelőzően kerül sor.

A betegeket oly módon randomizáljuk, hogy 25mg QD (naponta egyszer) eplerenont vagy placebo-t kapnak. A negyedik héten a vizsgálat gyógyszer dózisát 50mg QD (két tabletta) emeljük fel, ha a szérum kálium $<5,0$ mEq/l. Ha bármikor a vizsgálat során a szérum kálium $>5,5$ mEq/l, de $>6,0$ mEq/l, a vizsgált gyógyszer dózisát lecsökkentjük a következő alsó dózis szintre, azaz az 50mg QD-t 50mg QD

(egy tabletta), a 25mg QD-t 25mg QOD-re (minden második nap) vagy a 25mg QOD-t ideiglenesen visszatartottra (lásd a részletes adagolási utasításokat a *Study Drug Administration*-ban). Ha bármikor a vizsgálat során a szérumban kálium $\geq 6,0$ mEq/l, a vizsgálat szerinti gyógyszerkezelést ideiglenesen visszatartjuk és 25 mg QOD mennyiséggel kezdhetjük újra, amikor a szérumban kálium szint $< 5,5$ mEq/l és növekedett a *Study Drug Administration*-ban szereplő séma szerint, 16. táblázat. Ha bármikor a vizsgálat során a szérumban kálium perzisztens módon $\geq 6,0$ mEq/l, a vizsgálat szerinti gyógyszerkezelést folyamatosan fel kell függeszteni. A kálium szint megismétlődhet, ha tudjuk, hogy a kálium növekedés hamis (azaz hemolízisnek vagy az utóbbi időben egy kálium kiegészítő dózisnak köszönhető). Ha a beteg a vizsgálat szerinti gyógyszerkezeléssel szemben intoleránsnak bizonyul, a vizsgálat szerinti gyógyszeradagolás dózisének beállítása előtt meg kell fontolni a kísérő gyógyszerkezelési dózis módosítását. A szérumban kálium szintet 48 órával a kezelés megkezdése után, az 1., 4. és 5. héten, minden egyéb előírányzott viziteknel és bármilyen dózis változtatás után egy héten belül határozzuk meg. A dózis beállításokat mindig a legutolsó kálium szint alapján végezzük, ahogyan az a *Study Drug Administration*-ban szerepel.

A vizsgálat során lefolytatott vizitekre a szűrővizit, az alapértékek felvételekor (randomizáció), az 1. és 4. héten, a 3. hónapban és azt követően 3 havonta kerül sor a vizsgálat befejezéséig. A szűrővizit a kórtörténet felvételére, a szívizom működésének mérésére, a Killip osztályozásra, a perfúziós idő megállapítására (ha alkalmazható), az AMI és HF dokumentálására, az LVEF meghatározására és nők esetében a gyermek terhességi potenciál megállapítására szolgáló szérumban terhességi teszt elvégzésére kerül sor. A fizikai állapot vizsgálatára a szűrővizitnél és az utolsó vizit alkalmával (azaz a gyógyszerkezelés befejezésekor) kerül sor. A hematológiai és biokémiai elemzést és a vizelet vizsgálatát a biztonság kedvéért elvégezzük a szűrővizitnél, a 4. héten, a 3. és a 6. hónapban és ezt követően hat havonta a vizsgálat befejezéséig. A szűrővizit során további vérvételre is sor kerül a DNS elemzés elvégzéséhez. Az életfontosságú jellemzőket (nyugalmi szívfrekvencia és vérnyomásértékek), NYHA (New York Heart Association) funkcionális osztályozást, kedvezőtlen eseményeket és a kiválasztott egyidejűleg alkalmazott gyógyszer-adagolási módokat minden egyes vizit alkalmával

rögzítjük. Az életminőség (QOL) értékeléseket a szűrővizsgálat alkalmával, a 4. héten, a 3., a 6. és a 12. hónapban és az utolsó vizit során végezzük el. Az összes randomizált beteget három havonta követjük nyomon mindvégig, amíg a vizsgálat teljesen véget nem ér.

1. Egyidejű terápia magában foglalhatja: ACE, $\pm$ vizelethajtók, $\pm\beta$ -blokkolók, $\pm$ aszpirin, $\pm$ egyéb hagyományos post AMI rendszerek.

2. Dózis növelés, ha az aktuális dózist a beteg tolerálja és a szérum kálium $<5,0$ mEq/l.

3. A szérum kálium értékeket a 48. órában, az 1. héten, az 5. héten és a vizsgálat során a gyógyszerelés dózisában történt bármely változtatást követő 1 héten belül kell meghatározni. A dózis beállításokat mindig a legutolsó kálium szint alapján végezzük. Ha bármikor a vizsgálat során a szérum kálium szint $>5,5$ mEq/l, de $<6,0$ mEq/l a gyógyszerelés dózisát az utána következő alacsonyabb szintre kell csökkenteni. Ha bármikor a vizsgálat során a szérum kálium $\geq 6,0$ mEq/l, a vizsgálat szerinti gyógyszerelést átmenetileg fel kell függeszteni. Ha a gyógyszerelést átmenetileg felfüggesztjük, azt újrakezdehetjük egy tabletta QOD-val amikor a szérum kálium $<5,5$ mEq/l és a 16. táblázat szerint titráljuk. Ha bármikor a vizsgálat során a szérum kálium szint perzisztens módon $\geq 6,0$ mEq/l, a vizsgálat szerinti gyógyszerelést folyamatosan felfüggesztjük.

A gyógyszer adagolás megkezdése után 48 órával határozzuk meg a szérum kálium értéket.

A vizsgált népesség

A vizsgált alanyok besorolása / nyilvántartásba vétele

A vizsgálat körébe elegendő számú beteget vonunk be annak biztosítása érdekében, hogy a vizsgálat során összesen 1012 halálesetet regisztráljunk.

A vizsgálat körébe bevont személyekkel szemben támasztott követelmények

1. Esetükben AMI lépett fel, amely a következők szerint van dokumentálva:



a. megnövekedett szív enzim érték (összes CPK $>2x$ [ULN] és/vagy CPK-MB $>10\%$ összes CPK; valamint

b. kifejlődő MI elektrokardiogramm (EKG) diagnosztika (azaz progresszív változások az ST szegmensben és az AMI-val összeférő T hullám patológiás Q hullámok jelenlétében vagy anélkül).

2. A betegnek LV működési zavara van echocardiogram által dokumentálva, amely szerint az LV kilökődési frakció (LVEF) $\leq 40\%$ az AMI indexet követően és a randomizációt megelőzően radioizotópos angiográfia vagy LV angiográfia módszereivel megállapítva.

3. A beteg esetében klinikailag bizonyított a hibás szívműködés, amelyet az alábbiak közül legalább egy dokumentum alátámaszt:

a. tüdő ödéma (kétoldali köhögést követő hallgatózási zörejek legalább a tüdő mezők felső harmadára kiterjedően szignifikáns krónikus tüdőbetegség nélkül); vagy

b. a mellkas röntgen a tüdőben vénás pangást mutat interstitialis vagy alveolaris ödémával; vagy

c. a harmadik szív hang (S_3) hallgatózási lelete persistáló tachycardiával (>100 pulzusszám percenként).

A hibás szívműködés tünetei klinikailag lehetnek átmenetiek a randomizációt megelőzően az AMI index kezdetétől számítva bármely időpontban. A HF-et igazoló tüneteknek nem kell szükségszerűen a randomizáció idején jelentkezniük.

4. A beteg klinikai státusza az AMI-t követően 3 nap (>48 óra) és 10 nap között stabil. A stabil klinikai státusz kizárja az érműködést fokozó vagy a szívizom összehúzódást elősegítő szerek alkalmazását. A stabil státusz ugyancsak kizárja az intraaortális ballon pumpa (IABP = intra-aortic ballon pump) alkalmazását, az alacsony vérnyomást (SBP < 90 Hgmm) vagy ismétlődő mellkasi fájdalmat, amely nagy valószínűséggel akut koszorúér arteriográfiát tesz szükségessé.

5. A beteg 21 éves vagy annál idősebb férfi vagy nem állapotos nő.

6. Ha a betegek nők voltak, rájuk a menstruáció elmaradása volt jellemző (post-menopausa korába ért nők) vagy ha potenciálisan képesek voltak terhesség

kihordására, azok megfelelő fogamzásgátlást (hormonális, például szájon át szedhető fogamzásgátlókat, vagy hormon implantátumokat vagy gátló típusú eljárásokat, például diafragmát, IUD-t, stb.) alkalmaztak vagy sebészetileg sterilek voltak és nem szoptattak. Az önmegtartóztatás nem elfogadható formája a fogamzásgátlásnak.

7. Ha a beteg terhesség kihordására potenciálisan alkalmas nő volt, akkor 72 órával a vizsgálat szerinti gyógyszerelés kettős vak dózisának első tervezett beadását megelőzően rendelkezett egy negatív szérumszűrés teszt eredménnyel.

8. A beteg nem rendelkezett klinikailag szignifikáns normálistól eltérő laboratóriumi vizsgálati értékekkel, amelyek a vizsgálatot végző véleménye szerint eleve kizárta volna, hogy a beteg a vizsgálatban biztonságosan részt vegyen.

9. A beteg részt akart venni és mindvégig képes is volt részt venni a vizsgálatban.

7. A diagnosztikai eljárásokat vagy a vizsgálat tárgyát képező gyógyszer adagolás végrehajtását, illetve a gyógyszerelés megváltoztatását megelőzően a betegek tanúk előtt írásban adták beleegyezésüket.

A vizsgálat köréből való kizárás kritériumai

1. A beteg primer billentyű eredetű vagy veleszületett szívbetegségben szenved.
2. A beteg az adott időszakban klinikailag instabil állapotban van (például aritmiai vagy egyéb pitvari fibrillációi vannak, kardiogén sokk állapotában van, stb.).
3. A betegnek infarktust követően anginái vannak, amely valószínűleg akut koszorúér arteriográfiát tesz szükségessé.
4. Az AMI index alapján koszorúér artéria bypass graft (CABG) beültetését tervezik nála.
5. A beteg beültetett szív defibrillátorral (ICD) rendelkezik.
6. A beteg vérnyomása szabályozhatatlanul alacsony vérnyomás érték (SBP < 90Hgm).
7. A beteg kálium megtakarító vizelethajtó vagy spironolakton kezelést igényel.
8. A beteg szérumszűrés kreatinin szintje a szűrés időszakában >2,5 mg/dl.
9. A beteg szérumszűrés kálium szintje a szűrés időszakában >5,0 mEq/l.

11. A beteg esetében szívátültetést terveznek.
12. A betegnél bármely olyan körülmény áll fenn, amely alapján a vizsgálatot végző véleménye szerint a vizsgálatban való részvétel nem szolgálja a beteg a legjobb érdekét.
13. Ismert a beteg eplerenonnal vagy spironolaktonnal szembeni túlérzékenysége.
14. A beteg komoly szervi bántalomban szenved vagy sebészeti műtéten esett át vagy olyan gyomor- és bélrendszeri betegségben szenved, amely a vizsgálatot végző álláspontja szerint gátolhatja a vizsgálatban alkalmazott hatóanyag felszívódását, farmakokinetikai viselkedését vagy eltávolítását.
15. A beteg krónikus pszichózisban vagy viselkedés zavarban szenved, amely a vizsgálatot végző álláspontja szerint korlátozhatja a beteg az irányú képességét, hogy megfeleljen a jelen vizsgálat által támasztott követelményeknek.
16. A beteg olyan komorbid állapotban van, amely alapján feltételezhető a halál bekövetkezése a következő három évben (például végstádiumos daganatos betegség, AIDS, stb.), ideértve a immunosuppresszáns vagy antineoplasztikus kezelésben részesülő betegeket.
17. A vizsgálat tárgyát képező gyógyszer adagolás szerinti első dózis beadását megelőzően 30 napon belül a betegnek beadásra került a vizsgálat tárgyát képező bármely gyógyszerhatóanyag vagy vizsgálat tárgyát képező eszköz vagy közreműködik bármely gyógyszert vagy eszközt kipróbáló vizsgálatban, illetve a jelen vizsgálat ideje alatt az eplerenontól eltérő vizsgált gyógyszer szedése volt számára előírva vagy vizsgált eszközzel kezelték.
18. A beteg korábban már részt vett ebben a vizsgálatban.

Randomizálási eljárások

A betegeket abban a sorrendben jelöljük ki az egyes helyeken a kettős vak kezelési ágakban való részvételre, ahogyan azok kielégítik a randomizáció kritériumait. Azok a vizsgálat megkezdése előtt egy számítógép által generált randomizált Searle féle ütemterv szerint kapják meg a rájuk osztott kezelést



A randomizációs kód generálása

A Searle klinikai adatbázis kezelő generálja a beteg randomizáció ütemtervét Searle féle standard randomizáló program felhasználásával. A Searle statisztikusai elkészítik a gyógyszerező kitek azonosító számainak randomizált ütemtervét függetlenül a betegek randomizálásának ütemtervétől. A randomizációkat eljuttatjuk a gyógyszer csomagoló vállalkozónak/szállítónak és az IVRS (Interactive Voice Response System) központnak gyógyszer kijelölésre. A Searle statisztikusai nem férnek hozzá a randomizált kódokhoz miután a beteg besorolása megkezdődik. A Searle klinikai adatbázis kezelő mind a beteg randomizációs ütemtervet, mind pedig a gyógyszerzést beazonosító ütemtervet egy zárt file-ban őrzi a vizsgálat teljes időtartama alatt. A lezárt beteg randomizációs ütemterv másolatát a vizsgálat megkezdése előtt az FDA-nak továbbítjuk (Food and Drug Administration of The USA). A randomizáció ütemtervét ugyancsak hozzáférhetővé tesszük a statisztikusokból álló csoport számára, akik a DSMB (Data Safety Monitoring Board) számára a statisztikai elemzést végzik. Egy arra kijelölt egyénnek csak gyógyszer csomagolási célból lesz hozzáférése a Searle gyógyszertárban a gyógyszerező kit-et azonosító randomizációs kulcshoz. A Serle személyzetéhez tartozó többi munkatárs nem férhet hozzá a randomizált ütemtervekhez mindaddig, amíg a vizsgálat be nem fejeződött.

Általában a vizsgálat helyén dolgozó személyzet sem fér hozzá a randomizálás kódjaihoz. Mindamellet, ha orvosi szempontból szükséges egyes betegek kezelési körülményeinek feltárása, minden egyes vizsgálat tárgyát képező gyógyszerzési csomaghoz megadunk egy lezárt kezelésre vonatkozó megjelölést.

Interaktív hang randomizációs rendszer (IVRS)

Egy 24 órás IVRS-t használunk fel arra, hogy a betegekhez számokat, a számozott betegekhez pedig vaktában vizsgálat tárgyát képező gyógyszereket rendeljünk, nyomonkövessük a vizsgálat tárgyát képező gyógyszer leltározását az egyes helyeken, továbbá nyomon kövessük a betegek besorolását és progresszióját.

A helyi személyzet hívja fel az IVRS központot az egyes betegek randomizálásához. A vizsgálatot végző látja el az IVRS központot a különféle azonosító adatokkal minden egyes beteg esetében és megerősíti, hogy kielégíti a vizsgálatba való bevonás kritériumait vagy esetében kizáró okok állnak fenn. Az IVRS központ kijelöli a betegeket a fentiekben ismertetett ütemterv szerinti beteg randomizálásnak megfelelő kezelésre. Az IVRS rendszer ezután vakon kiválasztja a gyógyszerelés azonosító számot, amely alkalmas a beteg kezelés kijelölésére azok közül, amelyek a vizsgálat helyén hozzáférhetők.

A randomizálást követően a helyiek felhívják az IVRS központot valahányszor a vizsgált gyógyszer el van osztva. Az IVRS központot akkor is értesíteni kell, ha a beteget kivonják a kezelésből, illetve ismertté kell tenni kezelésének részleteit. Továbbá az IVRS központot fel kell hívni a vizsgált gyógyszer ellátáshoz szükséges recept igazolásához.

Az IVRS rendszer további részleteit és eljárásait egy külön IVRS kézikönyvben adjuk meg.

Sürgősségi kód feltörés

Veszélyhelyzet esetére a betegellátó hely kap egy telefonszámot, amelyet fel kell hívnia ahhoz, hogy kérhesse a vakon végzett vizsgálat adatainak feltárását. A kódot fel lehet nyitni ha olyan a veszélyhelyzet alakul ki, ami a vizsgálatot lefolytató orvos véleménye szerint a kód ismeretét igényli. Ezekben az esetekben a vizsgálatot végző orvosnak meg kell kísérelni kapcsolatba lépni a szponzorral a kód feltörése előtt. A vizsgálatot végző orvosnak a megfelelő CRF-en amilyen hamar csak lehetséges be kell nyújtani az adatokat, a kód feltörés dátumát és okát koordináló központnak. Erre vonatkozó további információkat lásd a 3.0 mellékletben.

A klinikai kezelés gyakorlata

A Searle szolgáltatja a 25mg-os eplerenon tablettákat és a 25mg-os eplerenon tablettáknak megfelelő placebo készítményeket.

A vizsgálat szerinti gyógyszer adagolás kiinduló fázisa (0.-tól a 4. hétig)

Induláskor (a 0. napon) gyermekek által ki nem nyitható tetővel ellátott 40 darab tablettát tartalmazó tégelyt osztunk ki.

A vizsgálat szerinti gyógyszer adagolás tartós kezelési fázisa (a 4. héttől kezdve)

A vizsgálat hátralévő részére gyermekek által ki nem nyitható tetővel ellátott 200 darab tablettát tartalmazó tégelyt osztottunk ki.

Kettős vak eplerenonnal és ahhoz tartozó placeboval végzett vizsgálat tárgyát képező gyógyszeres kezeléshez minden egyes kezelési ág esetében a tégelyeket a megfelelő kit számokkal ellátva előre felcímkézve adjuk oda a betegeknek. A kiosztás előtt a vizsgálat szerinti gyógyszereket a címkén feltüntetett tárolási körülmények között korlátozott hozzáférést lehetővé tevő biztonságos helyen tároljuk. Otthon a beteg a gyógyszert extrém környezeti hatásoktól mentesen kell, hogy tárolja. Amikor a vizsgálat befejeződött vagy azt megszakítottuk az összes használt és fel nem használt gyógyszer ellátmányokat vissza kell adni vagy el kell dobni, attól függően, hogy hogyan rendelkezik a Searle felügyelője vagy Searle által kijelölt többi felügyelő.

A klinikai ellátmányok címkézése

Az ismertetett vakpróba esetében számítógéppel nyomtatott két részből álló címkéket alkalmazunk. A címke egyik része tartalmazza a vizsgálatra és a betegre vonatkozó információkat, amelyet a tartóra illesztünk, ragasztunk; annak egy másik alkotórésze egy leszakítható darab, amely ugyanazokat az információkat tartalmazza és egy a kijelölt kezelést azonosítását tartalmazó lezárt tasakot. Ezt a letéphető fület az elosztáskor távolítjuk el, a beteg megfelelő CRF-jéhez csatoljuk és megőrizzük a vizsgálatot lefolytatók nyilvántartásában, illetve adattárában.

Az alábbi dózis adagolási utasításokat tüntetjük fel a címkéken azon a nyelven, amely abban az országban használatos, amelyben a gyógyszer kipróbálásra kerül:

Kiinduló fázis tégely

"Minden reggel vegyen be egy tablettát vízzel vagy az orvosa által megadott módon."

Tartós kezelési fázis tégely

"Minden reggel vegyen be egy tablettát vízzel vagy az orvosa által megadott módon."

A randomizálással és a vakpróba érdekében tett biztonsági intézkedésekkel kapcsolatosan lásd a 3.3 részt, a 3-as mellékletet és a 3.0 részt.

A vizsgált gyógyszer beadása

A kezelés első négy hetében a betegek 25mg QD eplerenont vagy placebo (egy tabletta) kapnak. A negyedik héten a vizsgált gyógyszer dózist megemeljük 50mg QD-re (2 tabletta), ha a szérumban kálium $<5,0$ mEq/l. Ha a szérumban kálium $\geq 5,0$ mEq/l a 4. héten, de $<5,0$ mEq/l az 5. héten, a vizsgált gyógyszer dózisát 50mg QD-re (2 tabletta) emeljük meg. Ebben az esetben a szérumban kálium szintet a 6. héten ellenőrizzük.

A 16. táblázatban foglaltuk össze a szérumban kálium szintek esetében az utasításoknak megfelelő dózis változásokat. A szérumban kálium szintet 48 órával a kezelés megkezdése után, az 1. és 5. héten és bármilyen dózis változtatás után egy héten belül határozzuk meg. Ha bármikor a vizsgálat során a szérumban kálium $>5,5$ mEq/l, a gyógyszerelés dózisát az utána következő alacsonyabb szintre kell csökkenteni, azaz 50mg QD-t 25mg QD-re, 25mg QD-t 25mg QOD-re vagy 25 mg QOD-t átmenetileg leállított kezelésre. Ha a gyógyszerelést átmenetileg felfüggesztjük, azt 25mg QOD-val kezdjük újra, amikor a szérumban kálium szint $< 5,5$ mEq/l és növekszik a 10. táblázatban szereplő ütemben. A kálium szint megismétlődhet, ha tudjuk, hogy a kálium növekedés hamis (azaz hemolízisnek vagy az utóbbi időben egy kálium kiegészítő dózisnak köszönhető). Ha a beteg a vizsgálat szerinti gyógyszereléssel szemben intoleránsnak bizonyul, meg kell fontolni a kísérő gyógyszerelési dózis (például a kálium kiegészítők, ACE-I, stb. dózis) módosítását, a vizsgálat szerinti gyógyszeradagolás dózisának beállítása előtt. Ha bármikor a vizsgálat

során a szérumban a kálium szint $\geq 6,0$ mEq/l, a vizsgálat szerinti gyógyszerkezelést ideiglenesen fel kell függeszteni. Ha a szérumban a kálium perzisztens módon $\geq 6,0$ mEq/l, a beteg esetében nem szabad folytatni a vizsgálat szerinti gyógyszerkezelést. Ha emelkedett kálium szinteket, $< 6,0$ mEq/l, tapasztalunk, a kálium kiegészítők alkalmazását, amennyiben erről szó van, le kell állítani és a beteg folytathatja a vizsgált gyógyszer szedését. Ha vizsgált gyógyszer szedését leállítjuk, az egyidejűleg adott gyógyszereket át kell tekinteni és azok alkalmazását felül kell vizsgálni és a dózisokat lehetőleg a legjobb gyakorlatnak megfelelően kell beállítani.

16. táblázat

A vizsgálat szerinti gyógyszeradagolás beállítása a szérumban a kálium szinttől függően

ha a szérumban a kálium és a jelenlegi dózis: a dózis változás: a tabletták száma:

szint		
$< 5,0$ mEq/L	kihagy	1 tabletta QOD
$< 5,0$ mEq/L	1 tabletta QOD	1 tabletta QD
$< 5,0$ mEq/L	1 tabletta QD	2 tabletta QD
$< 5,0$ mEq/L	2 tabletta QD	2 tabletta QD
$\geq 5,0$ és $< 5,5$ mEq/L	kihagy	1 tabletta QOD
$\geq 5,0$ és $< 5,5$ mEq/L	1 tabletta QOD	1 tabletta QOD
$\geq 5,0$ és $< 5,5$ mEq/L	1 tabletta QD	1 tabletta QD
$\geq 5,0$ és $< 5,5$ mEq/L	2 tabletta QD	2 tabletta QD
$\geq 5,0$ és $< 5,5$ mEq/L	kihagy	nincs
$\geq 5,0$ és $< 5,5$ mEq/L	1 tabletta QOD	nincs
$\geq 5,0$ és $< 5,5$ mEq/L	1 tabletta QD	1 tabletta QOD
$\geq 5,0$ és $< 5,5$ mEq/L	2 tabletta QD	1 tabletta QD
$\geq 6,0$ mEq/L		nincs

Ha perzisztens emelkedés, a gyógyszerkezelés leállítása

Ha az emelkedés egyszeri, az adagolást felfüggesztjük.

VIZSGÁLATI TERV

A megfigyelések és eljárások ütemterve

Szűrési időszak

A szűrési időszakot úgy definiáljuk, mint az AMI-t követő és a randomizálást megelőző időszakot. Ebben a bekezdésben ismertetjük a szűrési időszakban kötelezően előírt eljárásokat.

A vizsgálattal kapcsolatos eljárások megkezdése vagy a vizsgálat tárgyát képező gyógyszer adagolásban tervezett változások előtt a betegek írásban adták beleegyezésüket.

A beteg vizsgálat körébe történő bevonása és vizsgálatból való kizárása feltételeit áttekintjük és felhasználjuk annak megállapítására, hogy az egyes betegek potenciálisan bekerülhetnek-e a vizsgálat körébe.

Mérjük, ha lehetséges az AMI-t követő reperfúziós időt.

Kórtörténet, fizikai állapotvizsgálat, életfontosságú jellemzők és EKG (elektrokardiogramm)

A kórtörténet magában foglalja azokat a specifikus kérdéseket, amelyek lehetővé teszik a szóban forgó szívbetegség beazonosítását.

A fizikai állapotvizsgálat magában foglalja a testtömeg és magasság mérését, tüdő zörej előfordulásának, illetve hiányának megállapítását, a harmadik szív hang (S_3) hallgatózási leletét persistáló tachycardiával, valamint a perifériás ödéma ellenőrzését.

Az életfontosságú jellemzők közül a nyugalmi szívsebességet/pulzusszámot és a sphygmomanometer segítségével megállapított vérnyomásértéket mérjük.

12 vezetékes EKG vizsgálatot végzünk.

Az AMI index dokumentálása (az AIRE (=acute infarction ramipril efficacy) vizsgálatot lefolytatók által (Hall AS, Winter C, Bogle SM, Mackintosh AF, Murray GD, Ball SGI; AIRE vizsgálat J. Cardiovasc Pharmacol 1991; 18 (Suppl 2): S105-S109) ésszerűsített, terv szerint és szervezeti keretek között zajlik és a kimenetelt pontosan definiáljuk; magában foglalja:

1. szív enzim érték emelkedés

összes CPK > 2x ULN és/vagy

CPK-MB > 10% összes CPK; valamint

2. MI elektrokardiogramm (EKG) diagnosztika (azaz progresszív változások az ST szegmensben és az AMI-val összeférő T hullám patológiás Q hullámok jelenlétében vagy anélkül).

A betegnek LV működési zavarát echocardiogram dokumentálja, amely szerint az LV kilökődési frakció (LVEF) $\leq 40\%$, ami az AMI indexet követően és a randomizációt megelőzően radioizotópos angiográfia vagy LV angiográfia módszereivel került megállapításra.

A HF dokumentálása az AIRE vizsgálatot lefolytatók által (Hall AS, Winter C, Bogle SM, Mackintosh AF, Murray GD, Ball SGI; AIRE vizsgálat; J. Cardiovasc Pharmacol 1991; 18 (Suppl 2): S105-S109) ésszerűsített terv szerint és szervezeti keretek között zajlik, amelynek kimenetelét pontosan definiáljuk a következők szerint:

1. tüdő ödéma (kétoldali köhögést követő hallgatózási zörejek legalább a tüdő mezők felső harmadára kiterjedően szignifikáns krónikus tüdőbetegség nélkül); vagy
2. a mellkas röntgen a tüdőben vénás pangást mutat interstitialis vagy alveolaris ödémával; vagy
3. a harmadik szív hang (S_3) hallgatózási lelete persistáló tachycardiával (>100 pulzusszám percenként).

A szív működési zavar (HF) klinikailag tünetei lehetnek átmenetiek és felléphetnek a randomizációt megelőzően az AMI index kezdetétől számítva bármely időpontban. A szívbetegséget igazoló tüneteknek nem kell szükségszerűen jelentkezniük a randomizáció idején.

Klinikai laboratóriumi vizsgálatok

Biztonsági klinikai laboratóriumi vizsgálatokat hajtottunk végre az alábbi paraméterek mérésére. Lehetőség szerint a vérvételekre reggel kell, hogy sor kerüljön.

Hematológia

WBC differenciálva vérlemezke szám (becslés nem elfogadható)

RBC

Hemoglobin

Hematokrit

Biokémia

nátrium

glükóz

kálium

alkálikus foszfatáz

klorid

gamma-glutamil

transzferáz (γ -GT)

kalcium

SGOT (AST)

magnézium

SGPT (ALT)

foszfát (szervetlen)

LDH

BUN (karbamid)

kreatin

foszfokináz (CPK)

kreatinin

CPK-MB (csak szűrés)

összes fehérje

összes koleszterin

összes bilirubin (direkt

LDL

vagy indirekt)

koleszterin

albumin

HDL koleszterin

húgysav

trigliceridek

Terhesség kihordására képes nők esetében szérumban terhességi teszt.

Vizeletvizsgálat

pH

fehérje

fajsúly

glükóz

ketonok

vér

A vizsgálatot lefolytató orvos áttekinti az összes laboratóriumi vizsgálat eredményét és minden egyes kiindulási laboratóriumi jelentést. Bármely normálistól eltérő előkezelési érték, amely klinikai beavatkozást igényel vagy a vizsgálatot végző orvos azt klinikailag szignifikáns problémának ítéli, kizárja a beteget a vizsgálatból.



való részvételből. Valamennyi laboratóriumi vizsgálatot az arra kijelölt központi laboratórium vagy a helyi laboratórium végzi el, attól függően, hogy melyik a megfelelő. A központi laboratóriumot használó helyek esetében a vizsgáló helyeknek az utasításokat és a minták összegyűjtésére és szállítására szolgáló anyagokat a központi laboratórium adja, illetve biztosítja.

Killip osztályozás

A beteg aktuális Killip féle osztályát (Killip T. and Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. Am J. Cardiol 1967; 20: 457-467, két év tapasztalata 250 beteg részvételével) az alábbiak szerint határozzuk meg:

I Osztály zörejek nem hallhatók és harmadik szívhang nem tapasztalható

II Osztály zörejek minden tüdő mező 50%-áig terjedően hallhatók vagy harmadik szívhang tapasztalható.

III Osztály minden tüdő mezőben 50% feletti mértékben zörejek hallhatók.

IV Osztály szíveredetű sokk (komoly szívbetegség, rendszerint AMI mellett másodlagosan a szív output erőteljes csökkenéséből ered).

New York Heart Association (NYHA) funkcionális osztályozás

A betegek aktuális NYHA funkcionális osztályozását (Silber EN, Katz LN. The physician and the cardiac patient. Chapter 12, p 234 in Heart Disease, New York: MacMillan Publishing Co., Inc., 1975) az alábbiak szerint határoztuk meg:

I Osztály: Szokásos fizikai tevékenység mellett nincsenek tünetek.

II Osztály: Szokásos fizikai tevékenység mellett tünetek jelentkeznek, de nyugalmi állapotban nem.

III Osztály: Szokásos fizikai aktivitás mértékénél kisebb terhelés mellett jelentkeznek a tünetek, de nyugalmi állapotban nem.

IV Osztály: A tünetek nyugalmi állapotban jelentkeznek.

Az életminőség vizsgálata

Az Egyesült Államokban, az Egyesült Királyságban, Spanyolországban, Kanadában, Brazíliában, Németországban, Belgiumban, Franciaországban, Hollandiában és Argentínában a vizsgálatba bevont betegeken a következő életminőség (QOL) felméréseket végezzük el a szűrés időszakában és a vizsgálat tárgyát képező gyógyszer első dózisának beadása előtt:

1. Kansas City szívizom bántalom kérdőív (KCCQ):

Ezt a szívbetegségben szenvedő betegek számára kidolgozott betegség specifikus eszközt az eszerint végzett értékelés helyességének biztosítása érdekében széles körben ellenőrizték és jóváhagyták. A módszer minősíti a beteg egészségi állapotát és segítségével megállapítható, hogyan gyakorol rá hatást a szívbetegség tünetcsoport. A 23 részből álló KCCQ specifikusan minősíti a tünetegyüttest (a tünetek gyakoriságát, komolyságát, időbeli változásait), a funkciókat (fizikai és szociális) és az életminőséget. Újra meg újra igazolást nyert, hogy a betegség specifikus intézkedések érzékenyebbek a klinikai változásokra, mint az általános egészségi állapot intézkedésekre és a KCCQ módszer az eplerenon betegek egészségi állapotára gyakorolt hatásának jelentős értékelését kell, hogy biztosítsa. (Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life, [Szívműködéssel összefüggő életminőség] 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. [A szív koszorúér megbetegedésben szenvedő betegek életminőségének megfigyelése] Am. J. Cardiol 1994; 74: 1240-1244).

2. Rövidített forma - 12 részes egészségi állapot megfigyelési teszt (SF-12)

Az SF-12 egy generikus 12 kérdésből álló kérdőív, amely alapján a fizikai és szellemi egészségi állapotot jellemző összpontszámot tudjuk kiszámítani. (Ware J. Jr., Kosinski M, Keller SD, 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary test of reliability and validity.[12 kérdéses rövid egészség teszt: érték skálákból és megbízhatósági és érvényességi előzetes tesztekéből áll] 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? [Egy rövidebb

egészségi teszt: az SF-12 megismétli az SF-36 hosszadalmas vizsgálatokból kapott eredményeket?], J Public Health Med 1997; 19: 179-186; Gandek B, Ware JR, Aaronson NK, et al. Cross validation 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.). Eltérően a KCCQ módszertől, ez nem szívbetegség specifikus módszer, hanem az emberi egészséget korlátozó egyéb életet veszélyeztető állapotok miatt felmerülő problémára kiterjed.

3. EuroQoL egészség értékelő skála

Az EuroQol minősítő rendszer az öt különböző általános tartománybeli funkcióknak három szintjét állapítja meg. (Kind P. The EuroQoL instrument: An index of health-related quality of life. In: Spilker B, ed. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. 2nd edition Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996: 191-201.) "Érzés termométer"-t alkalmaz: hat kérdésből áll és az egészségi állapot tartományt hatékonyan szintetizálja, ötvözi egyetlen mérőszámban (hasznosság), amelyet a jelen vizsgálat tervezett gazdasági elemzéséhez használunk fel. (Torrence GW. Measurement of health state utilities for economic appraisal. J. Health Econ 1986; 5: 1-30).

4. Orvosi eredmények vizsgálata - Depresszió skála (MOS-D)

Az MOS-D módszert az orvosi kezelés alatt álló betegek (népesség) depressziós rendellenességei megfigyelésére szolgáló eszközként dolgozták ki az "Orvosi eredmények Nemzeti Vizsgálata" programhoz. (Burnham MA, Wells KB, Leake B, Landsverk J. Development of a brief screening instrument for detecting depressive disorders. Med Care 1988; 26: 775-789). Nyolc részből áll, amelyek a Diagnosztikai Interjú Programból (DIS = Diagnostic Interview Schedule) és a Járványügyi Vizsgáló Központ Depreszió Skálája (CES-D = Center for Epidemiological Studies Depression Scale) elemeiből tevődnek össze, amelyek nem alkalmaznak szomatikus depresszió indikátorokat, azaz a szívbetegségben szenvedő betegek között potenciálisan összetéveszthető depresszióra utaló jelet. A MOD-D kitűnő érzékenységgel (93% (95%

CI 86-97)) és specifikus (72% (95% CI 68-76)) módszer. A MOS-D módszert alkalmazzuk mind a megkülönböztető klinikailag releváns részhalmazok esetében az alapvonal értékek felvételekor (azaz annak eldöntésére, hogy depressziós vagy nem depressziós betegről van szó), mind másodlagos és harmadlagos célkitűzésként a (halálozás és egészségi állapot eredmények szempontjából egyaránt) az eplerenon alkalmazásból eredő kedvező hatásokat előrejelző alap értékek definiálására. Emellett ennek a vizsgálatnak egy további másodlagos célja a depresszióra való fogékonyság és az eplerenonnal történő kezelés közötti összefüggés értékelése.

5. A szorongás érzés gyors tünetcsoport leltára (BSI-A)

A BSI-A egy rövidebb alternatívája a Tünetcsoport Ellenőrzési Lista 90 - átdolgozott változatának. Hat szorongást mérő elemből áll. (Derogatis LR, Melisaratos N. The Brief Symptom Inventory: an introductory report. Psychol. Med. 1983; 13: 595-605). A MOS-D módszerhez hasonlóan rendelkezik azzal az előnnyel, hogy nem használja az érzelmi állapot fizikai indikátorait, amelyek túlbecsülhetik a betegek hangulati állapotának szintjét. A BSI-A módszer magas belső konzisztenciával rendelkezik (Cronbach alfa = 0,85) és jól kidolgozott konstrukció, konvergens, megkülönböztető és előrejelzésre is alkalmas. Tekintve a félelemérzés és szív- és érrendszeri betegség közötti kapcsolatot elemző szakirodalmat, az alapul vett félelemérzést használjuk fel az eplerenon kezelés egészségi állapotra és halálozási kimenetelekre gyakorolt megkülönböztető hatásainak a meghatározására (a vizsgálat másodlagos és harmadlagos célkitűzései). A BSI-A módszer célzottsága és kitűnő pszichometrikus tulajdonságai azt kivételesen alkalmas mérési módszerré teszi a vizsgálat eme új területét érintően.

Vérvétel DNS vizsgálat céljából

A DNS vizsgálat céljára 30ml vérmintákat veszünk le. Ezekből a mintákból 20ml-t EDTA oldatot tartalmazó kémcsövekbe, 10 ml-t pedig nátrium-citrátot tartalmazó kémcsövekbe töltünk. A kémcsöveket 4°C-os hőmérsékleten tároljuk amíg

a szállításra váró készlet összegyűlik, és ekkor futárpostával azonnal a cél laboratóriumba küldjük.

A betegek vizsgálatba történő belépése/befogadása

A szűrővizsgálatot követően az alkalmasnak ítélt betegeket sorrendben megszámozzuk. Emellett nevük első, középső és utolsó kezdőbetűivel kerültek beazonosításra. Ha a beteg nem rendelkezett középső kezdőbetűvel, ahelyett kötőjelet használtunk.

Kezelési időszak

Egyidejű kezelések

A vizsgálat időtartama alatt kálium megtakarító vizelethajtók és spironolakton alkalmazását nem engedélyezzük. A vizsgálat során az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekre vonatkozóan egyéb megkorlátozásokat nem alkalmazunk. Bármely más gyógyszer adagolása lehetséges, ha a vizsgálatot lefolytató orvos véleménye szerint az szükséges. A betegeknek kerülniük kell bármely egyéb gyógyszerek használatát (ideértve a vény nélkül kapható OTC gyógyszereket is) a vizsgálatvezető orvos előzetes beleegyezése nélkül.

Az összes egyidejűleg alkalmazott gyógyszer alkalmazását, az adagolás megkezdésének kezdő és beadásának utolsó napját éppúgy, mint az alkalmazás okát a megfelelő CRF-ben rögzíteni kell. Bizonyos kiválasztott egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket (ideértve az ACE-I, AII antagonisták, antiarrhythmikumok, véralvadásgátlók, vérlemezke koaguláció gátlók, béta-blokkolók, kalcium csatorna blokkolók, digoxin, vizelethajtók, magnézium kiegészítők, kálium kiegészítők és alfa-blokkolók), a dózist, valamint az adagolás megkezdésének kezdő és beadásának utolsó napját a megfelelő CRF-ben rögzíteni kell. A kiválasztott egyidejűleg alkalmazott gyógyszerkezésben bekövetkező valamennyi változást rögzíteni kell a megfelelő CRF-ben.

Az 1. vizit során felvett alapvonal értékek és a randomizálás (0. nap)

Az AMI diagnózis megállapítása (a tünetek legkorábbi jelentkezése) után 3 nap (> 48 óra) és 10 nap közötti idő elteltével kell a randomizálást elvégezni, előnyösen a kórházból való elbocsátás előtt.

Az 1. vizit alkalmával (a 0. napon) felmérjük a beteg alkalmasságát a kezelési időszakban folyó gyógyszer kipróbálásban való részvételre. Az első vizit értékelése az alábbiakat foglalja magában:

1. Nyugalmi szívsebesség/frekvencia és nyugalmi vérnyomásérték.
2. A beteg NYHA funkcionális osztályozási rendszer szerinti besorolása.
3. Az egyidejűleg folyó gyógyszerelés rögzítése
4. A vizsgálatban való részvétel / a vizsgálatból való kizárás kritériumainak megállapítása.

Minden egyes alkalmasnak talált betegnek hozzárendeljük a következő adható négyjegyű betegszámot és megkapja az ahhoz a számhoz a vizsgálat megkezdése előtt a Searle-nél készített számítógép által generált randomizációs ütemterv szerint társított kezelést.

A betegek négy hétre való gyógyszer ellátmányt kapnak kettős vak kísérleti gyógyszeradagolás szerint és utasítást kapnak arra, hogy minden reggel vegyenek be egy tablettát vízzel vagy egyéb a vizsgálatot lefolytató orvos által előírt módon.

Biztonsági Laboratóriumi értékelések (48 órával a randomizálás után)

Az adagolás megkezdésétől számított 48. órában meghatározzuk a szérum kálium szintet. Ha lehet a vizsgálatához szükséges vért reggel vesszük le.

Ha bármikor a vizsgálat során a szérum kálium szint $>5,5$ mEq/l, de $<6,0$ mEq/l, a vizsgált gyógyszer dózisát lecsökkentjük a következő alsóbb dózis szintre, például a 25mg QD-t 25mg QOD-re vagy a 25mg QOD-t ideiglenesen visszatartott dózissra. A szérum kálium szintet minden dózis beállítás után egy héttel meg kell határozni. A dózist a legutóbbi szérum kálium szint alapján állítjuk be. Ha bármikor a vizsgálat során a szérum kálium szint $\geq 6,0$ mEq/l, a vizsgálat szerinti gyógyszerelést ideiglenesen felfüggesztjük és egy tablettát QOD mennyiséggel kezdetjük újra, amikor

a szérum kálium szint $<5,5$ mEq/l és növelhetjük a *Study Drug Administration*-ban szereplő séma szerint, 16. táblázat. A részletes adagolási utasításokat és a vizsgálat szerinti gyógyszer adagolás újrakezdéséhez szükséges instrukciókat lásd a *Study Drug Administration*-ban. Ha bármikor a vizsgálat során a szérum kálium perzisztens módon $\geq 6,0$ mEq/l, a vizsgálat szerinti gyógyszerkezést folyamatosan fel kell függeszteni.

2. vizit (1 hét $\pm$ 3 nap a randomizálást követően)

Egy hét kezelési idő elteltével az alábbi vizsgálatokat végezzük el:

1. Nyugalmi szívsebesség/frekvencia és nyugalmi vérnyomásérték.
2. Vértétel szérum kálium szint meghatározáshoz. Ha lehetséges, akkor a vért reggel kell levenni.
3. A beteg NYHA funkcionális osztályozási rendszer szerinti besorolása. A végpontok meghatározása.
4. Bármely egyidejűleg folyó gyógyszerelés és bármely a kiválasztott gyógyszerek dózisaiban előforduló változás rögzítése. Bármely zavaró vagy ártalmas körülmény vagy esemény feljegyzése.
5. A visszahozott gyógyszerek megszámlálása és a teljesítés rögzítése.

Ha bármikor a vizsgálat során a szérum kálium szint $>5,5$ mEq/l, de $<6,0$ mEq/l, a vizsgált gyógyszer dózisát lecsökkentjük a következő alsóbb dózis szintre. például 50mg QD-t (két tabletta) 25mg QD-re (egy tabletta), 25mg QD-t 25mg QOD-re vagy a 25mg QOD-t ideiglenesen visszatartott dózissra. A szérum kálium szintet minden dózis beállítás után egy héttel meg kell határozni. A dózist a legutóbbi szérum kálium szint alapján állítjuk be. Ha bármikor a vizsgálat során a szérum kálium szint $\geq 6,0$ mEq/l, a vizsgálat szerinti gyógyszerkezést ideiglenesen felfüggesztjük. Ha a vizsgálat szerinti gyógyszerkezést ideiglenesen felfüggesztjük azt egy tabletta QOD mennyiséggel kezdhethetjük újra, amikor a szérum kálium szint $<5,5$ mEq/l és növelhetjük a *Study Drug Administration*-ban szereplő séma szerint, 16. táblázat. A részletes adagolási utasításokat és a vizsgálat szerinti gyógyszer adagolás újrakezdéséhez szükséges instrukciókat lásd a *Study Drug Administration*-ban. Ha bármikor a vizsgálat során a

szérum kálium perzisztens módon $\geq 6,0$ mEq/l, a vizsgálat szerinti gyógyszerkezést folyamatosan fel kell függeszteni.

3. vizit (4 hét ± 3 nap a randomizálás után)

Négy hét kezelési idő elteltével az alábbi eljárásokat hajtjuk végre:

1. Nyugalmi szívsebesség/frekvencia és nyugalmi vérnyomásérték.
2. Klinikai biztonsági laboratóriumi vér vizsgálat, amely a kálium érték meghatározását is magában foglalja.
3. Klinikai biztonsági laboratóriumi vizelet minta vizsgálat.
4. A beteg NYHA funkcionális osztályozási rendszer szerinti besorolása.
5. Végpontok értékelése.
6. QOL értékelések.
7. Bármely új egyidejűleg folyó gyógyszerelés és bármely a kiválasztott gyógyszerek dózisaiban előforduló változás rögzítése.
8. Bármely zavaró vagy ártalmas körülmény vagy esemény feljegyzése.
9. A visszahozott gyógyszerek megszámlálása és a teljesítés rögzítése.
10. Három hónapra való vizsgálat tárgyát képező gyógyszerellátmány kiosztása gyógyszernaptár kártyával együtt.

Ennél a vizsgálatnál a betegnek utasítást adunk, hogy folytassa a 25mg QD eplerenon/placebo szedését. Ha ennél a vizitnél a mért szérum kálium szint $< 5,0$ mEq/l a vizsgáló hely érintkezésbe lép a beteggel és utasítást ad a dózis növelésére, naponta két tabletta szedésére. Ha a 4. héten mért szérum kálium szint $\geq 5,0$ mEq/l, de $< 5,0$ mEq/l az 5. héten a vizsgált gyógyszer dózisát felemeljük 50mg QD-re (két tabletta). Ebben az esetben a szérum kálium szintet a 6. héten újra ellenőrizzük. Ha a vizsgálat során bármikor a szérum kálium szint $> 5,5$ mEq/l, de $< 6,0$ mEq/l, a vizsgált gyógyszer dózisát lecsökkentjük a következő alsóbb dózis szintre, például 50mg QD-t (két tabletta) 25mg QD-re (egy tabletta), 25mg QD-t 25mg QOD-re vagy a 25mg QOD-t ideiglenesen visszatartott dózissra. A szérum kálium szintet minden dózis beállítás után egy héttel meg kell határozni. A dózist a legutóbbi szérum kálium szint alapján állítjuk be. Ha bármikor a vizsgálat során a szérum kálium szint $\geq 6,0$ mEq/l, a vizsgálat

szerinti gyógyszererezést ideiglenesen felfüggesztjük. Ha vizsgálat szerinti gyógyszererezést ideiglenesen felfüggesztjük azt egy tabletta QOD mennyiséggel kezdhethetjük újra, amikor a szérum kálium szint $<5,5$ mEq/l és növelhetjük a *Study Drug Administration*-ban szereplő séma szerint, 16. táblázat. A részletes adagolási utasításokat és a vizsgálat szerinti gyógyszer adagolás újrakezdéséhez szükséges instrukciókat lásd a *Study Drug Administration*-ban. Ha bármikor a vizsgálat során a szérum kálium perzisztens módon $\geq 6,0$ mEq/l, a vizsgálat szerinti gyógyszererezést folyamatosan fel kell függeszteni.

Biztonsági laboratóriumi értékelés (5 héttel a randomizálás után)

Az 5. héten minden beteg esetében meghatároztuk a szérum kálium szintet. Azoknak a betegeknek az esetében, akiknek a dózis szintjét a 4. héten nem emeltük meg, a vizsgálat szerinti gyógyszererezés dózisát két tabletta QD-re növelhetjük, ha a szérum kálium szint $<5,0$ mEq/l. Ha a dózist ennél a vizitnél megemeljük, a szérum kálium szintet egy héten belül újra ellenőrizzük. Ha lehetséges, reggel kell a vért levenni.

Ha a vizsgálat során bármikor a szérum kálium szint $>5,5$ mEq/l, de $<6,0$ mEq/l, a vizsgált gyógyszer dózisát lecsökkentjük a következő alsóbb dózis szintre, például 50mg QD-t (két tabletta) 25mg QD-re (egy tabletta), 25mg QD-t 25mg QOD-re vagy a 25mg QOD-t ideiglenesen visszatartott dózissra. A szérum kálium szintet minden dózis beállítás után egy héttel meg kell határozni. A dózist a legutóbbi szérum kálium szint alapján állítjuk be. Ha bármikor a vizsgálat során a szérum kálium szint $\geq 6,0$ mEq/l, a vizsgálat szerinti gyógyszererezést ideiglenesen felfüggesztjük. Ha a vizsgálat szerinti gyógyszererezést ideiglenesen felfüggesztjük, azt egy tabletta QOD mennyiséggel kezdhethetjük újra, amikor a szérum kálium szint $<5,5$ mEq/l és növelhetjük a *Study Drug Administration*-ban szereplő séma szerint, 16. táblázat. A részletes adagolási utasításokat és a vizsgálat szerinti gyógyszer adagolás újrakezdéséhez szükséges instrukciókat lásd a *Study Drug Administration*-ban. Ha bármikor a vizsgálat során a szérum kálium perzisztens módon $\geq 6,0$ mEq/l, a vizsgálat szerinti gyógyszererezést folyamatosan fel kell függeszteni.

4. vizit a vizsgálat előrehaladott szakaszában (3 hónap $\pm$ 10 nap a randomizálás után és azt követően minden harmadik hónapban)

Három hónapos kezelési idő elteltével és minden harmadik hónapban az alábbi vizsgálatokat végezzük el:

1. Nyugalmi szívsebesség/frekvencia és nyugalmi vérnyomásérték.
2. Klinikai biztonsági laboratóriumi vérvizsgálatot végzünk, amely a kálium érték meghatározását is magában foglalja és klinikai biztonsági vizelet mintát veszünk vizelet vizsgálatához a 3., 6., 12., 18., 24. és azt követően minden hatodik hónapban mindaddig, amíg a vizsgálat tart. A szérum kálium meghatározásához a vérvételre csak a 9., 15., 21. és azt követően minden harmadik hónapban kerül sor mindaddig, amíg a vizsgálat tart.
3. A beteg NYHA funkcionális osztályozási rendszer szerinti besorolása.
4. Végpontok értékelése.
5. QOL értékelésekre a 3., 6. és 12. hónapban kerül sor.
6. Bármely új egyidejűleg folyó gyógyszerelés és bármely a kiválasztott gyógyszerek dózisaiban előforduló változás rögzítése.
7. Bármely zavaró vagy ártalmas körülmény vagy esemény feljegyzése.
8. A visszahozott gyógyszerek megszámolása és a teljesítés rögzítése.
9. Három hónapra való vizsgálat tárgyát képező gyógyszerellátmány kiosztása gyógyszer-naptár kártyával együtt.

Ha a vizsgálat során bármikor a szérum kálium szint $>5,5$ mEq/l, de $<6,0$ mEq/l, a vizsgált gyógyszer dózisát lecsökkentjük a következő alsóbb dózis szintre, például 50mg QD-t (két tabletta) 25mg QD-re (egy tabletta), 25mg QD-t 25mg QOD-re vagy a 25mg QOD-t ideiglenesen visszatartott dózissra. A szérum kálium szintet minden dózis beállítás után egy héttel meg kell határozni. A dózist a legutóbbi szérum kálium szint alapján állítjuk be. Ha bármikor a vizsgálat során a szérum kálium szint $\geq 6,0$ mEq/l, a vizsgálat szerinti gyógyszerelést ideiglenesen felfüggesztjük. Ha a vizsgálat szerinti gyógyszerelést ideiglenesen felfüggesztjük, azt egy tabletta QOD mennyiséggel kezdhethetjük újra, amikor a szérum kálium szint $<5,5$ mEq/l és növelhetjük a *Study Drug Administration*-ban szereplő séma szerint, 16. táblázat. A részletes adagolási

utasításokat és a vizsgálat szerinti gyógyszer adagolás újrakezdéséhez szükséges instrukciókat lásd a *Study Drug Administration*-ban. Ha bármikor a vizsgálat során a szérumban kálium perzisztens módon $\geq 6,0$ mEq/l, a vizsgálat szerinti gyógyszerkezelt folyamatossan fel kell függeszteni.

Utolsó vizit vagy a vizsgálat szerinti gyógyszer adagolás korábbi beszüntetése

Az utolsó vizit alkalmával az alábbi vizsgálatokat végezzük el:

1. Nyugalmi szívsebesség/frekvencia és nyugalmi vérnyomásérték.
2. Fizikai állapot vizsgálat.
3. 12 vezetékes elektrokardiogramm (EKG).
4. Klinikai biztonsági laboratóriumi vér vizsgálat, amely a kálium érték meghatározását is magában foglalja.
5. Klinikai biztonsági laboratóriumi vizelet minta vizsgálat.
6. A beteg NYHA funkcionális osztályozási rendszer szerinti besorolása.
7. Végpontok értékelése.
8. QOL értékelések.
9. Bármely új egyidejűleg folyó gyógyszerkezelés és bármely a kiválasztott gyógyszerek dózisaiban előforduló változás rögzítése.
10. Bármely zavaró vagy ártalmas körülmény vagy esemény feljegyzése.
11. A visszahozott gyógyszerek megszámlálása és a teljesítés rögzítése.

Az utolsó értékelésnél talált bármely normálistól eltérő eredményt a vizsgálatot lefolytató orvosnak mindaddig figyelemmel kell kísérnie, amíg az kielégítően meg nem oldódott.

A vizsgálat szerinti gyógyszerkezelés folyamatos megszakítása a vizsgálat befejezését megelőzően

Ha bármely okból kifolyólag a beteg folyamatosan megszakítja a vizsgálat szerinti gyógyszerkezelést a vizsgálat befejezése előtt, a megszakítás miatt a vizsgált gyógyszer forma adagolását folyamatosan be kell szüntetni. A vizsgálat szerinti gyógyszerkezelésnek a beteg által történő folyamatos megszakítását a koordinátornak

vagy a vizsgálatot végzőnek rögzítenie kell az IVRS központtal. A beteget a 4.3h részben ismertetett eljárásoknak kell alávetni és a megfelelő klinikai regisztrációs lapot (CRF) le kell zárni. A betegnek a vizsgálat szerinti gyógyszerelés beszüntetését megelőző időszakban összegyűjtött valamennyi adatát a G. D. Searle & Co. rendelkezésére bocsátják és a beteget folyamatosan nyomon követik három havonta telefonon lekérdezve a végpontokat egészen a vizsgálat végéig.

A beteg folyamatosan megszakíthatja a vizsgálat szerinti gyógyszerelést az alábbiak körül bármelyik ok miatt:

1. Nem képes tolerálni a vizsgálat szerinti gyógyszerelést.
2. A szérum kálium szint perzisztens módon $6,0 \geq \text{mEq/l}$ amikor a beteg a legalacsonyabb gyógyszer dózist (1 tabletta QOD) kapja.
3. Terhesség.
4. Adminisztratív okok.
5. Bármely egyéb olyan okból kifolyólag, amely a vizsgálatot folytató orvos véleménye szerint a beteg legjobb érdekét szolgálja.
6. A beteg kérésére, hogy szüntessék be a kezelést. A betegnek joga van ahhoz, hogy bármikor bármilyen okból beszüntessék a kezelését.
7. Kezelés spironolaktonnal.

Magától értetődik, hogy a vizsgálat szerinti gyógyszerelés túl sok felfüggesztése nem teszi interpretálhatóvá a kipróbálás eredményét, ezért a gyógyszerelés szükségtelen leállítását el kell kerülni. A vizsgálat folyamatának világos ismertetése és a beleegyező nyilatkozat megértése nemcsak feltétlenül szükséges és kötelező, hanem kulcsfontosságú is a gyógyszerelés szükségtelen leállításához.

STATISZTIKA

A mintaméret igazolása

A mintaméret és a halálozási feltételezések

A randomizált betegeket addig követjük nyomon, amíg 1012 haláleset nem következett be. Ez a szám 90% fölötti lehetőséget nyújt arra, hogy 18,5%-os halálozási arány csökkenést detektáljunk összehasonlítva a placeboval kezelt csoporttal. Amikor



az első év placebo halálozási aránya a placeboval kezelt csoportban 15% vagy nagyobb és legfeljebb 6200 beteget vonunk be a vizsgálatba egy 18 hónapos időtartamon keresztül, a célzott 1012-es számú halálnak be kell következnie a vizsgálat első 30 hónapján belül (18 hónap vizsgálatban való részvétel + 12 hónap nyomon követés, miután az utolsó beteg is bekerült a vizsgálatba).

Ahhoz, hogy ennek a halálozási számnak az eléréséhez megbecsüljük a kívánt betegszámot és betegek nyomon követésének időtartamát, három vizsgálat adatait vettük figyelembe. Ezeknek a vizsgálatoknak az esetében a hatóanyagot tartalmazó gyógyszereket kapó csoportok egy éves halálozási aránya 12% és 23 % közötti tartományba esett. Az AIRE vizsgálatban, amelyet néhány európai országban folytattunk és a Dániában végzett AIRE vizsgálatban az első év halálozási arányai az aktív ágon (ACE-I) egyenként 16%, illetve 23% voltak. (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, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek 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). Az AIRE vizsgálatban valamennyi randomizált beteg között, akik nem kaptak digoxint, az első év aránya körülbelül 12% volt (és ugyanez körülbelül 17 % volt a digoxint kapott betegek esetében). (Spargias KS, Hall AS, Ball SG. Safety concerns about digoxin after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 354: 391-392). A GISSI-3 vizsgálatban a lisinoprilra randomizált beteg, aki 3 napig életben volt >I Killip osztály minősítéssel, az első évben a halálozási arány 22% volt; ezeknek a betegeknek az esetében az ACE-I kezelést a 42. napon leállítottuk, de azok több, mint 50%-a esetében a kezelést hosszútávon folytattuk. Az alábbi 17. táblázatban adjuk meg az egy éves placebo halálozási arány (12%, 15% és 18%) esetében megállapított három különböző becslésen alapuló szükséges betegszámot és megkövetelt nyomon követési időtartamot. Ezeket az eredményeket Shih által 1995-ben írt szoftver alkalmazásával kaptuk. (Shih JH. Sample size calculation for complex clinical trials with survival endpoints. *Controlled Clinical Trials* 1995; 16: 395-407).

A számítások feltételezik a halálozás veszélyének csökkenését hasonlóan ahhoz, amit az AIRE vizsgálat hatóanyag kezelési ágán láttunk. Hasonló eredményeket kaptunk a TRACE vizsgálat eredményei felhasználásával. Ezeknek az ACE-I vizsgálatoknak inkább a hatóanyag, mint a placebo ágait alkalmaztuk, mert a jelen vizsgálat lehetővé teszi az ACE-I-et is tartalmazó háttér gyógyszerkezelt minden egyes beteg esetében. Azt is feltételezzük, hogy a kockázati arány a két kezelési ág között időben állandó (proporcionális kockázatok) és nagyobb arányú felépülés, egészségi állapot javulás fog jelentkezni a vizsgálatban való részvétel utolsó 12 hónapjában, mint a kiindulási hat hónapban.

17. táblázat

A vizsgálatba bevont betegek száma a különböző halálozási arány becslések esetében

A vizsgálatba bevont betegek száma (százra kerekítve)									
halálozási kockázat csökkenés (%)	megcélzott halálozási szám	Az első placebo halálozási aránya (%)	év	12 hónapos nyomon- követés	15 hónapos nyomon- követés	18 hónapos nyomon- követés	21 hónapos nyomon- követés	24 hónapos nyomon- követés	
15,0	1,598	12	11,600	10,800	10,100	9,400	8,900		
15,0	1,598	15	9,300	8,700	8,100	7,600	7,200		
15,0	1,598	18	7,800	7,300	6,800	6,400	6,000		
18,5	1,012	12	7,500	6,900	6,500	6,100	5,700		
18,5	1,012	15	6,000	5,600	5,200	4,900	4,600		
18,5	1,012	18	5,000	4,700	4,400	4,100	3,900		
22,0	687	12	5,200	4,800	4,500	4,200	4,000		
22,0	687	15	4,200	3,900	3,600	3,400	3,200		
22,0	687	18	3,500	3,200	3,000	2,800	2,700		

A vizsgálatban történő bevonást követően 18 hónapon keresztül történő nyomonkövetés



A gyógyszerkipróbálás során az AIRE vizsgálat esetében a 27%-al, a TRACE vizsgálat esetében pedig 22%-al csökkent a halálozás. A jelenleg folyó vizsgálat során kisebb kezelési hatást várunk, mint a korábbi vizsgálatokban, mert a korábbi vizsgálatokban a hatóanyaggal kezelt ágak várhatóan jobban hasonlítanak a jelen vizsgálat placebo ágához. Ezért az első évben a halálozás csökkenését a minta méret forgatókönyvekben 15%-ban, 18,5%-ban és 22%-ban állapítottuk meg. Megjegyezzük, hogy a jelenleg folyó RALES vizsgálat során az eplerenonnal azonos hatásmechanizmusú aktív hatóanyag alkalmazásával 30% fölötti halálozás csökkenést értünk el a placebo csoporthoz viszonyítva jóllehet eltérő beteg népesség körében. (Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J, Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N. Eng. J. Med. 1999; 341 (10) 709-717). A RALES vizsgálatban a legtöbb beteg minden kezelési ágban a saját kísérleti gyógyszerkezeltével mellett standard kezelésben részesült.

Az utólagos ('follow-up') megfigyelés minta vesztesége

A minta méret becsléseket nem igazítottuk utólagos ('follow-up') megfigyelés során bekövetkező minta veszteségekhez, mert a vizsgálati eljárás szerint a várt veszteséget 1% alatt tartjuk.

Az alapvonal mutatók és demográfiai elemzés

A kezelt csoport a kiindulási mutatók és demográfiai elemzés tekintetében való összehasonlíthatóságát t-próbával vizsgáljuk meg a folyamatosan változók esetében és khi (χ) -négyzet próbával az abszolút változók esetében.

Hatásfok elemzés

Elsődleges és másodlagos végpontok

Az elsődleges és másodlagos végpontok követni fogják a 'szándék a kezelésre' alapszabályt. A randomizált betegek adatait elemezzük a betegek eredeti kezelési kijelölésének megfelelően és valamennyi beteget - tekintet nélkül a vizsgálat szerinti

gyógyszerezés teljesítésére - a vizsgálat időtartama alatt nyomon követünk egészen haláláig és egyéb fő végpontig.

Minden végpont esetében az időponthoz tartozó eseményt általában 0,05 szintnél log rangsor próba alkalmazásával elemzünk és elvégezzük a közbenső elemzésekhez szükséges számításokat. Bármely végpontnak ítéltető esemény vonatkozásában a Kritikus Események Bizottságának kell döntenie arról, hogy belekerüljön-e a statisztikai elemzésnek alávetett halmazba. Kaplan-Meier görbét használunk fel a különböző időpont-eseményt eloszlások összegzésére. A jellemző paraméterek alapértékeinek, mint kovariánsoknak az alkalmazásával elvégezhetjük ezeknek a végpontoknak Cox-féle proporcionális kockázat regresszió számításal történő próba elemzését a relatív kockázati arányok és 95%-os konfidencia intervallumok becslésére.

A log rangsor és a Cox regresszió elemzéseket földrajzi régiók szerint rétegezzük. A régiókat az Egyesült Államok és Kanada; Latin Amerika; Kelet-Európa; és Nyugat-Európa alkotják, de ide tartozik Ausztália, Új-Zéland, Izrael és Dél-Afrika is.

Életminőség

A QOL elemzéshez a megfelelő statisztikai módszereket alkalmazzuk. Az elemzésre kerülő eredményeket a KCCQ, az SF-12, az EuroQol Egészség Értékelő Skála, a MOS-D depresszió skála, valamint a BSI-A szorongásmérő skála módszerekkel kaptuk.

Alcsoport elemzések

Elvégezzük az elsődleges és másodlagos végpontok alcsoport elemzését is. Az alcsoportokat a következő a következő kiindulási alap tulajdonságok és jellemzők szerint képeztük: fajta (fekete, nem fekete), nem, kor, cukorbeteg vagy nem, kilőködési frakció, szérum kálium szint, szérum kreatinin szint, béta-blokkolók alkalmazása, digoxin alkalmazása, kálium kiegészítők alkalmazása, első *versus* következő AMI, Killip osztály, reperfüziós státusz, magasvérnyomás kórtörténet, hibás szívműködés kórtörténet, dohányzási szokások alakulása, angina kórtörténet, az AMI indextől a



randomizálásig eltelt idő és földrajzi régió. Az olyan folyamatosan mért paramétereken, mint a kor, a kilökődési frakció, a szérum kálium szint és a szérum kreatinin szint, alapuló alcsoportokat középértékeknél ismét két ágra osztottuk.

Biztonságosság elemzés

Az összes beteget, aki legalább egy vizsgálat szerinti gyógyszer dózist kapott bevonjuk a biztonságosság elemzésébe. Rutin biztonsági adatokat csak azoknak a betegeknek az esetében gyűjtünk, akik még kapják a vizsgálat szerinti gyógyszeres kezelést.

Tünetek és káros/gátló események

Valamennyi káros/zavaró és gátló eseményt kódolunk és összegezzük a kezelt csoport szerint. A sürgős kezelést igénylő gátló események előfordulását kezelt csoport, szerv rendszer, komolyság és tulajdonság szerint csoportosítjuk. Emellett a vizsgálat szerinti gyógyszeres kezelés beszüntetését okozó gátló események előfordulását és a komolynak ítélt zavaró eseményeket kezelt csoportonként összesítjük. Csak azokat a káros, zavaró és gátló eseményeket vesszük számításba a biztonságosság elemzése során, amelyek 30 napon belül jelentkeznek azután, hogy a betegnek a vizsgálat tárgyát képező gyógyszer utolsó dózisát beadtuk.

Életfontosságú jelek

Az életfontosságú jeleket felsoroljuk és összesítjük az ütemezési idő és kezelés szerint. A szívsebesség / szív frekvencia és vérnyomás alapértékek változásait kovariancia analízissel elemezzük kovariánsként a kiindulási értékeket alkalmazva.

Klinikai laboratóriumi vizsgálatok

A klinikai laboratóriumi vizsgálat eredményeit összesítjük és kezelt csoportok szerint összehasonlítjuk. A kezelés utáni értékek kiindulási értékekhez képest tapasztalt eltéréseit adott kezelt csoporton belül páros t-próba alkalmazásával elemezzük. A kezelt csoportok közötti különbségeket kovariánsként a kiindulási értékeket használva



kovariancia analízis alkalmazásával elemezzük. Eltolódási táblázatokat használunk fel a laborértékekben mutatkozó eltolódások grafikus ábrázolására. Ezek az eltolódási táblázatok azokat a laborértékeket tartalmazzák, amelyek klinikailag relevánsan magasak vagy alacsonyak a kiinduláskor, illetve a kezelés után. A klinikailag releváns laboratóriumi eredmények előfordulásáról táblázatos kimutatás készül.

Bizottságok

A fő szponzorral együtt minden egyes résztvevő országból vagy régióból delegált vizsgálatot vezető orvosokból álló Irányító/Operatív Bizottság felügyeli a vizsgálatot. A vizsgálatban közreműködik egy független Adatbiztonságot Ellenőrző Monitoring Tanács. Minden végpontról a Kritikus Események Bizottsága dönt.

Irányító/Operatív Bizottság

Az Irányító/Operatív Bizottság az egyes résztvevő országokból vagy régiókból delegált vizsgálatot vezető orvosokból, a szponzorból és független statisztikusokból áll. A vizsgálat lefolytatása során a vizsgálati eredményeket mindvégig vakpróbaként kezelik. A bizottság figyelemmel kíséri a vizsgálat lefolytatásának menetét és a készülő jelentéseket, ideértve a vizsgálatot végzők hálózatának kiépítését, a szakértők számára klinikai útmutatók elkészítését, a magas tudományos minőségi standard biztosítását és bármely a protokoll módosításait érintő, szükségesnek ítélt módosítás végrehajtását. Az Irányító/Operatív Bizottság Alapszabálya határozza meg a bizottság felelősségi körét.

Kritikus Események Bizottsága (CEC)

A független Kritikus Események Bizottsága célja, hogy a vizsgálat időtartama alatt minden egyes beteg esetében osztályozza az összes végpont esemény okát. A Bizottság áttekinti az összes feltételezett végpont eseményről készült dokumentációt és eközben természetesen a kezelés kijelölése tekintetében információkkal nem rendelkezik. A CEC minden egyes esemény természetét értékeli és megállapítja, hogy megfelel-e a végpont vonatkozásában előre meghatározott feltételeknek. A CEC Alapszabálya határozza meg a bizottság felelősségi körét.



Adatbiztonságot Ellenőrző Monitoring Tanács (DSMB) és időközi elemzések

Egy független DSMB-ot állítunk fel a vizsgálat biztonságának és hatásosságának nyomon követésére és annak megállapítására, vajon elegendő kezelési különbség létezik-e a vizsgálat idő előtti befejezéséhez. A DSMB öt tagból áll: négy kardiológusból, azaz a szívbetegség diagnózisának felállításában és a betegség progressziójának vizsgálatában gyakorlott szakemberből, egy orvos statisztikusból, azaz a klinikai vizsgálat adatai elemzésében jártas szakemberből. Egy tag elnökként tevékenykedik. A DSMB egyik tagja sem működik közre vizsgálatot lefolytató orvosként. A DSMB Alapszabálya határozza meg a bizottság felelősségi körét.

Hatásosság esetén a korai vizsgálat lezárásra vonatkozó döntéseket a O'Brian-Fleming típusú, Lan-DeMets alfa kritériumokkal történt körülhatárolás útmutatásai alapján hozzák meg. A DSMB ajánlásait az Irányító/Operatív Bizottság elnökének készített jelentések tartalmazzák, akinek a felelősségi körébe tartozik a kezelés beszüntetésének elrendelése.

Annak érdekében, hogy mind a Searle-nél, mind az összes vizsgálatban résztvevő esetében fenn tudjuk tartani a kísérletek vakpróba jellegét, az időközi jelentéseket - minden aspektust figyelembe véve - egy a DSMB-vel közvetlenül együttműködő, kívülálló statisztikusokból álló csoport fogja elkészíteni.

IVRS Központ

IVRS központot hozunk létre a kezelési mód kijelölésére, az vizsgálat körébe történő besorolás, a vizsgálat köréből való kivonás és a gyógyszer ellátmánnyal való ellátás nyomon követésére.

Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyszerkombináció, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy terápiásan hatásos mennyiségű angiotenzin konvertáló enzim inhibitor és epoxi-szteroid aldosteron receptor antagonistát tartalmaz, amely epoxi-szteroid aldosteron receptor antagonista a kezelés során az aldosteron antagonista hatás kifejtéséhez elegendő mennyiségben van jelen, de ez az aldosteron receptor antagonista mennyiség nem indukál káros mellékhatásokat.
2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkombináció, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az aldosteron receptor antagonista 9α -, 11α - helyettesített epoxi gyökkel rendelkező epoxi-szteroid típusú vegyület.
3. A 2. igénypont szerinti gyógyszerkombináció, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az epoxi-szteroid típusú vegyület eplerenon.
4. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkombináció, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az angiotenzin konvertáló enzim inhibitor az alacepril, benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilát, fosinopril, fosinoprilát, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, saralasin-acetát, temocapril, trandolapril, ceranapril, moexipril, quinaprilát, spirapril, Bioproject BP1.137, Chiesi CHF 1514, Fisons FPL-66564, idrapril, Marion Merrell Dow MDL-100240, perindoprilat, valamint Servier S-5590 által alkotott csoportból kerül kiválasztásra.
5. A 4. igénypont szerinti gyógyszerkombináció, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az angiotenzin konvertáló enzim inhibitor az alacepril, benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilát, fosinopril, fosinoprilát, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, saralasin-acetát, temocapril, trandolapril, ceranapril, moexipril, quinaprilát és spirapril által alkotott csoportból kerül kiválasztásra.

6. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkombináció, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a kombináciban jelenlévő angiotenzin konvertáló enzim inhibitor és az aldosteron receptor antagonistá tömegarányát úgy állítjuk be, hogy az angiotenzin konvertáló enzim hatóanyag az aldosteron receptor antagonistá hatóanyaghoz viszonyítva körülbelül 0,5 : 1 és körülbelül 20 : 1 közötti tömegarány tartományba essen.

7. A 6. igénypont szerinti gyógyszerkombináció, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a két hatóanyag tömegaránya körülbelül 1 : 1 és körülbelül 15 : 1 közötti tartományba esik.

8. A 7. igénypont szerinti gyógyszerkombináció, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a két hatóanyag tömegaránya körülbelül 1 : 1-hez és körülbelül 5 : 1 közötti tartományba esik.

9. Kombinált kezelési eljárás szív és érrendszeri betegségek kezelésére olyan alany esetében, aki szív és érrendszeri betegségekben szenved vagy aki arra hajlamos, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a kombinált kezelési eljárás annak a két komponensű gyógyszerkombináció hatásos mennyiségének a beadásából áll, amely lényegében első komponensként angiotenzin konvertáló enzim inhibitor és második komponensként epoxi-szteroid aldosteron receptor antagonistát tartalmaz, amely utóbbi az aldosteron antagonistá hatást kifejtéséhez terápiásan hatásos mennyiségben van jelen, de ez a mennyiség káros mellékhatásokat nem indukál.

10. A 9. igénypont szerint kombinált kezelési eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az alany szívbetegségben szenved vagy arra hajlamos, valamint az alany esetében további követelmény a hyperkalemia fellépésének elkerülése.

11. A 10. igénypont szerinti kombinált kezelési eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az alany tolulások szívbetegségre hajlamos.

12. A 10. igénypont szerinti kombinált kezelési eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az alany magasvérnyomás betegségre hajlamos.

13. A 10. igénypont szerinti kombinált kezelési eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az angiotenzin konvertáló enzim inhibitor és az epoxi-szteroid aldosteron receptor antagonistát beadjuk.

14. A 10. igénypont szerinti kombinált kezelési eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az angiotenzin konvertáló enzim inhibitor és az epoxi-szteroid aldosteron receptor antagonistát lényegében egyidejűleg adjuk be.

15. A 9. igénypont szerinti kombinált kezelési eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az epoxi-szteroid aldosteron receptor antagonista 9α -, 11α -helyettesített epoxi gyökkel rendelkező epoxi-szteroid típusú vegyület.

16. A 15. igénypont szerinti kombinált kezelési eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az epoxi-szteroid típusú vegyület eplerenon.

17. A 9. igénypont szerinti kombinált kezelési eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az angiotenzin konvertáló enzim inhibitor az alacepril, benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilát, fosinopril, fosinoprilát, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, saralasin-acetát, temocapril, trandolapril, ceranapril, moexipril, quinaprilát, spirapril, Bioproject BP1.137, Chiesi CHF 1514, Fisons FPL-66564, idrapril, Marion Merrell Dow MDL-100240, perindoprilat, valamint Servier S-5590 által alkotott csoportból kerül kiválasztásra.

18. A 17. igénypont szerinti kombinált kezelési eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az angiotenzin konvertáló enzim inhibitor az alacepril, benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilát, fosinopril, fosinoprilát, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, saralasin-acetát, temocapril, trandolapril,

ceranapril, moexipril, quinaprilát és spirapril által alkotott csoportból kerül kiválasztásra.

19. A 9. igénypont szerinti kombinált kezelési eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a kezelés során használt a angiotenzin konvertáló enzim inhibitor és az aldosteron receptor antagonistá tömegarányát úgy állítjuk be, hogy az angiotenzin konvertáló enzim hatóanyag az aldosteron receptor antagonistá hatóanyaghoz viszonyítva körülbelül 0,5 : 1 és körülbelül 20 : 1 közötti tömegarány tartományba essen.

20. A 19. igénypont szerinti kombinált kezelési eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a két hatóanyag tömegaránya körülbelül 1 : 1 és körülbelül 15 : 1 közötti tartományba esik.

21. A 20. igénypont szerinti kombinált kezelési eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a két hatóanyag tömegaránya körülbelül 1 : 1 és körülbelül 5 : 1 közötti tartományba esik.

22. A 9. igénypont szerinti kombinált kezelési eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy amikor az angiotenzin konvertáló enzim inhibitor captopril, azt körülbelül 40mg/dózis és körülbelül 80mg/dózis közötti tartományban, az enalapril pedig körülbelül 5mg/dózis és körülbelül 25mg/dózis közötti tartományban alkalmazzuk.

23. A 22. igénypont szerinti kombinált kezelési eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy amikor az epoxi-szteroid típusú aldosteron receptor antagonistá eplerenon, és azt körülbelül 25mg/dózis és körülbelül 100mg/dózis közötti dózis tartományban alkalmazzuk.

A meghatalmazott

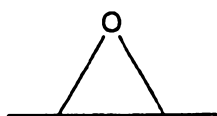
44 oldal rajzzal
2002. 03. 27
PK

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.C. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

A2

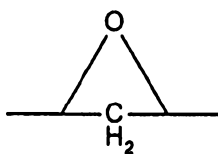
P02 005 19

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



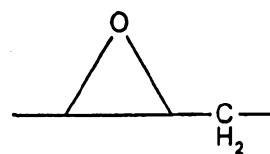
epoxi-etil

(1)



1,3-epoxi-propil

(2)



1,2-epoxi-propil

(3)

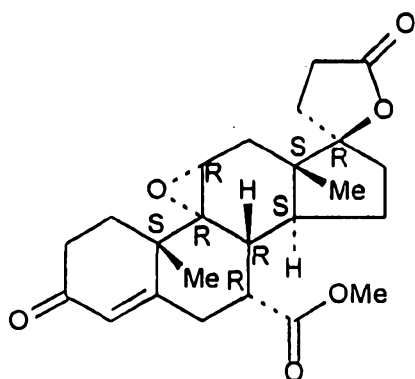
1. Táblázat: Aldoszon receptor antagonisták

vegyület

molekula szerkezet

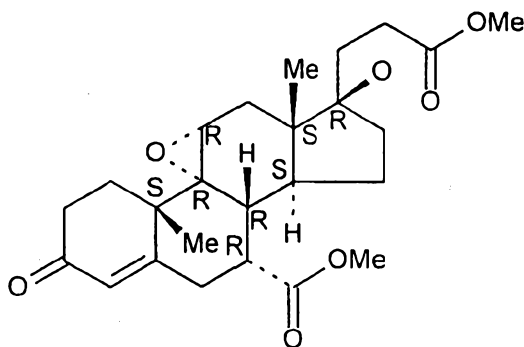
név

1



pregn-4-én-7,21-dikarboxilsav ,
9,11-epoxi-17-hidroxi-3-oxo-, Y-lakton-
-metilészter(7 α , 11 α , 17 α)-

2



pregn-4-én-7,21-dikarboxilsav ,
9,11-epoxi-17-hidroxi-3-oxo-, dimetilészter
(7 α , 11 α , 17 α)-

P0200519

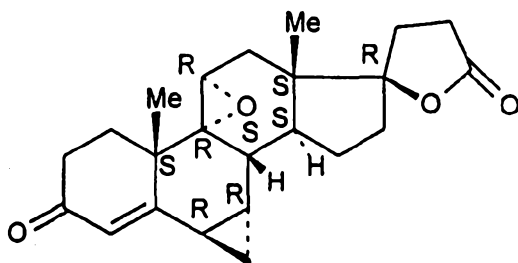
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

vegyület

molekula szerkezet

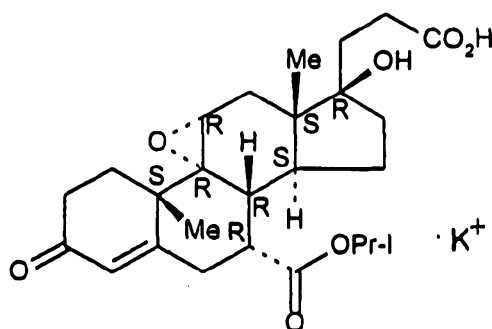
név

3



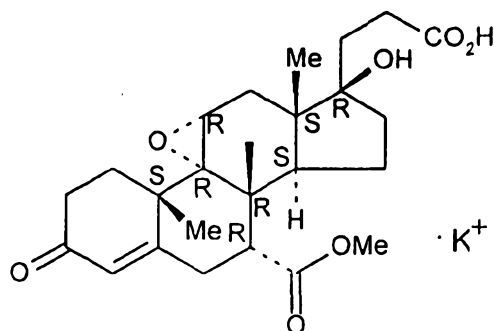
3'H-cikloproba [6,7] pregn-4,6-dién-
-21-karboxilsav, 9,11-epoxi-6,7-dihidro-17-
-hidroxi-3-oxo-γ-lakton-(6 β , 7 β ,
11 β , 17 β)-

4



pregn-4-én-7,21-dikarboxilsav,
9,11-epoxi-17-hidroxi-3-oxo-7-(1-metiletil)
észter, monokáliumsó, (7 α , 11 α , 17 α)-

5



pregn-4-én-7,21-dikarboxilsav,
9,11-epoxi-17-hidroxi-3-oxo-7-metiletil)
észter, monokáliumsó, (7 α , 11 α , 17 α)-

P0200519

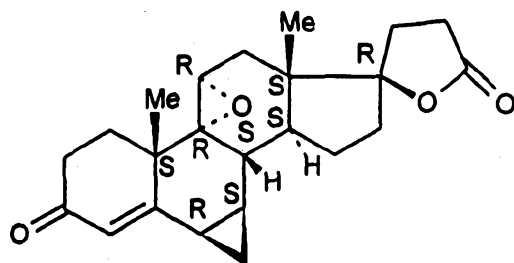
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

vegyület

molekula szerkezet

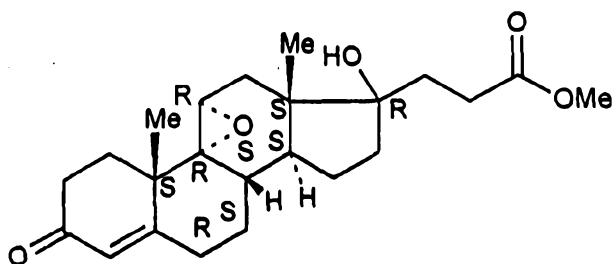
név

6



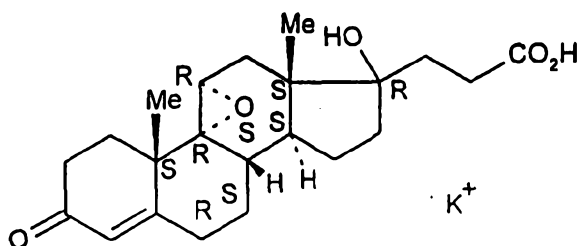
3'H-cikloprob [6,7] pregn-1,4,6-trién-
-21-karboxilsav , 9,11-epoxi-6,7-dihidro-17-
-hidroxi-3-oxo-, Y-lakton-(6 α , 7 α , 11 α)-

7



3'H-cikloprob [6,7] pregn-4,6-dién-
-21-karboxilsav , 9,11-epoxi-6,7-dihidro-17-
-hidroxi-3-oxo-, metilészter(6 α , 7 α , 17 α)-

8



3'H-cikloprob [6,7] pregn-4,6-dién-
-21-karboxilsav , 9,11-epoxi-6,7-dihidro-17-
-hidroxi-3-oxo-, monokáliumsó(6 α , 7 α ,
11 α , 17 α)-

P02 005 19

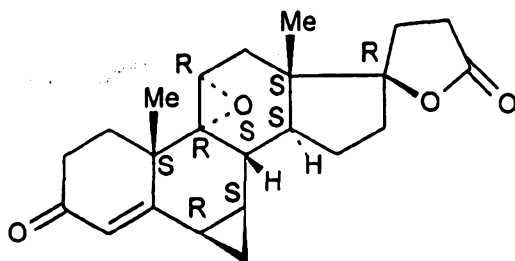
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

vegyület

molekula szerkezet

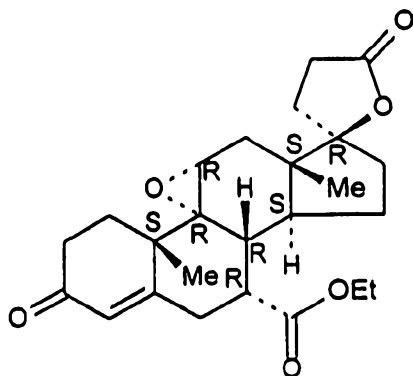
név

9



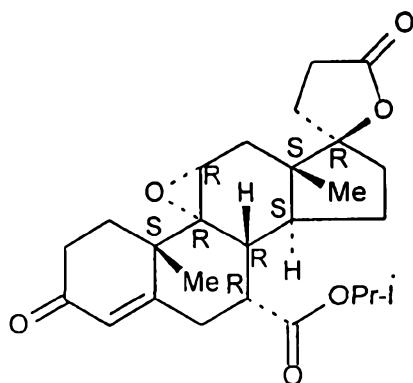
3'H-ciklopro[6,7] pregn-4,6-trien-
-21-karboxilsav, 9,11-epoxi-6,7-dihidro-17-
-hidroxi-3-oxo-, lakton-(6, 7, 11, 17)-

10



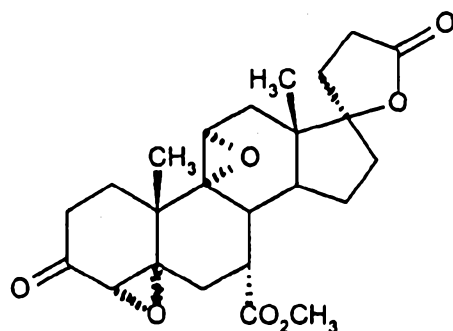
pregn-4-én-7,21-dikarboxilsav,
9,11-epoxi-17-hidroxi-3-oxo-, Y-lakton-
-etilészter(7, 11, 17)-

11

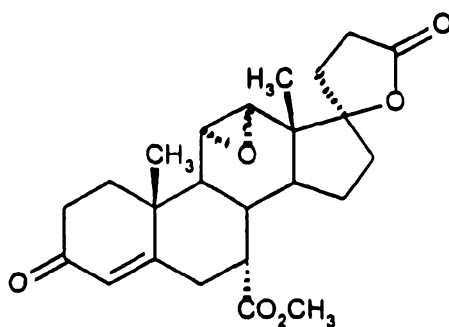


pregn-4-én-7,21-dikarboxilsav,
9,11-hidroxi-17-hidroxi-3-oxo-, Y-lakton, 1-
-metiletilészter(7, 11, 17)-

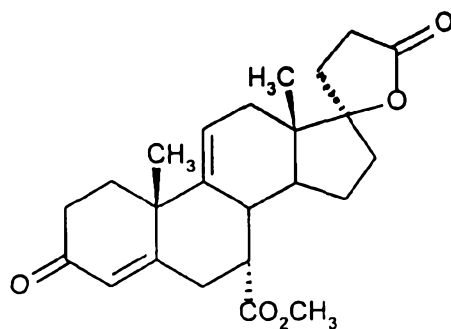
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(3)



(4)

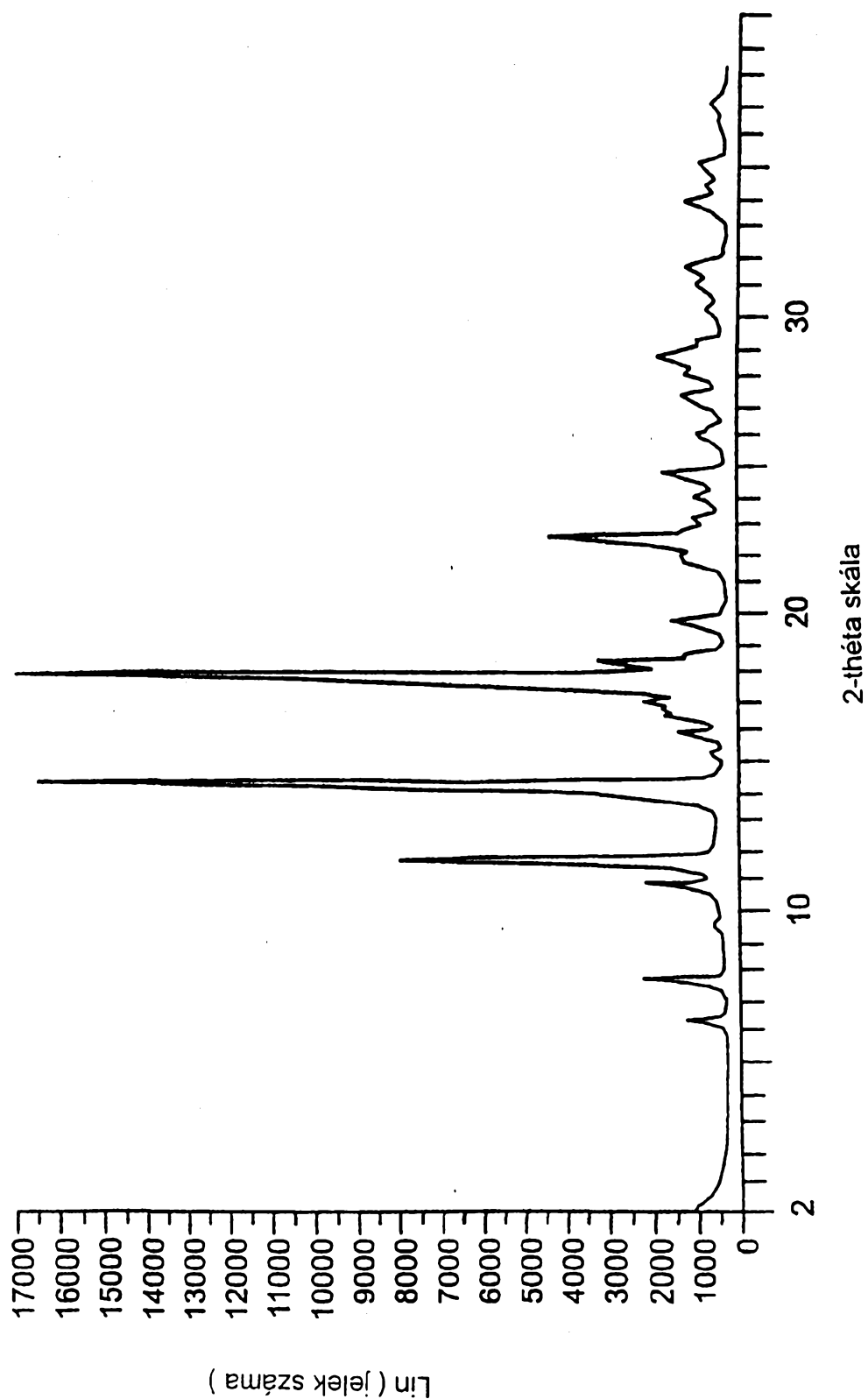


(5)

P0200519

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

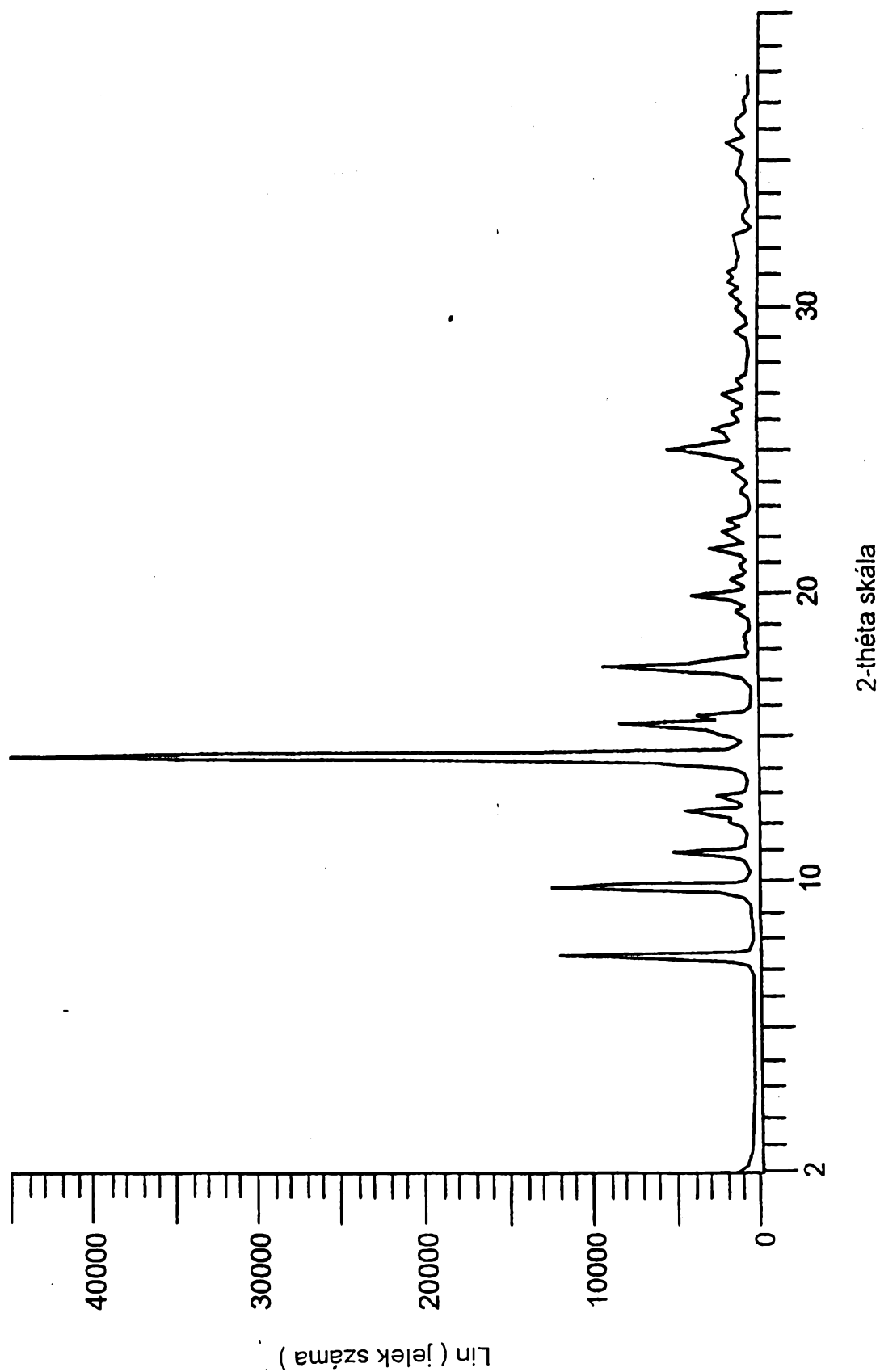
1-A ábra



P02 005 19

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

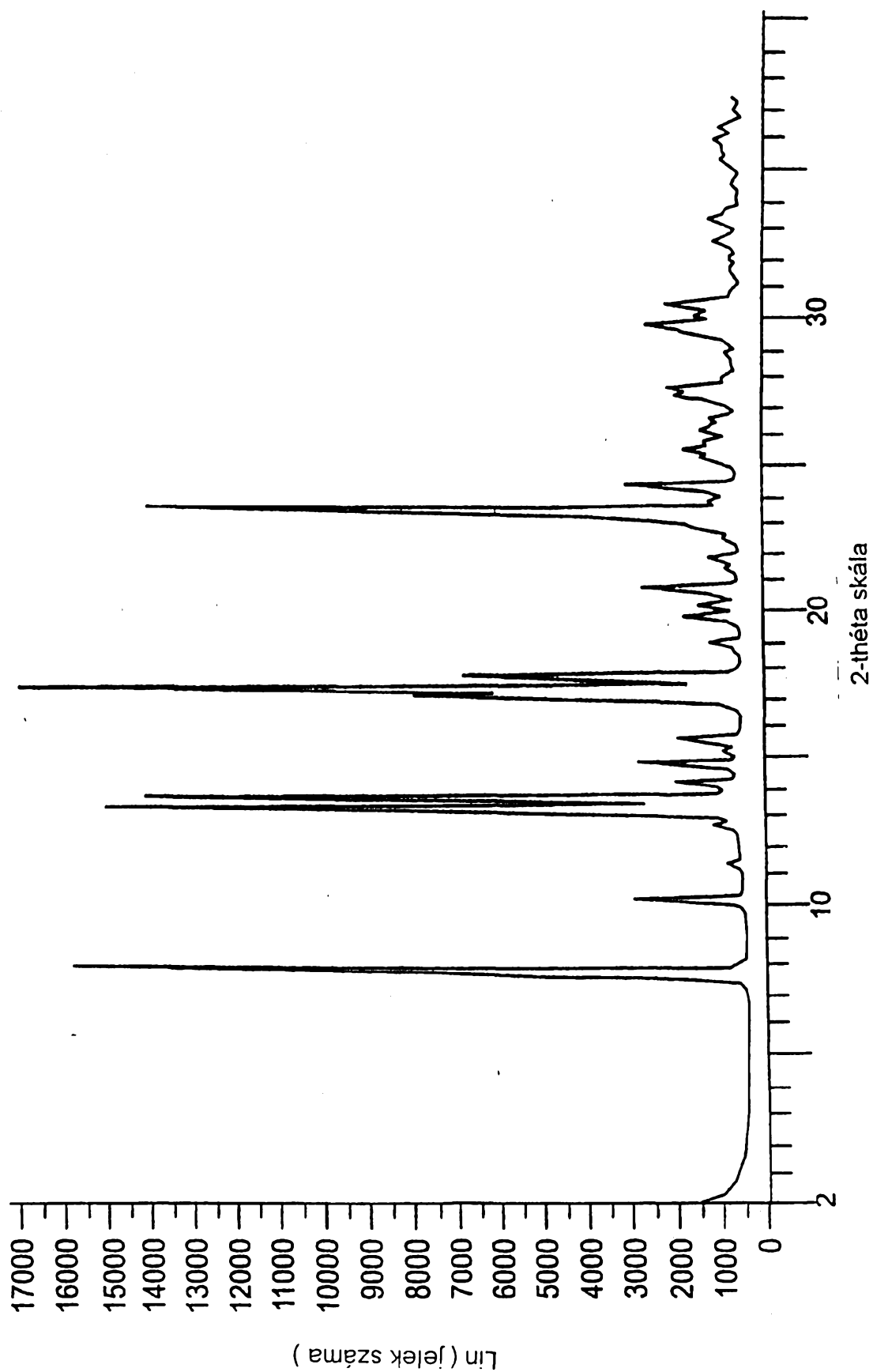
1-B ábra



P02 005 19

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1-C ábra

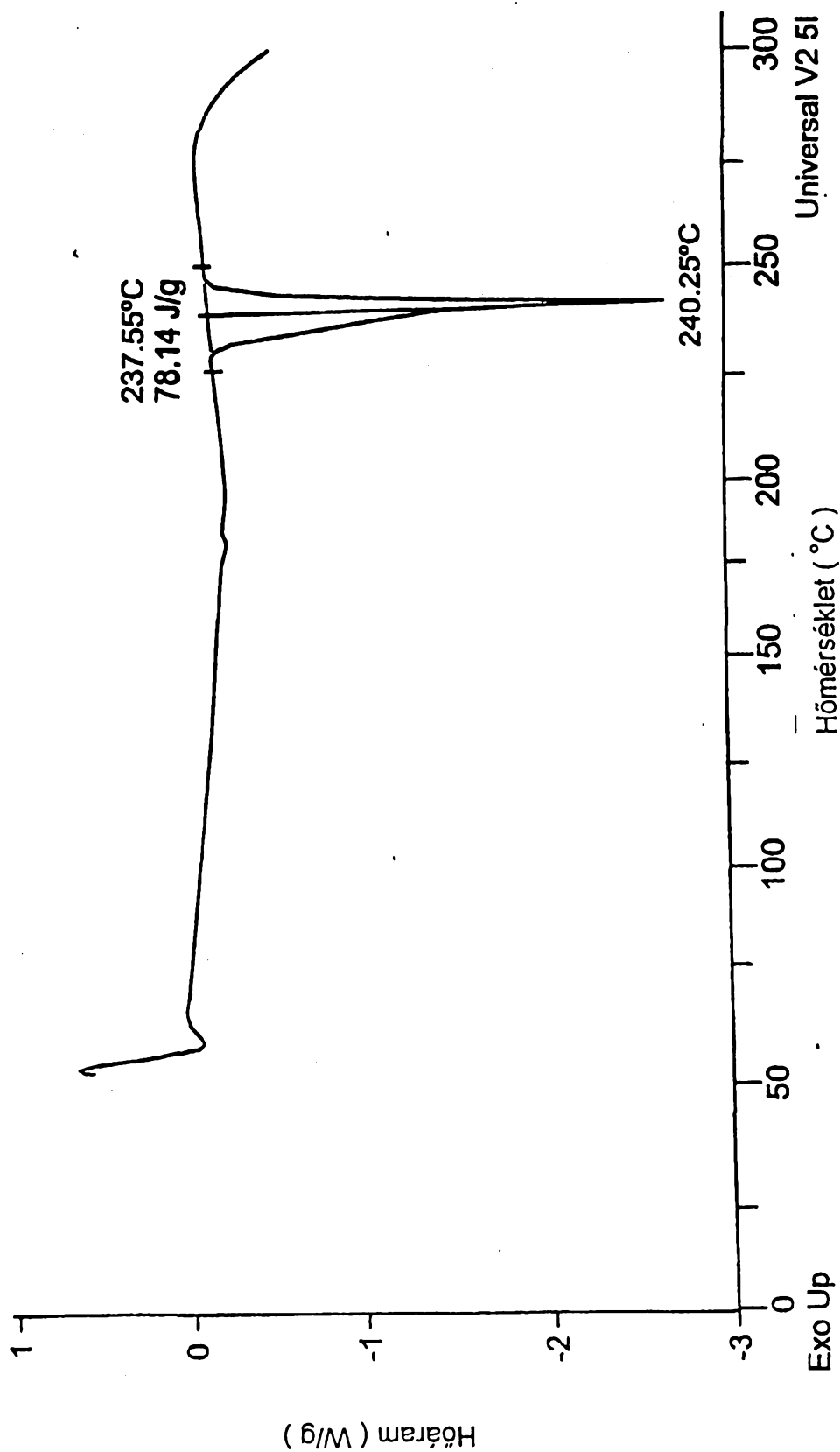


P02 005 19

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

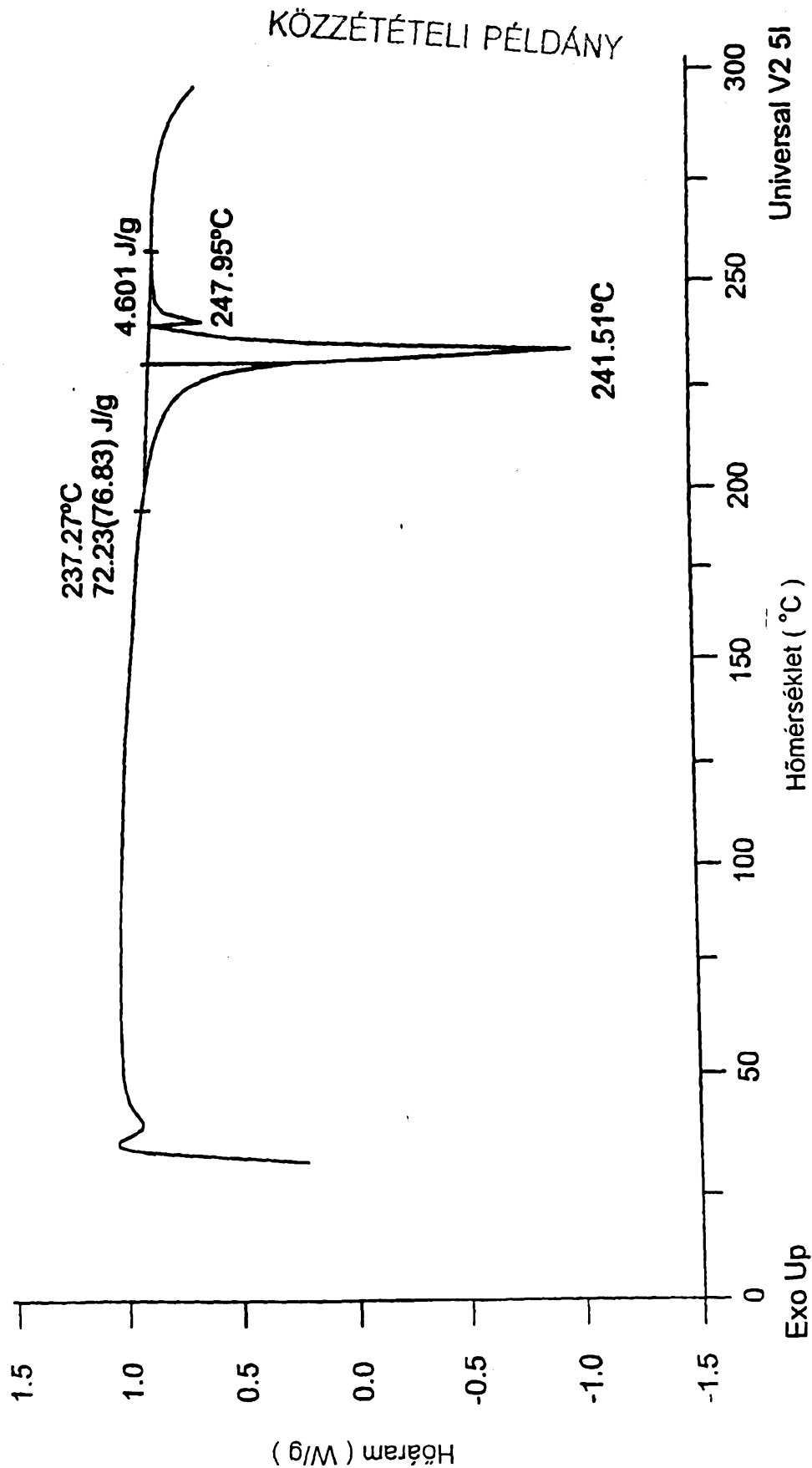
2-A ábra

Minta méret: 0.6360 mg
Módszer: 10 DEG C/MIN, AMB TO 300
Megjegyzés: Lezárt edény



2-B ábra

Minta méret: 1.7840 mg
Módszer: 10 DEG C/MIN AMB TO 300
Megjegyzés: zárt edény

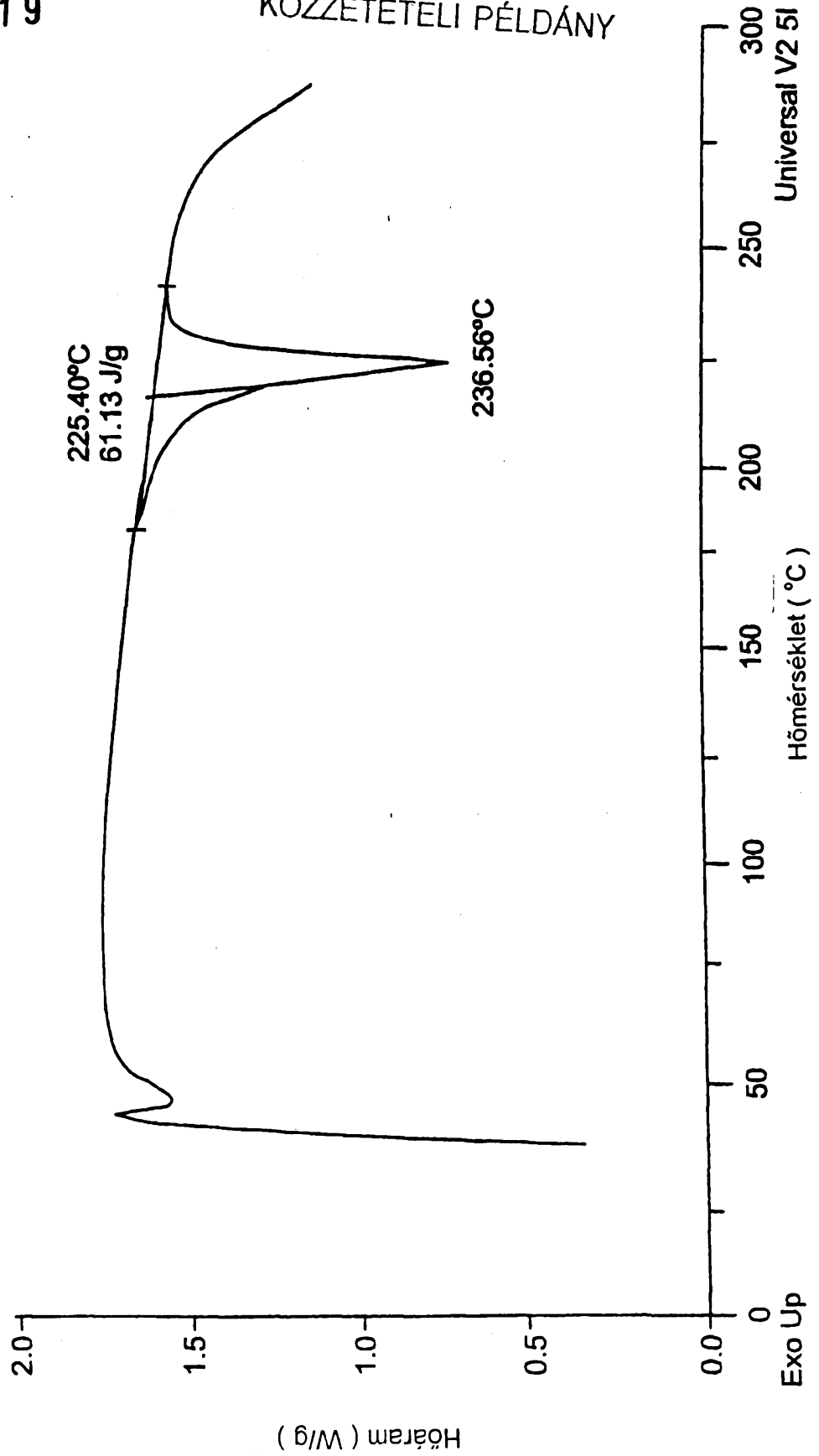


P02 005 19

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2-C ábra

Minta méret: 1.4230 mg
Módszer: 10 DEG C/MIN AMB TO 300
Megjegyzés: zárt edény



P0200519

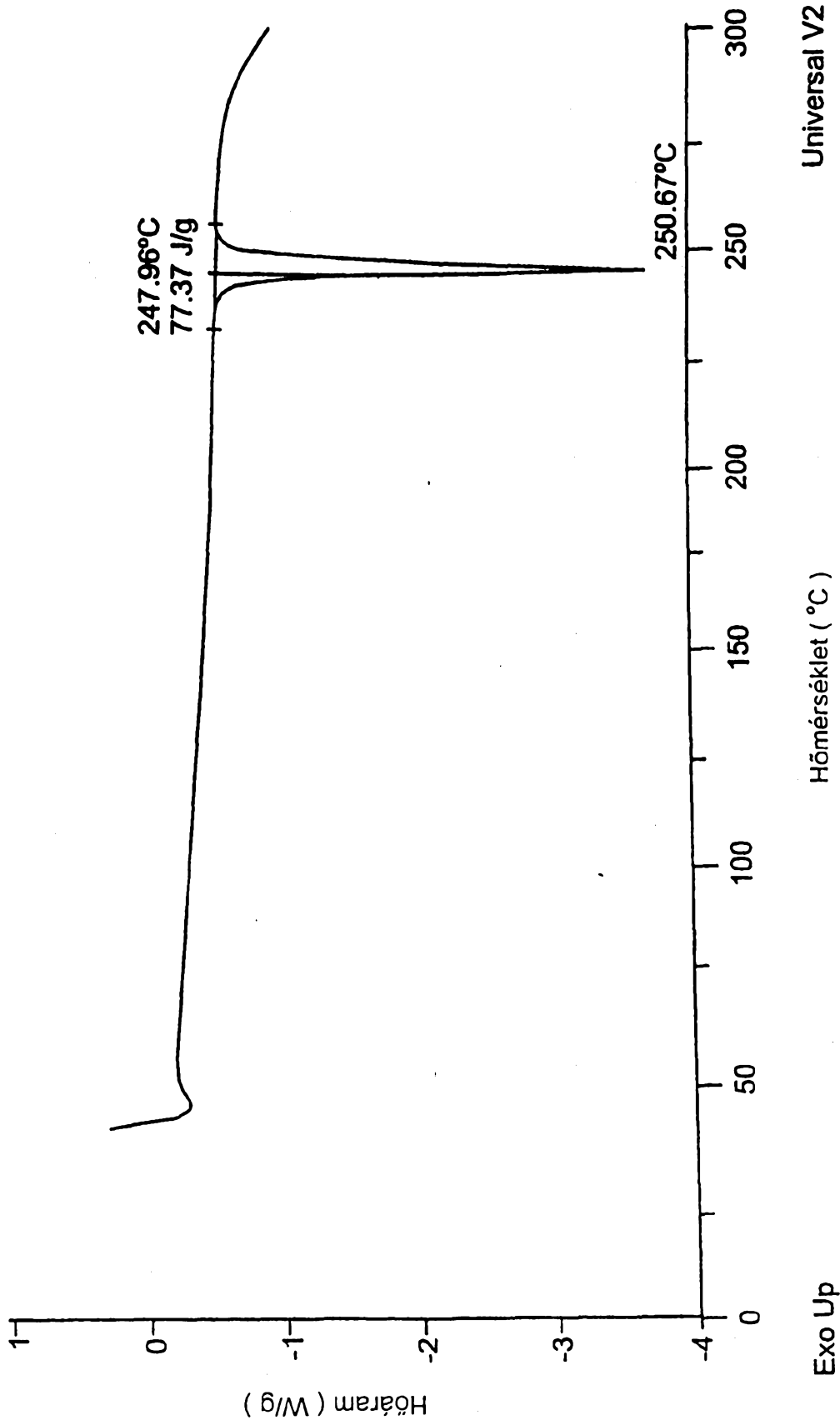
12/44

73.337/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2-D ábra

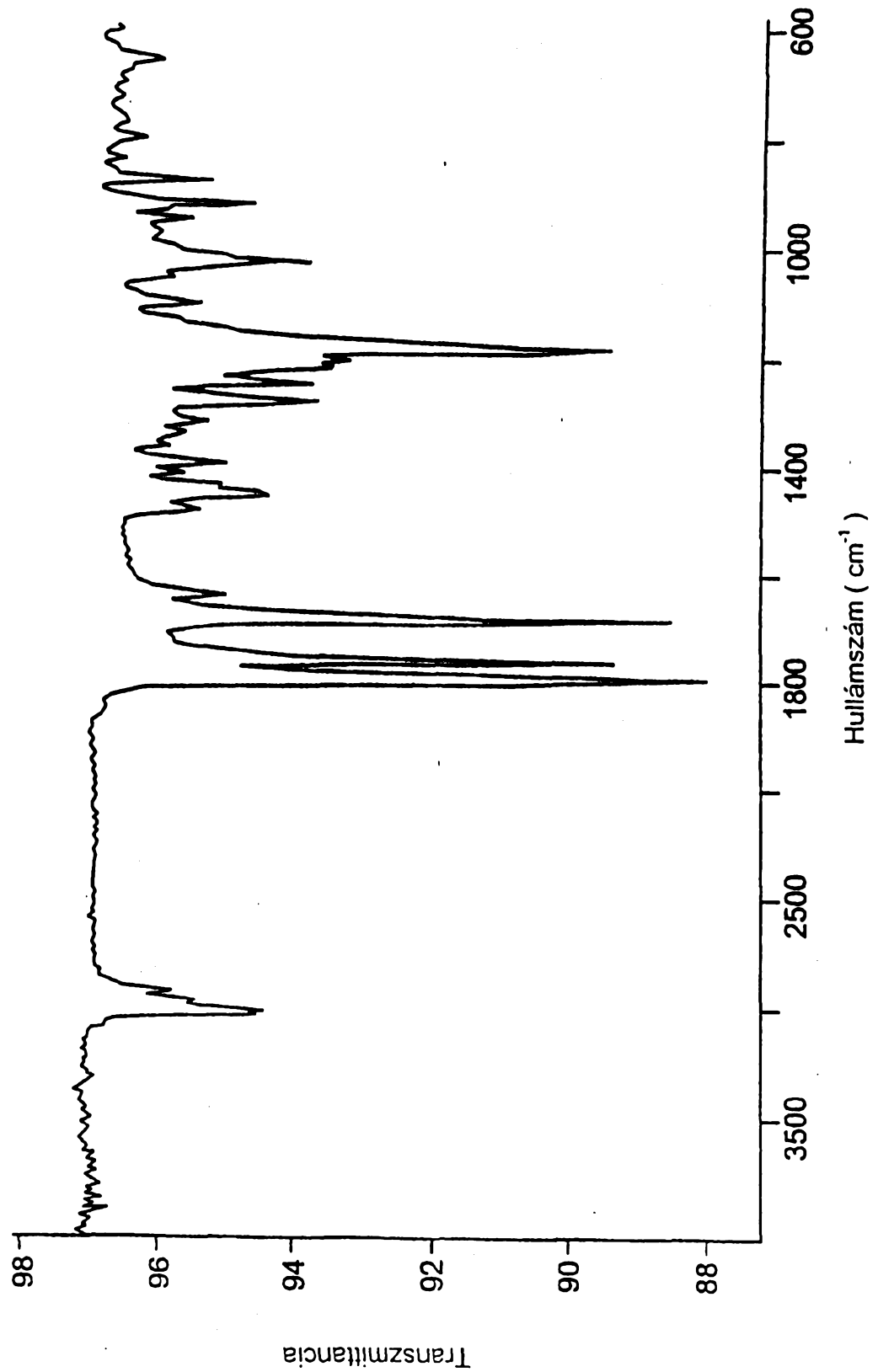
Minta méret: 1.0400 mg
Módszer: 10 DEG C/MIN AMB TO 300
Megjegyzés: zárt edény



P02 005 19

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

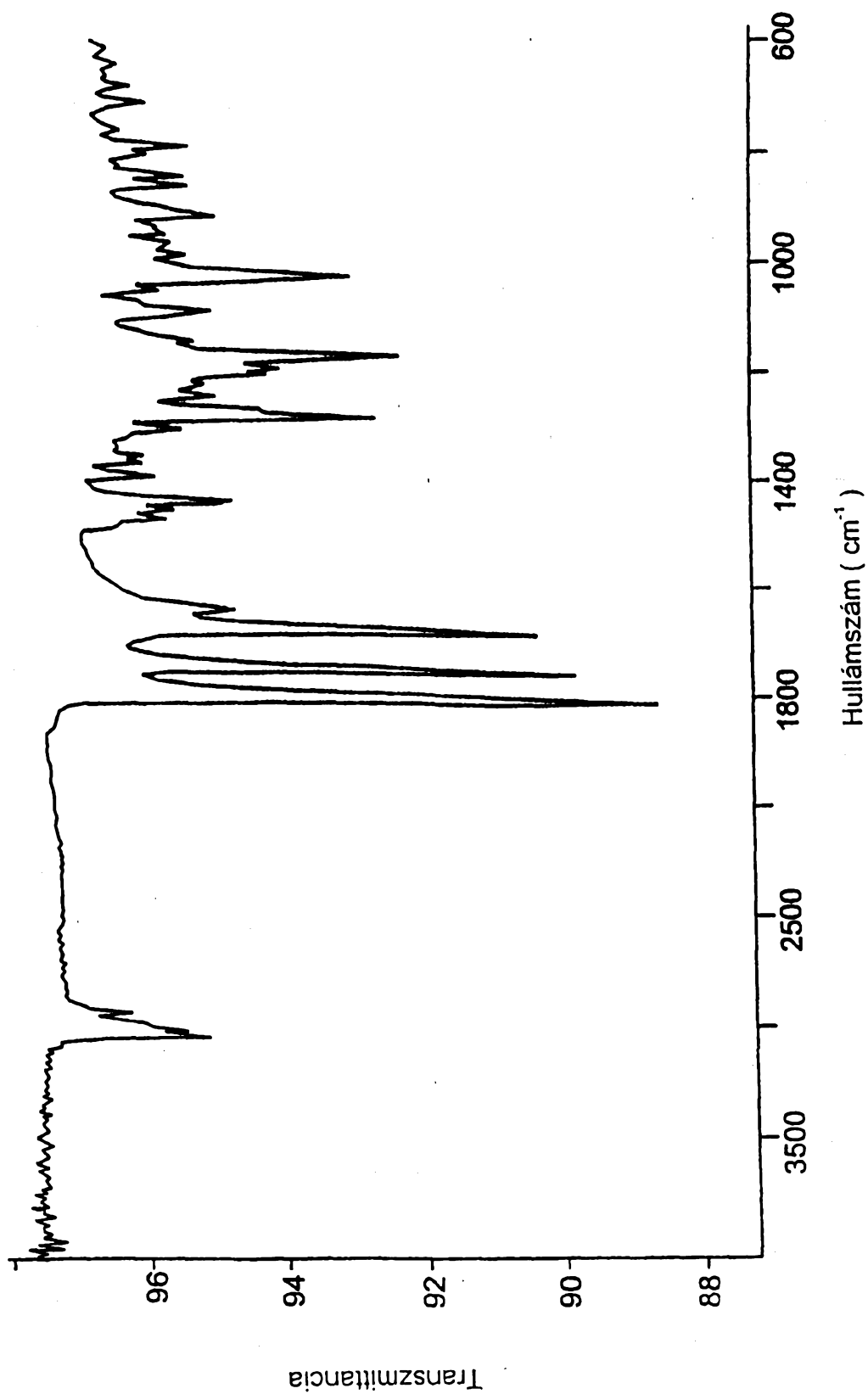
3-A ábra



P02 005 19

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

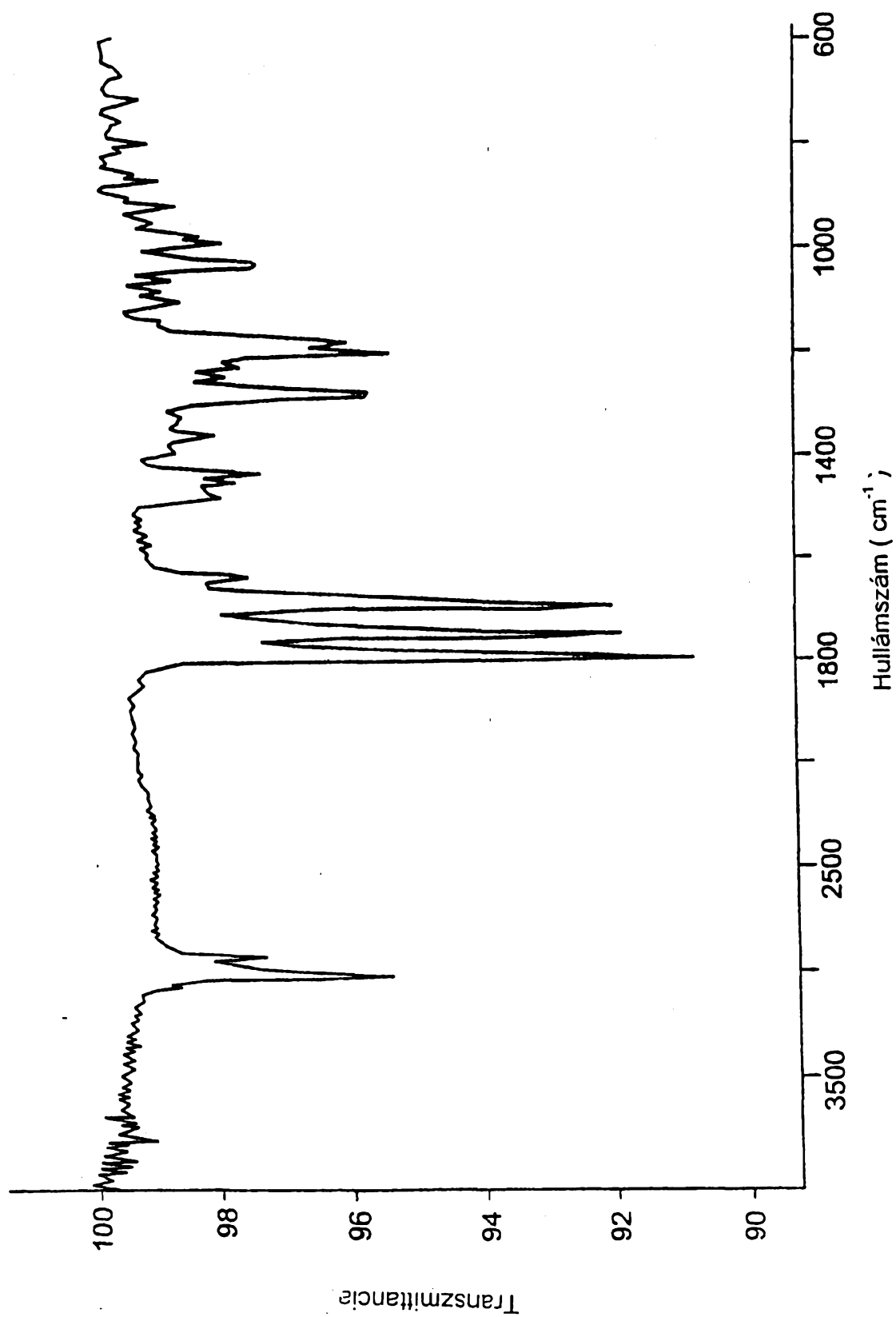
3-B ábra



P02 005 19

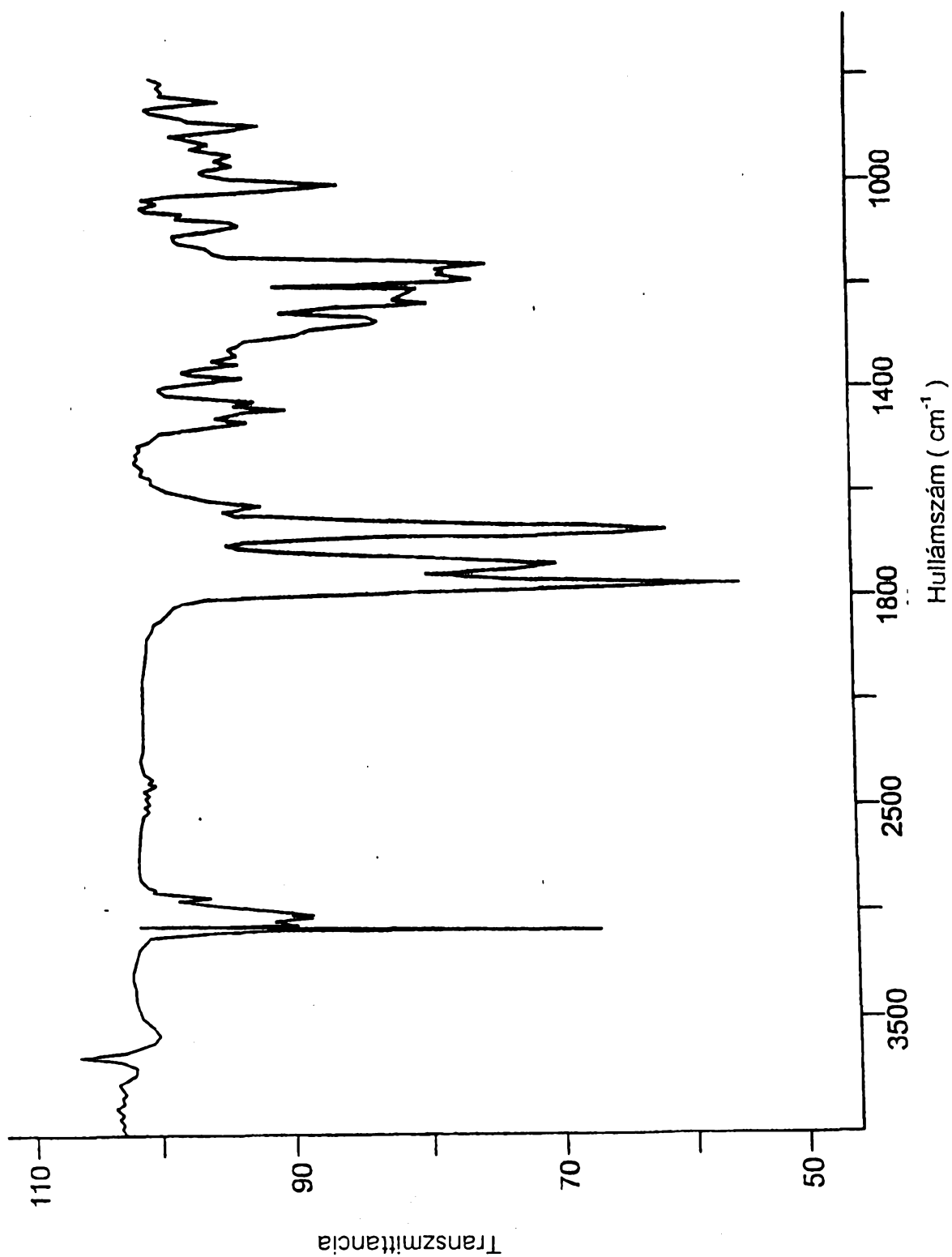
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

3-C ábra



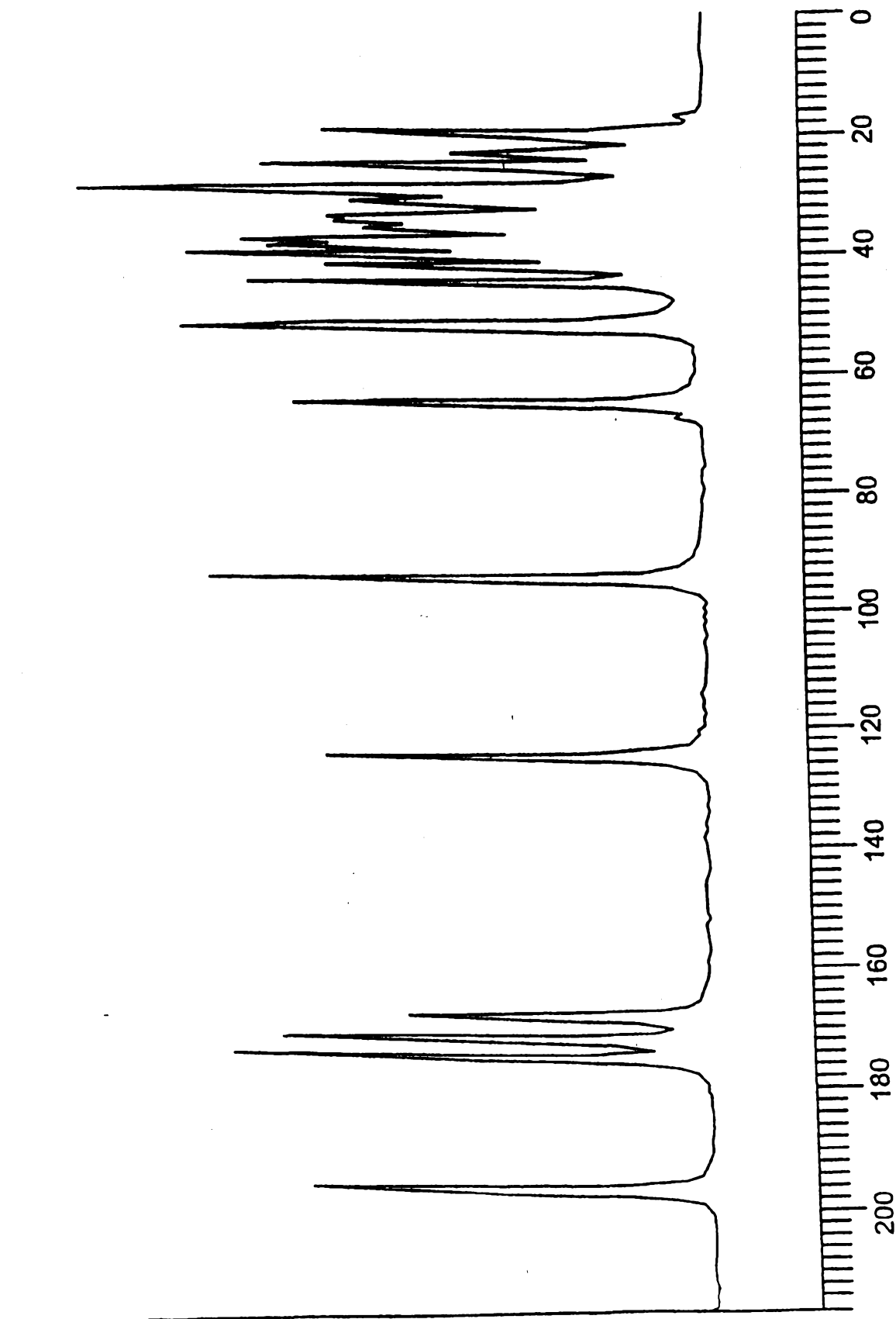
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

3-D ábra



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

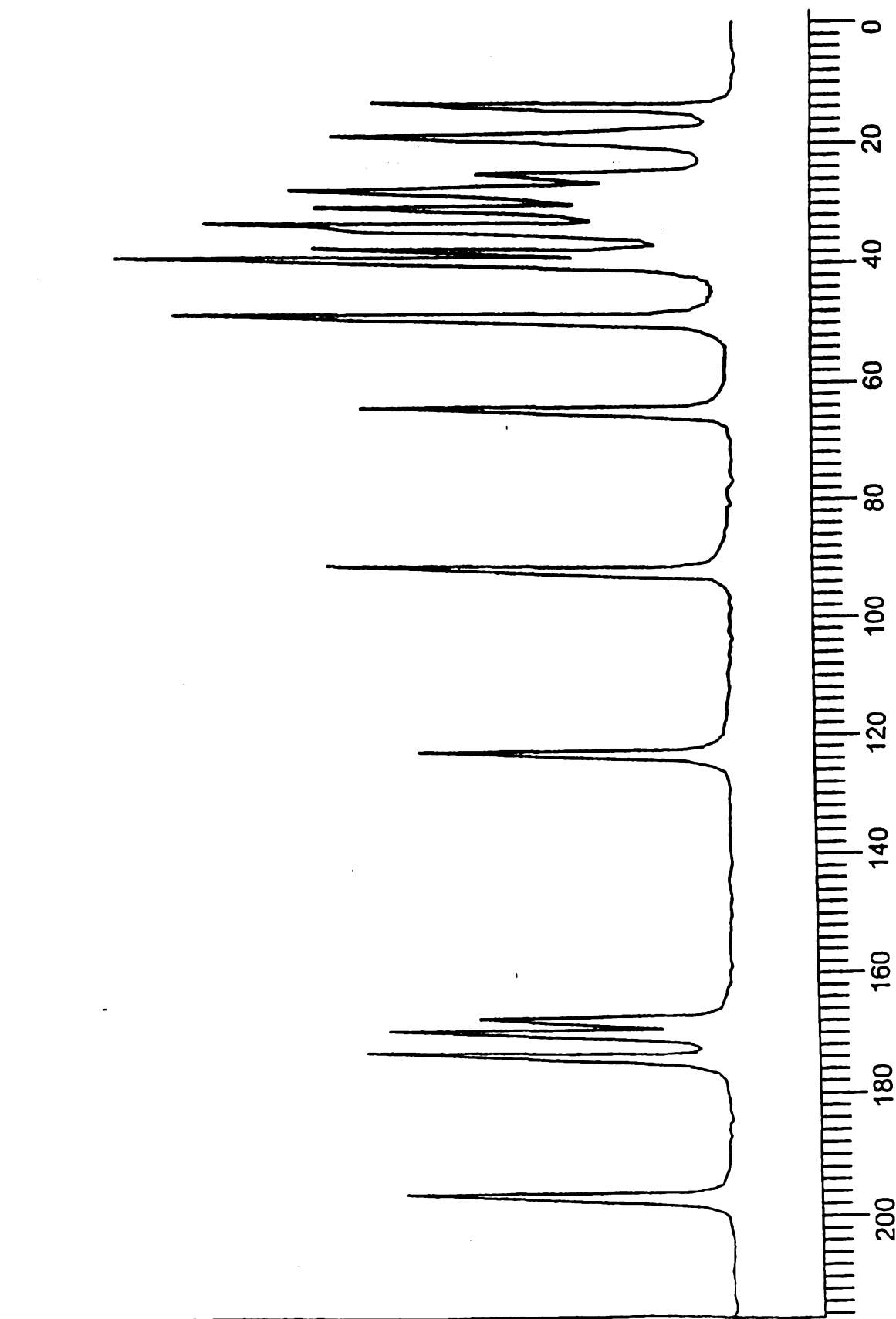
4. ábra



P0200519

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5. ábra



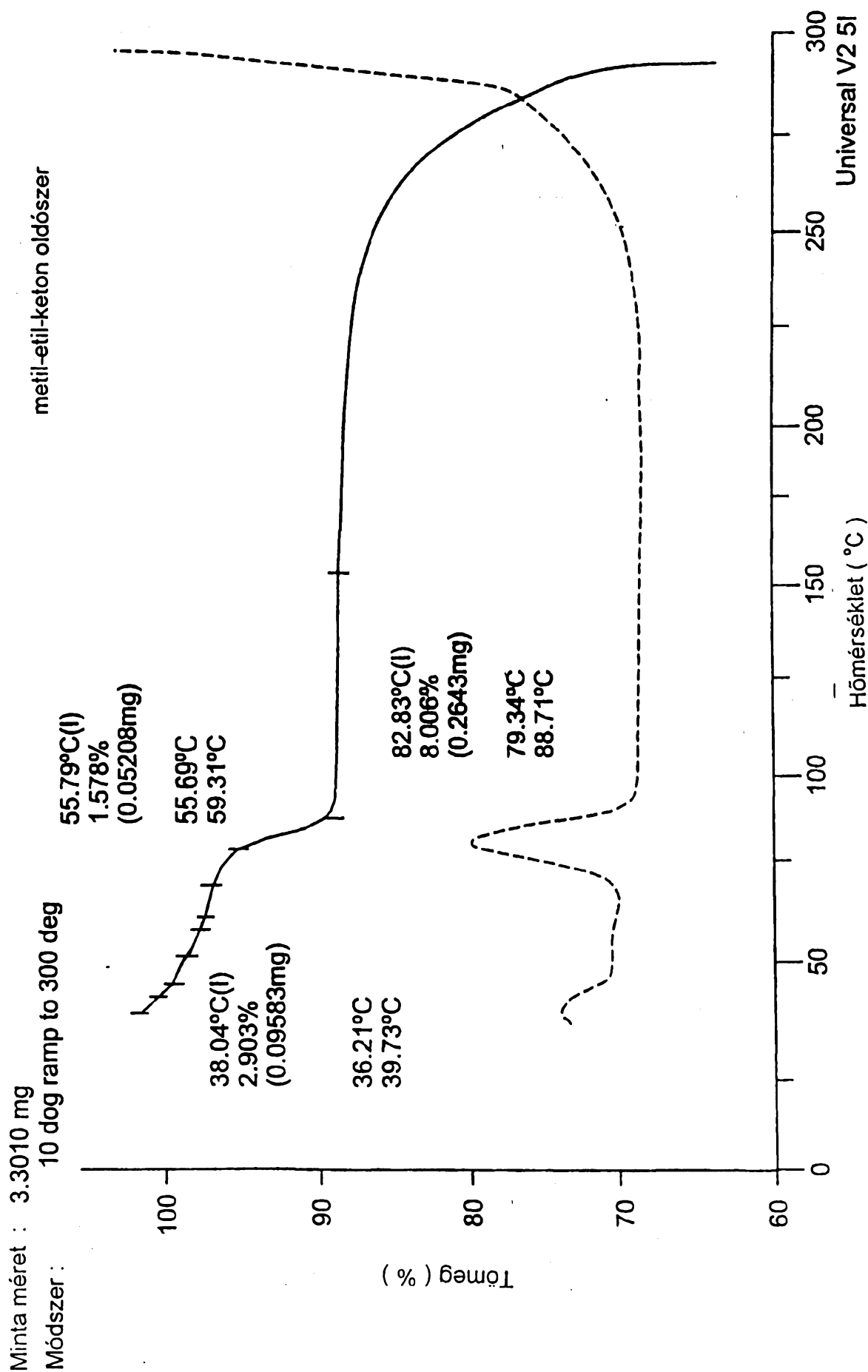
P0200519

19/44

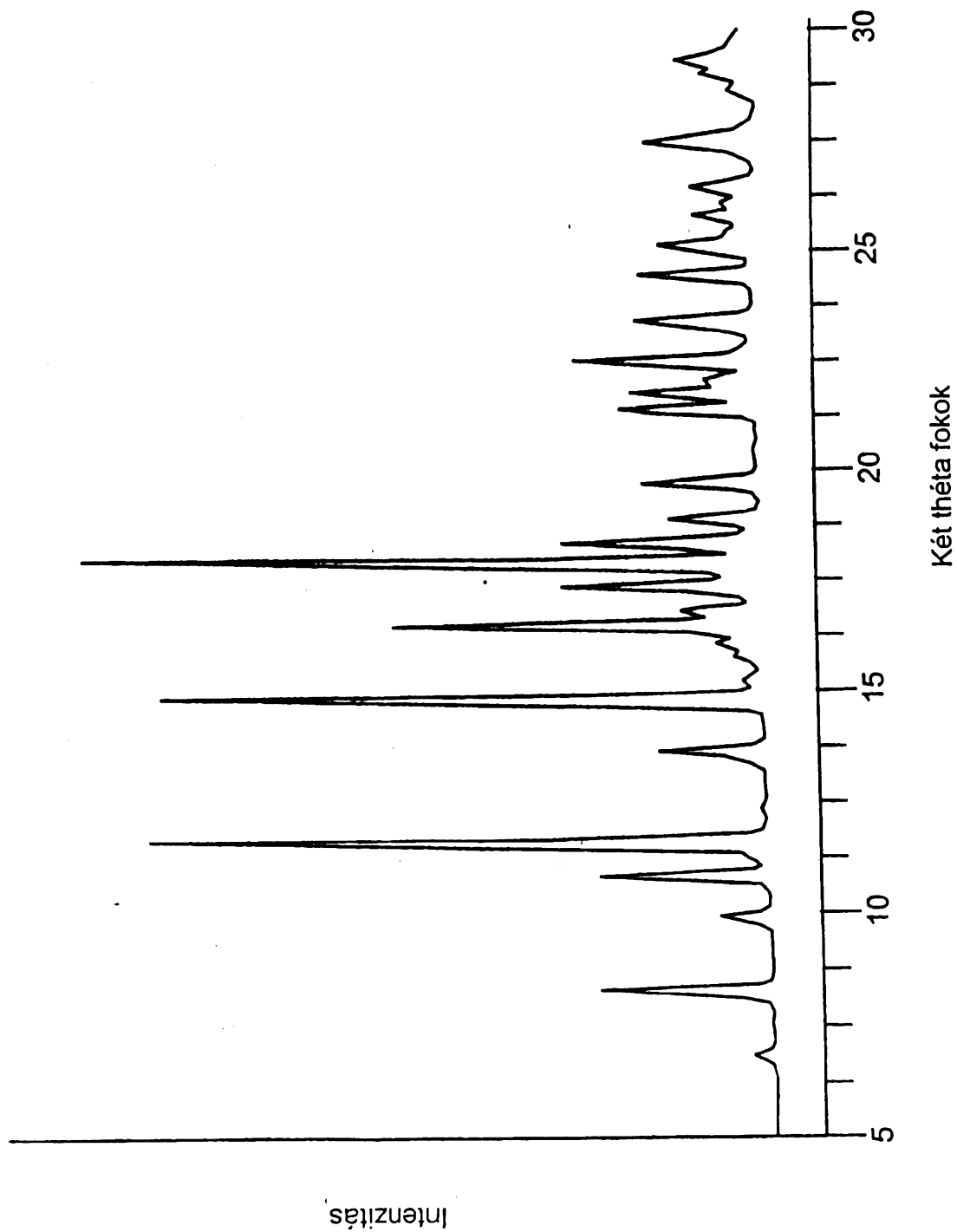
73.33/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

6-A ábra

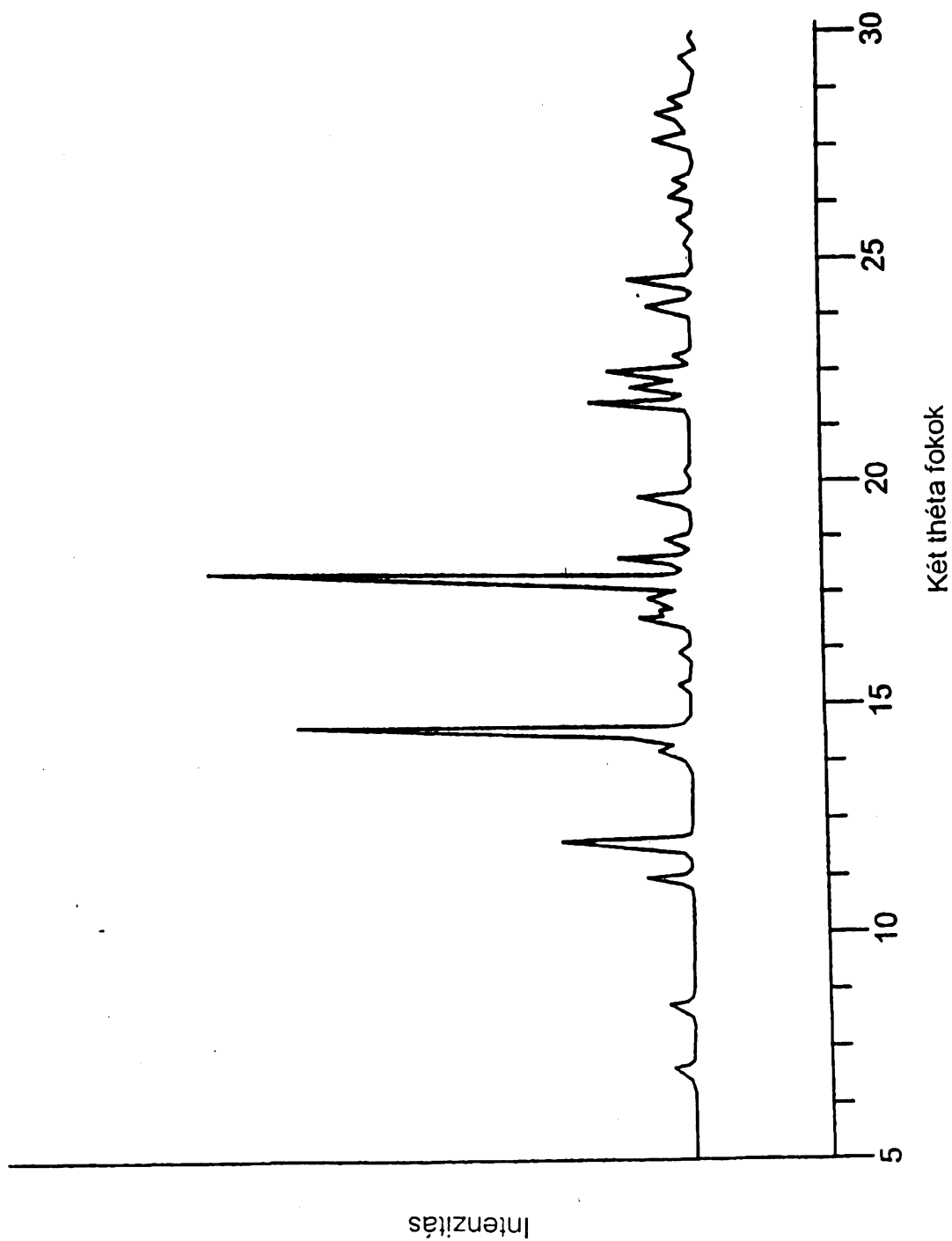


7. ábra



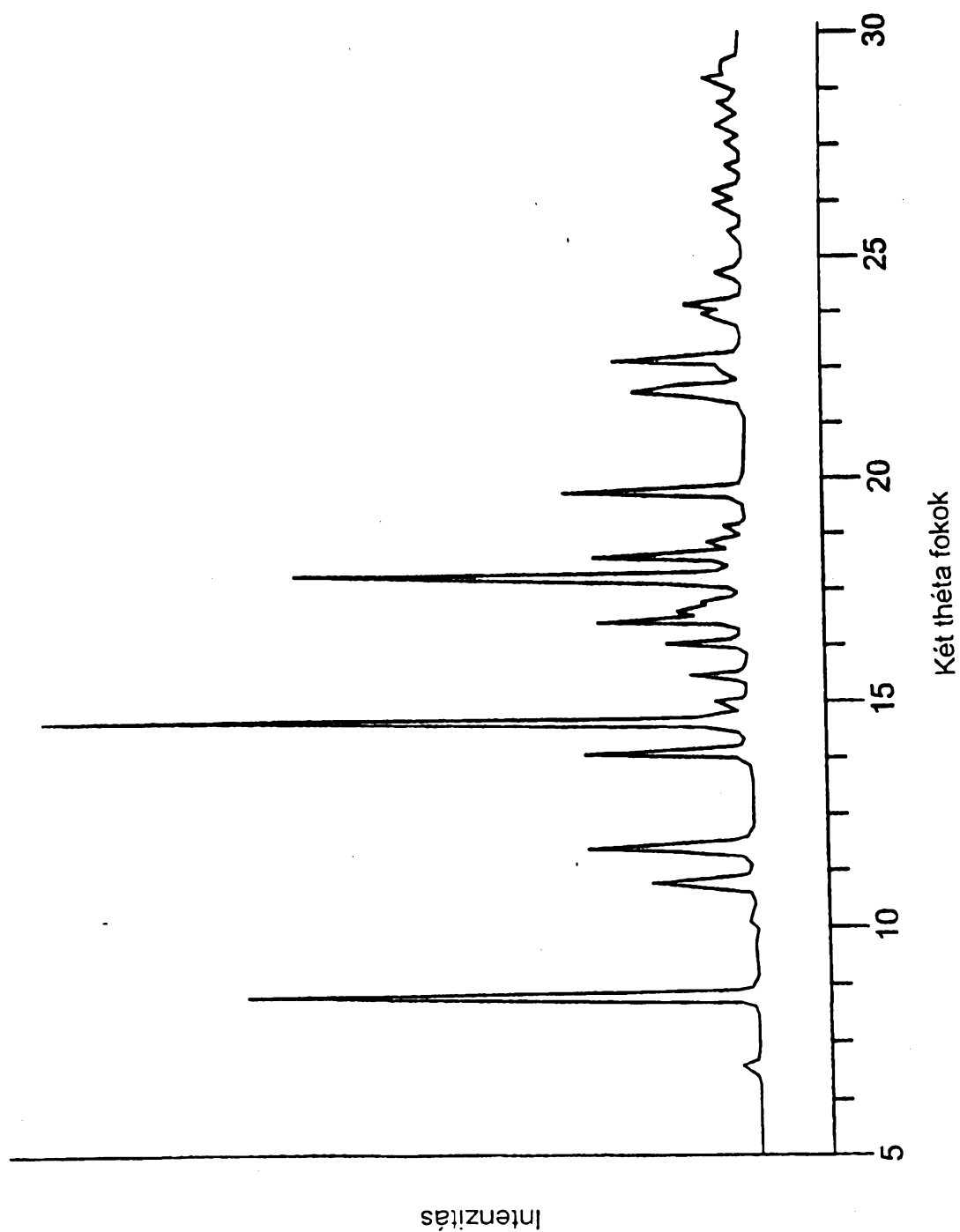
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

8. ábra

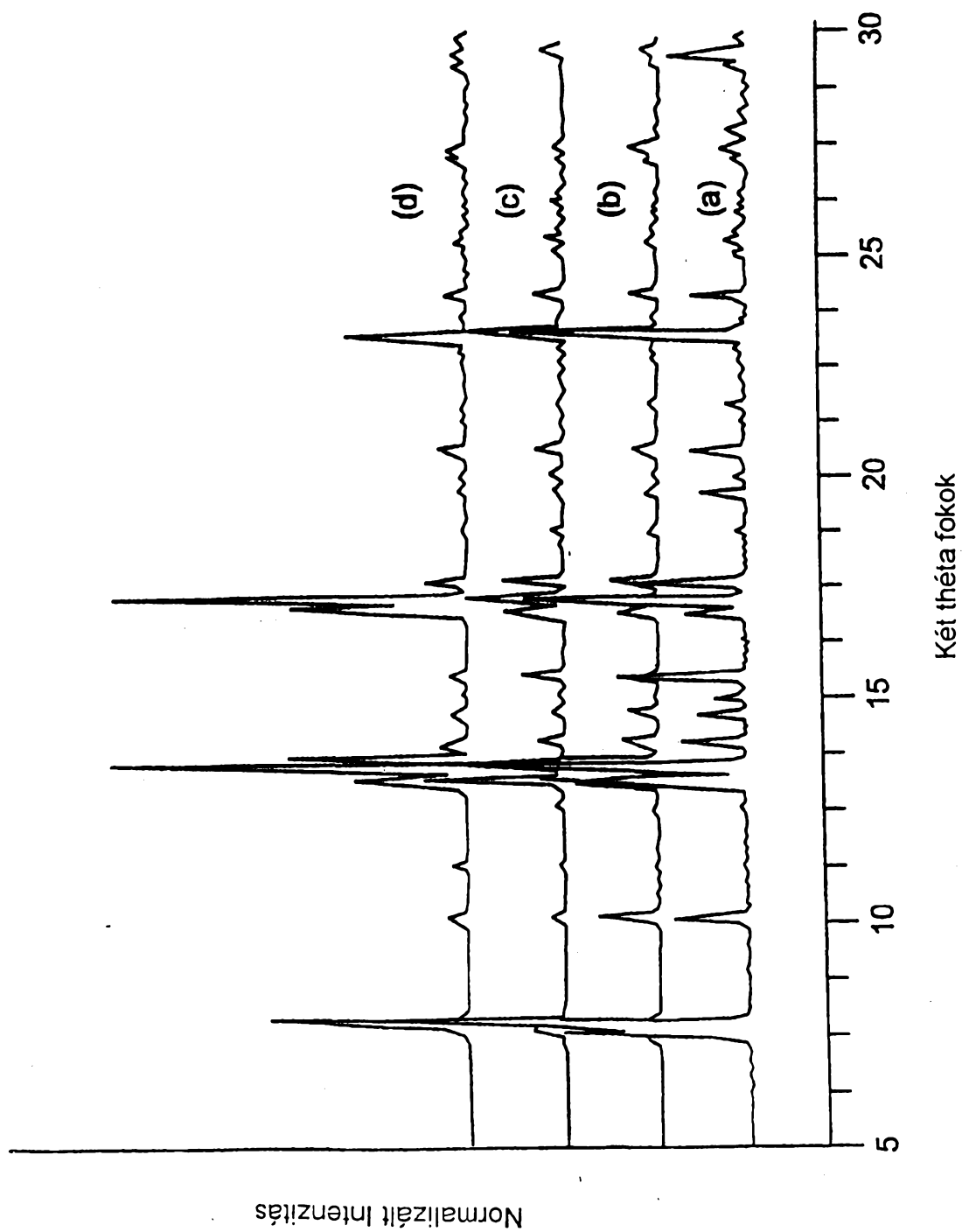


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

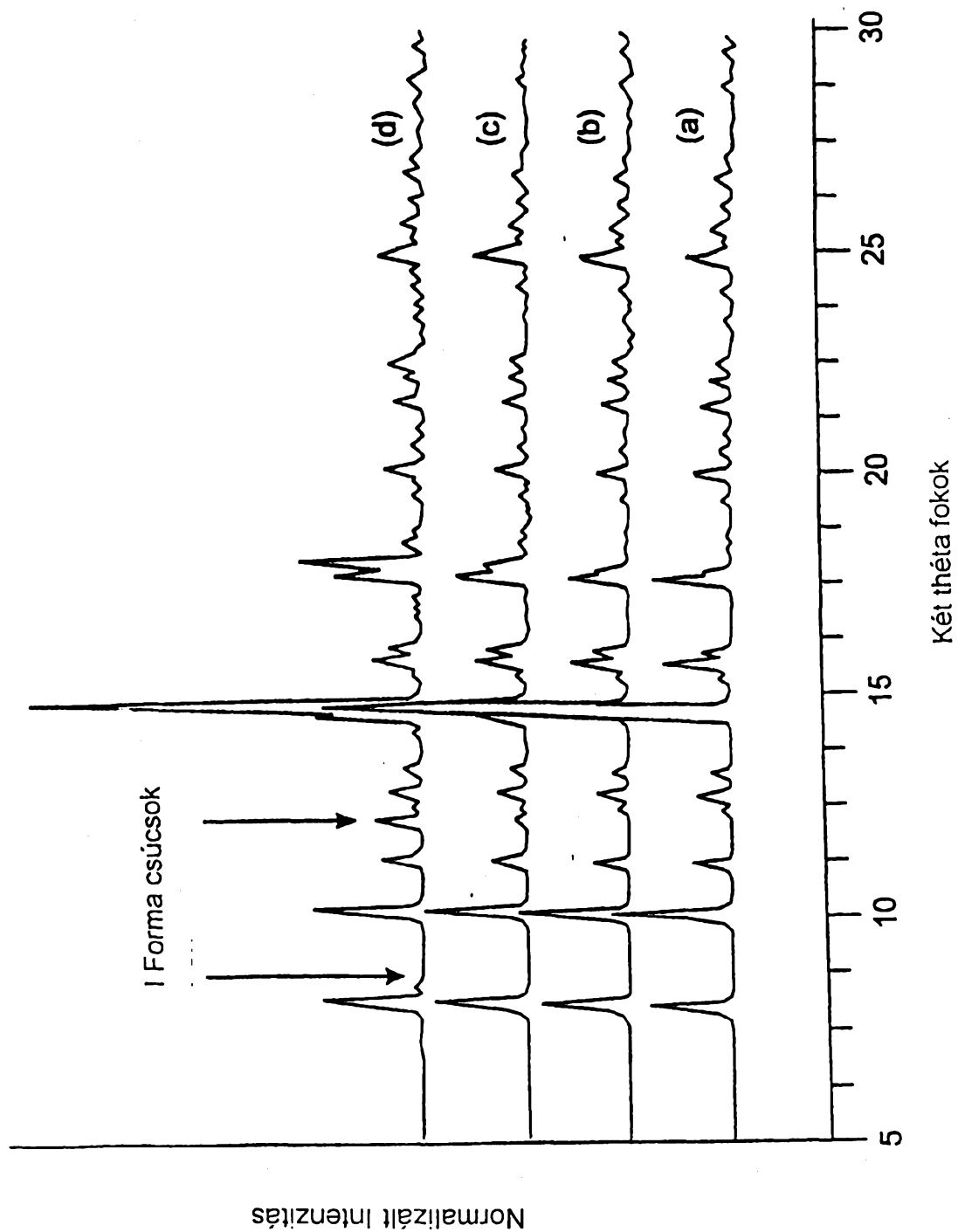
9. ábra



10. ábra

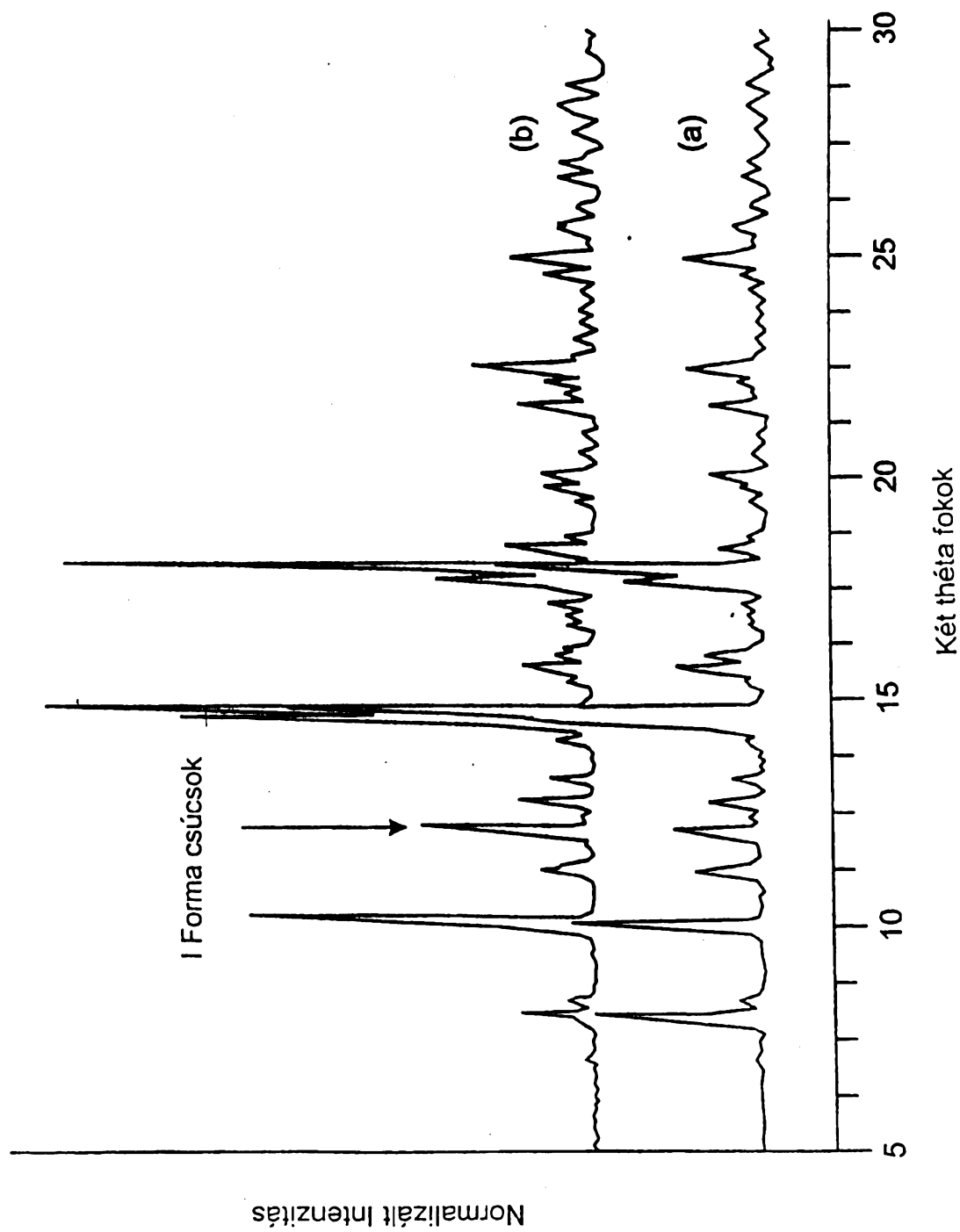


11. ábra



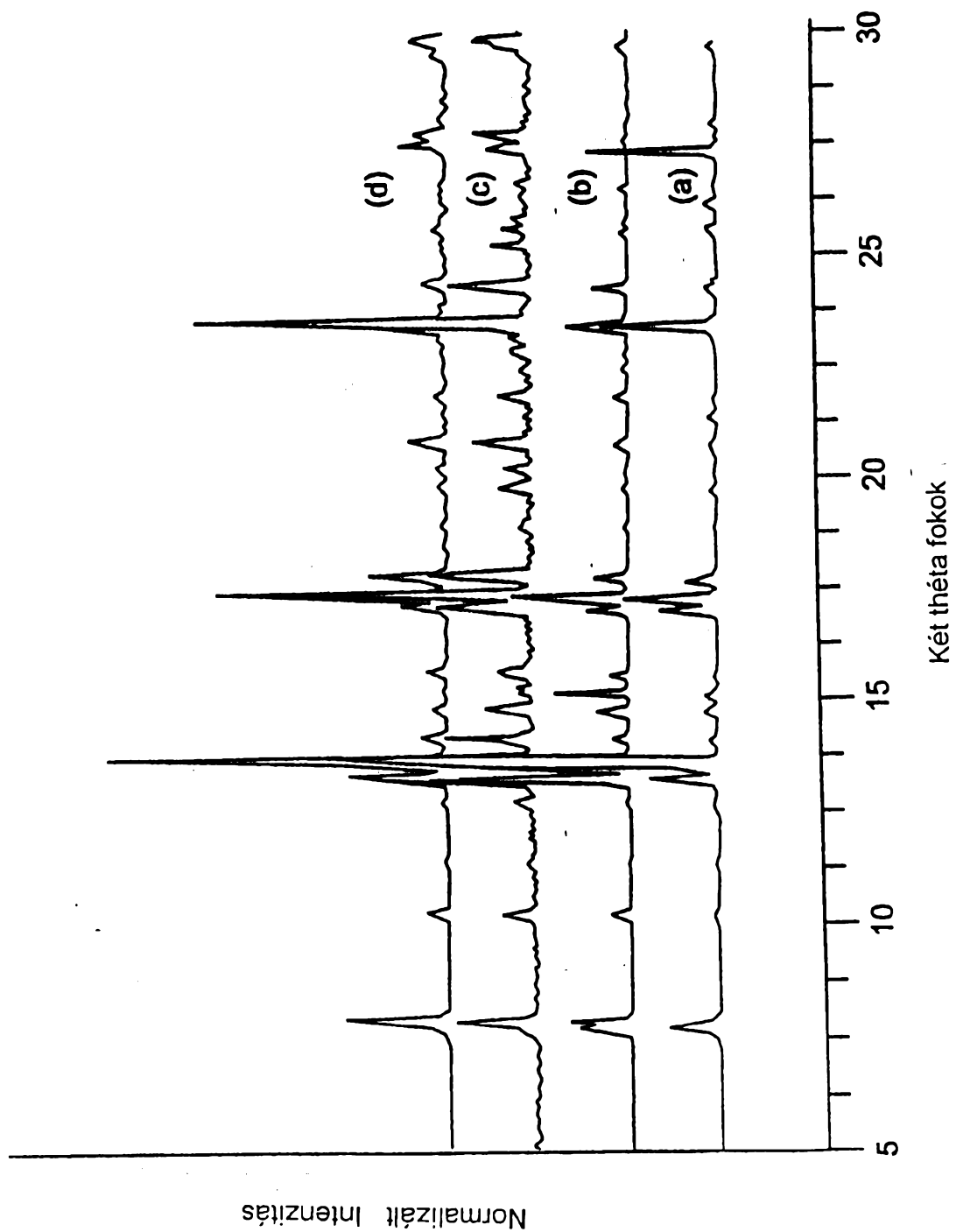
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

12. ábra

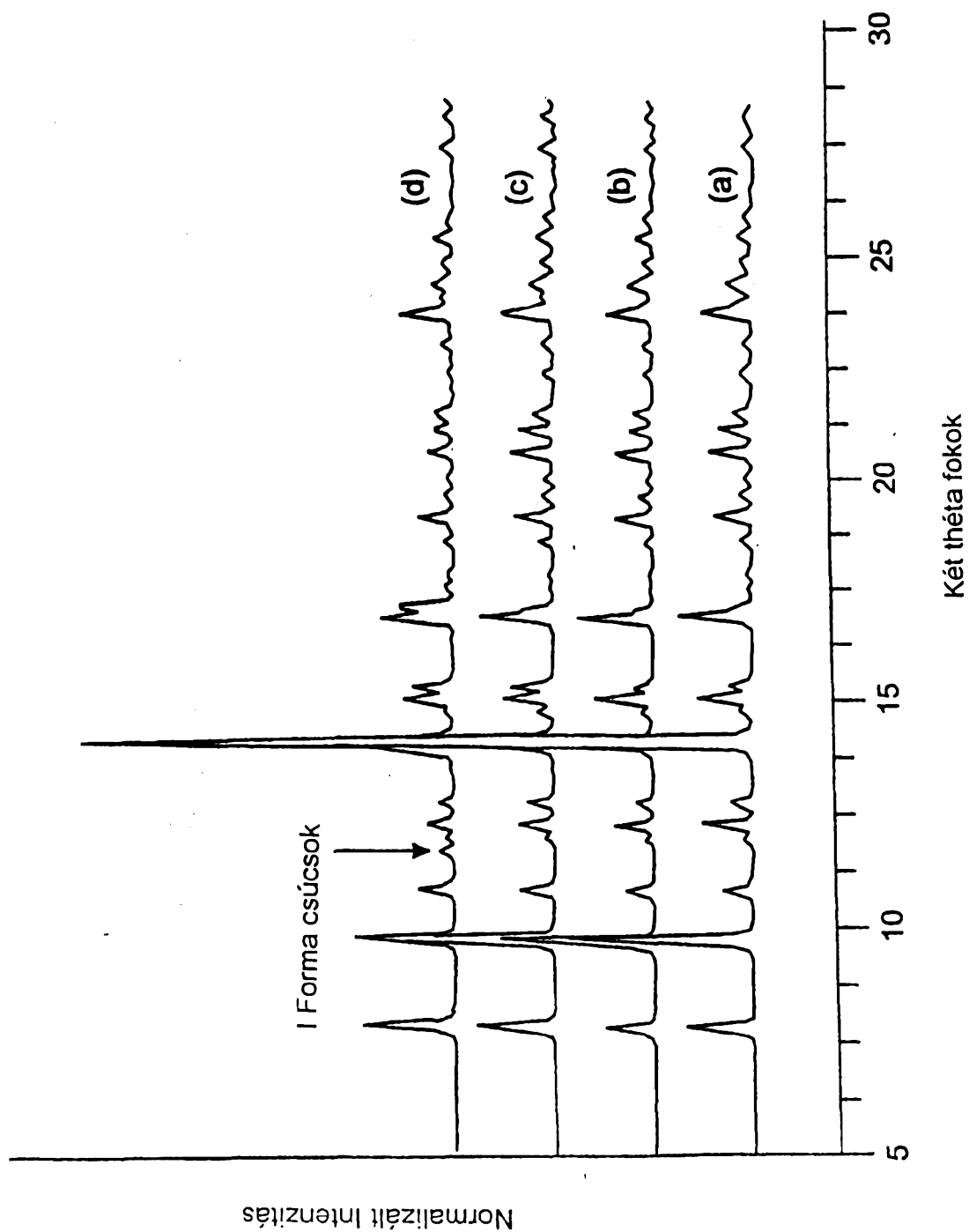


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

13. ábra

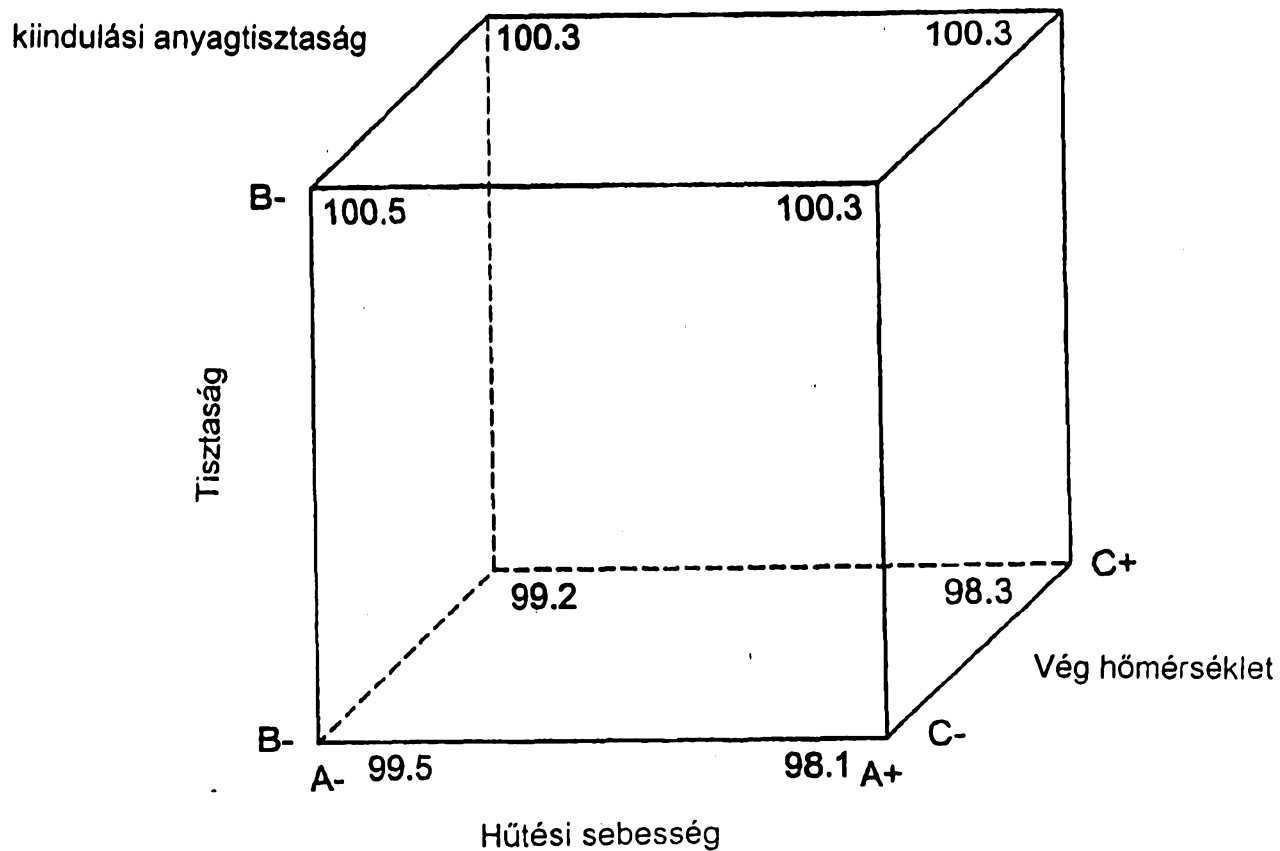


14. ábra



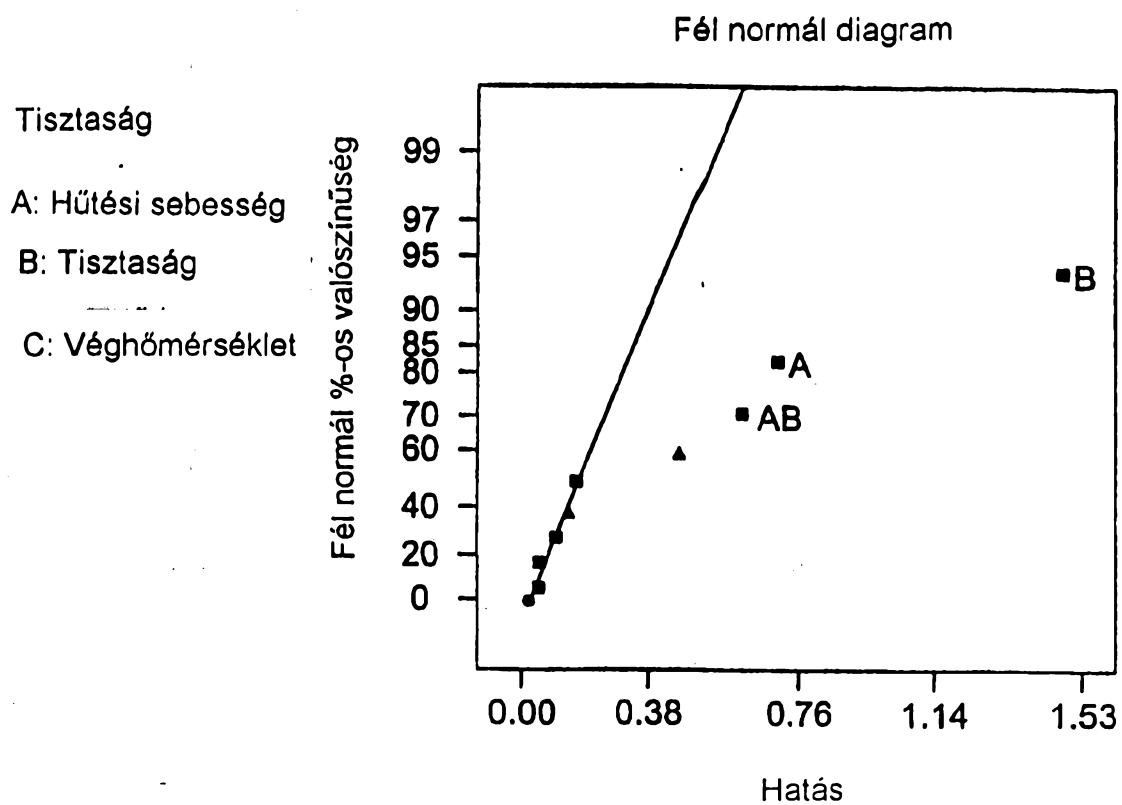
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

15. ábra



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

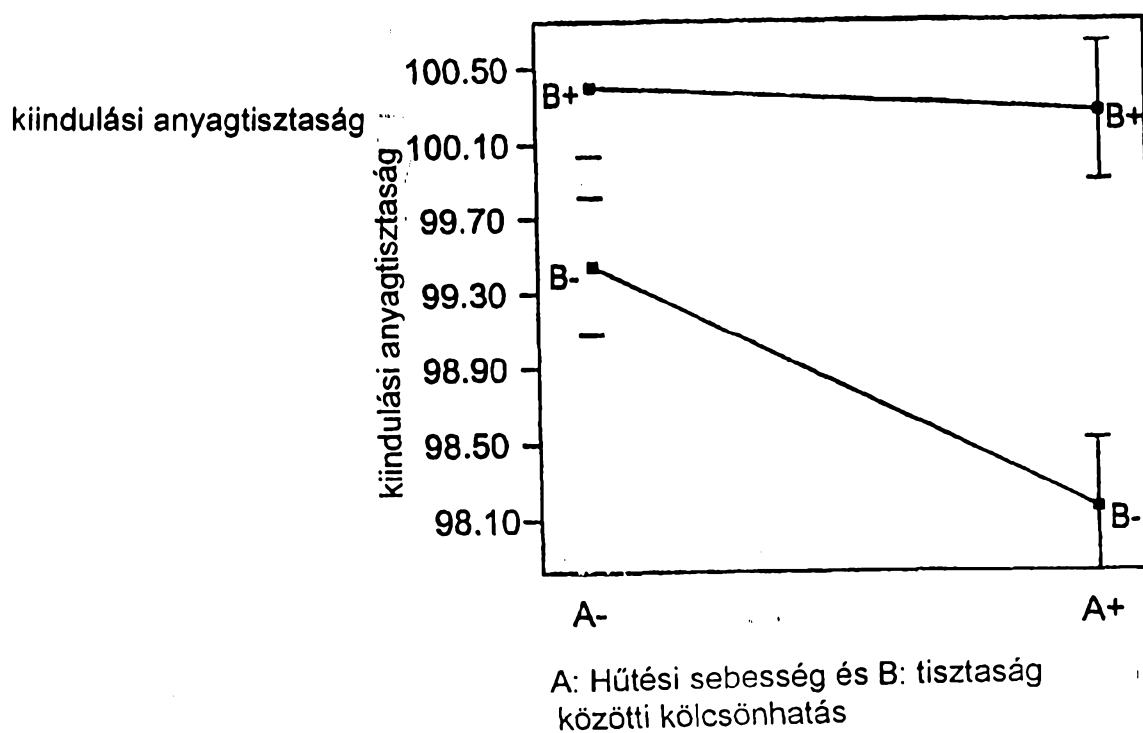
16. ábra



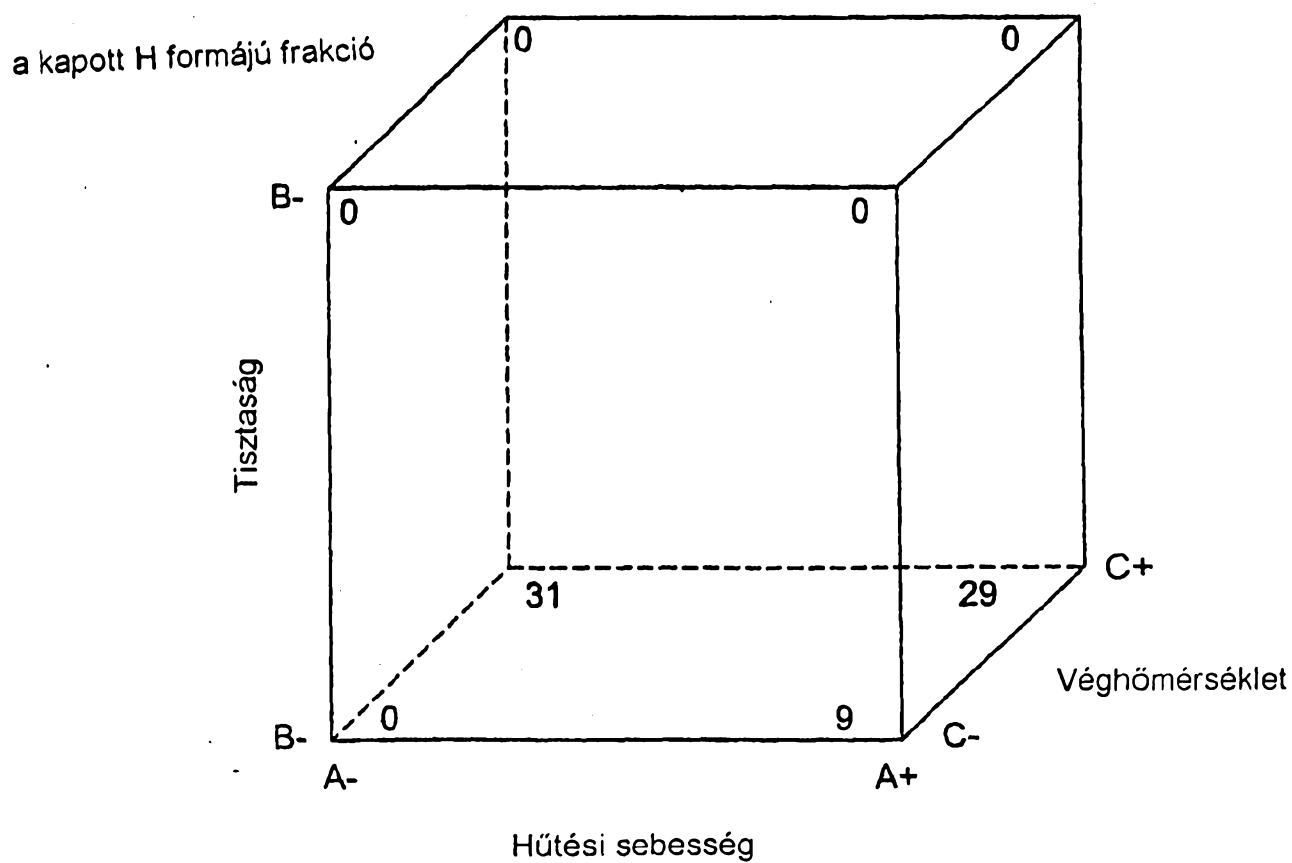
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

17. ábra

Kölcsönhatási grafikon



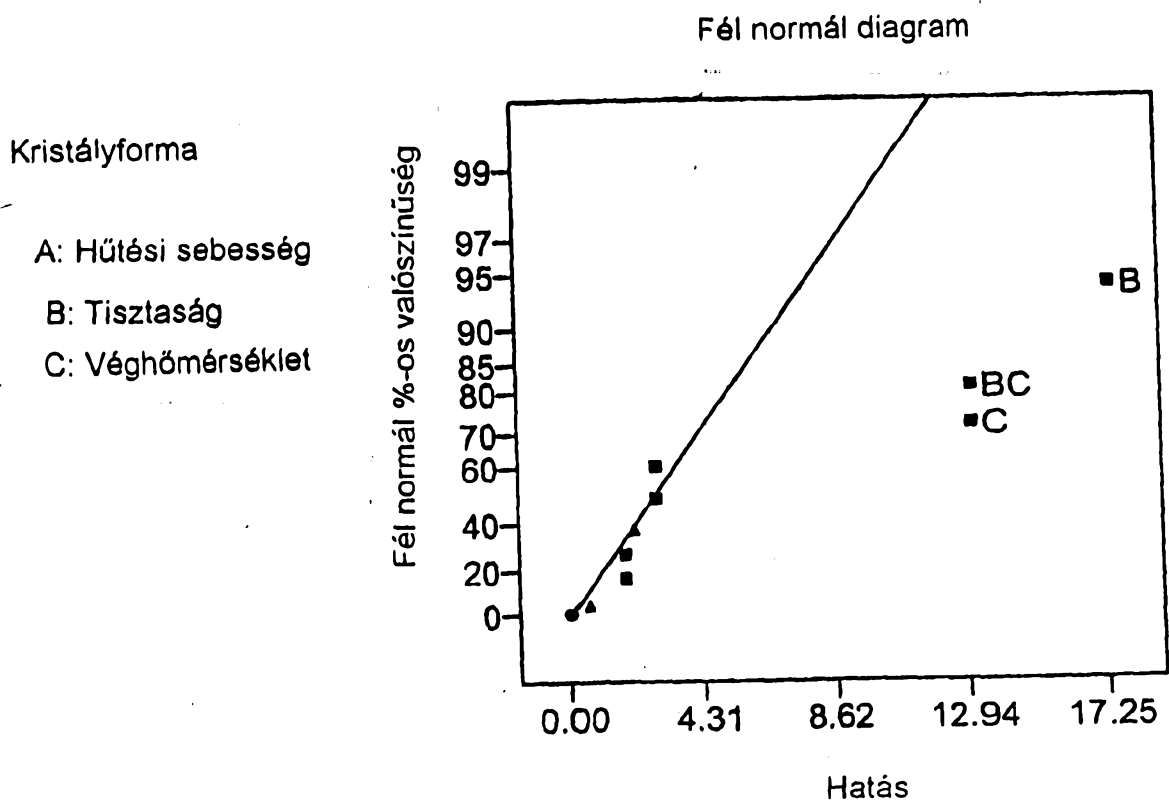
18. ábra.



P0200519

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

19. ábra

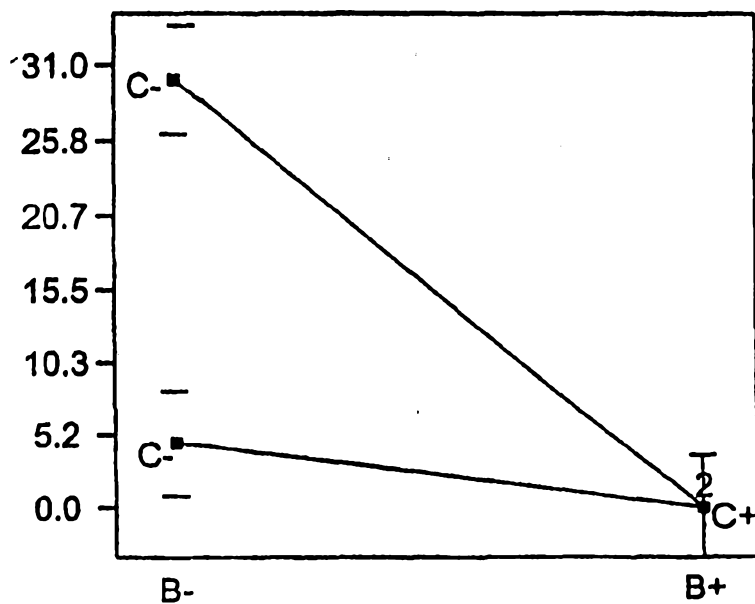


P0200519

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

20. ábra

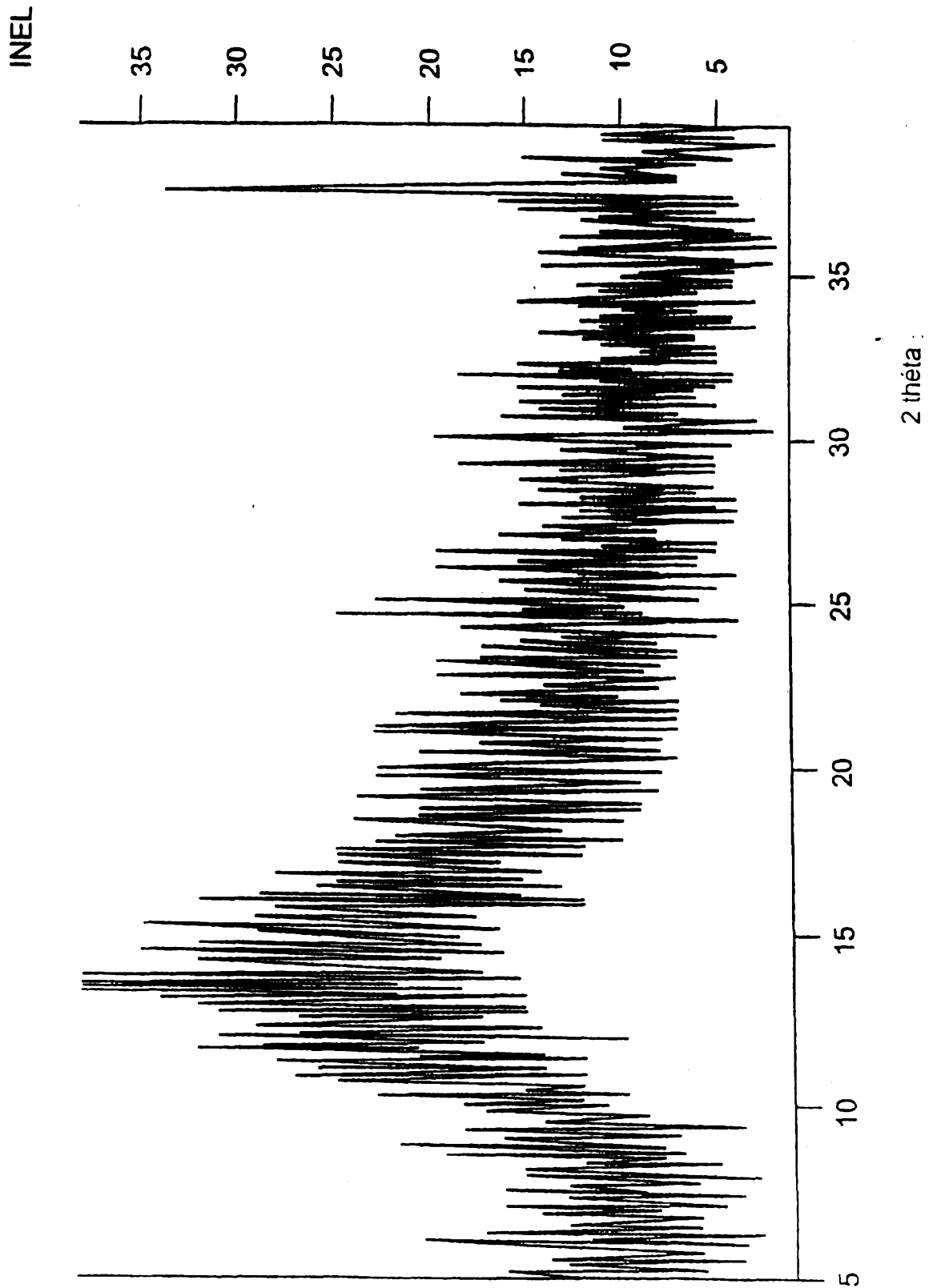
Kölcsönhatási grafikon

A kapott kristály forma
frakcióA kapott kristályforma
frakcióB: tisztaság és C: véghőmérséklet
közötti kölcsönhatás

P02 005 19

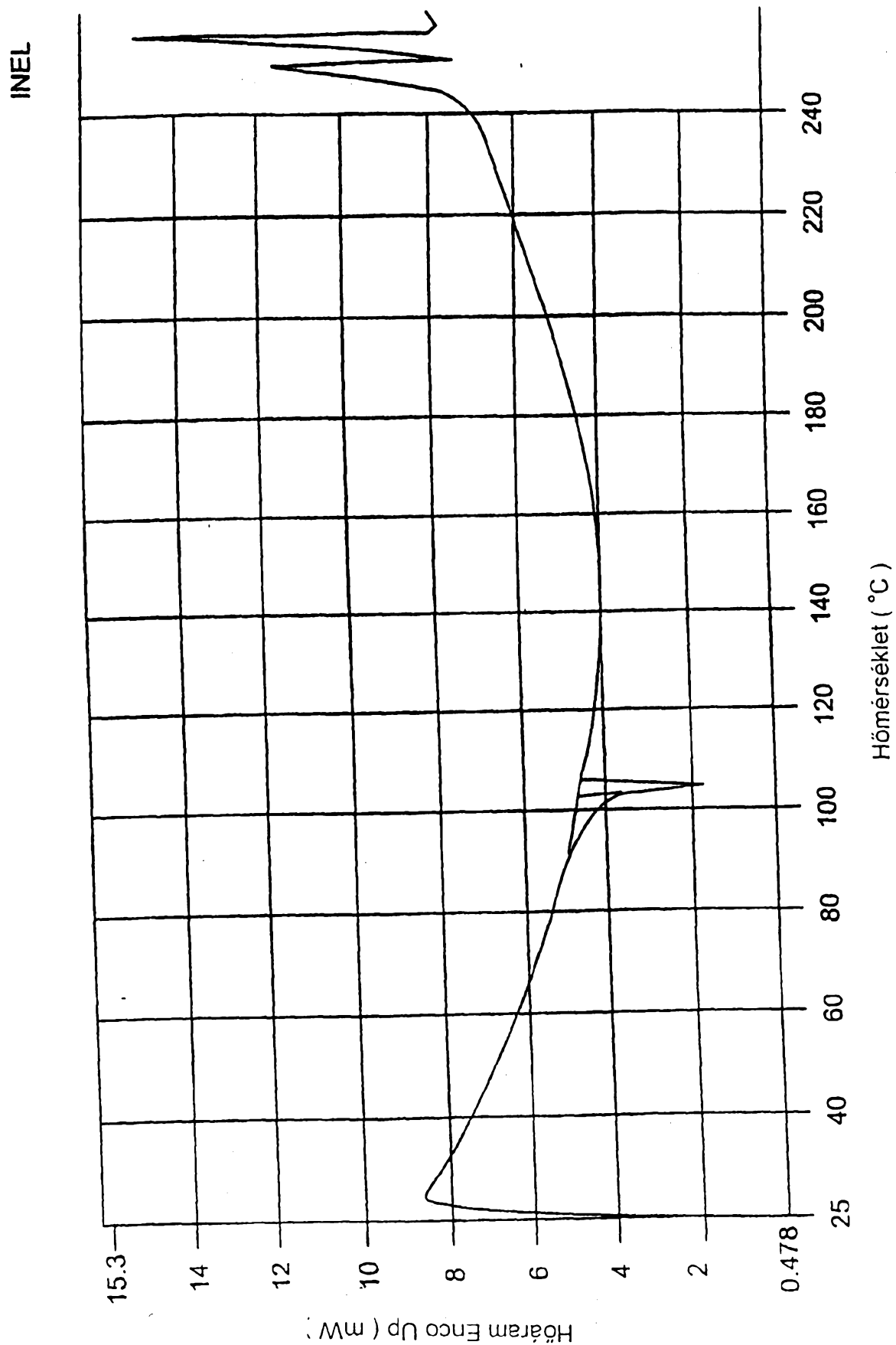
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

21. ábra



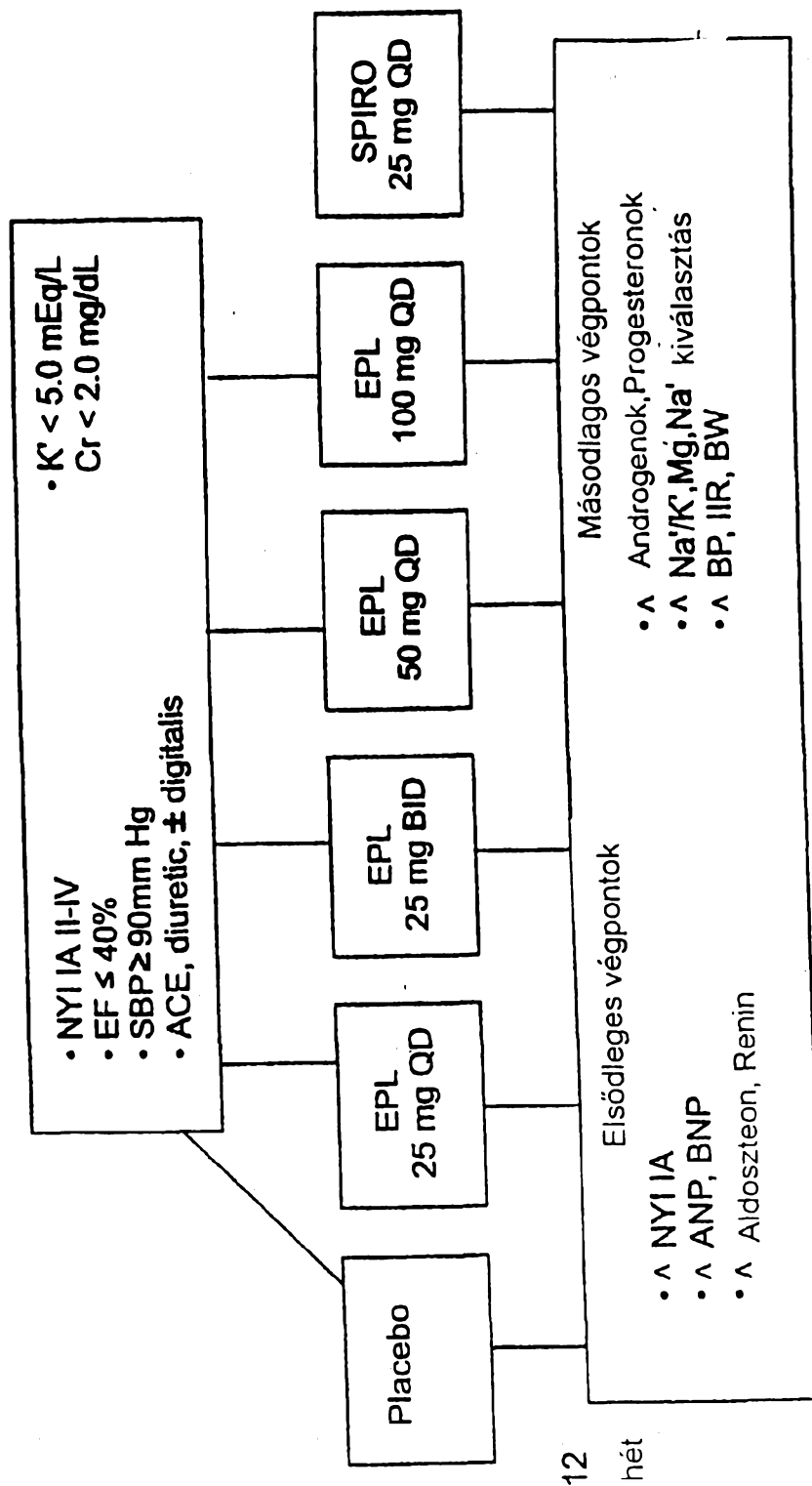
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

22. ábra



23. ábra

Eplerenon : Dózis-tartomány behatárolási vizsgálat
szívbetegség kezelésére



Alapvonal jellemzők		Eplerenon					
Változó középérték	Placebo n=55	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-érték
Életkor	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	
II (%)	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' (mmól/L)	4.48	4.38	4.28	4.34	4.38	4.45	0.2
Creatinin (pmól/L)	107	109	104	107	109	107	0.7

Egyidejű gyógyszeres kezelések

Kategória	Betegek %-os aránya	Átlagos dózis (mg/day)
• ACE Inhibitor		
Captopril	30	62
Enalapril	30	15
Lisinopril	15	15
• Kacs Diuretikum furosemid	85	50
• Egyebek		
Digitalis	55	
beta- blokkolók	35	
Aspirin	35	
Anticoagulantumok	35	
Kálium-kiegészítők	25	
Kalcium-antagonista	25	

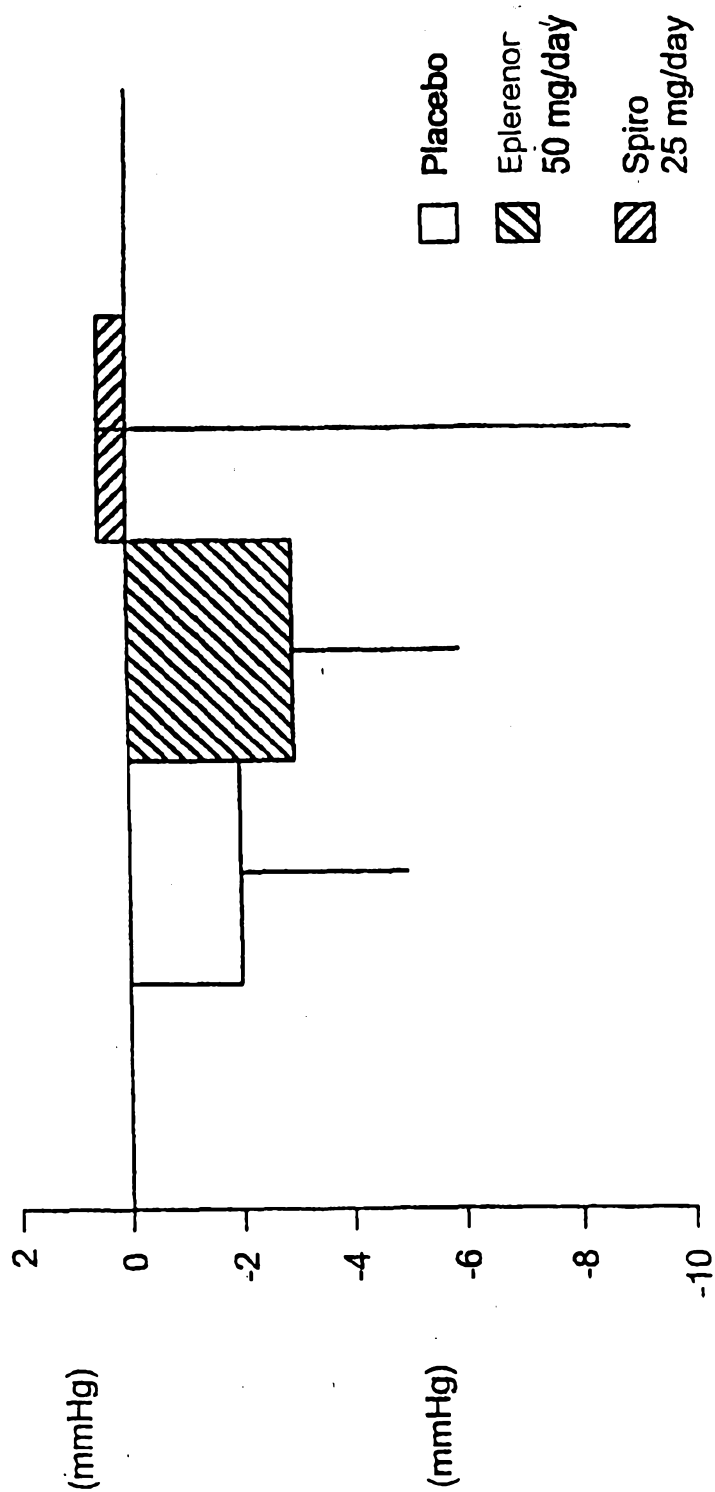
26. ábra

Diaszblés vérnyomás(DBP)

P vs. E 50 mg/day vs. S

Átlagos változás ($\pm$ SEM) a 12. Héten

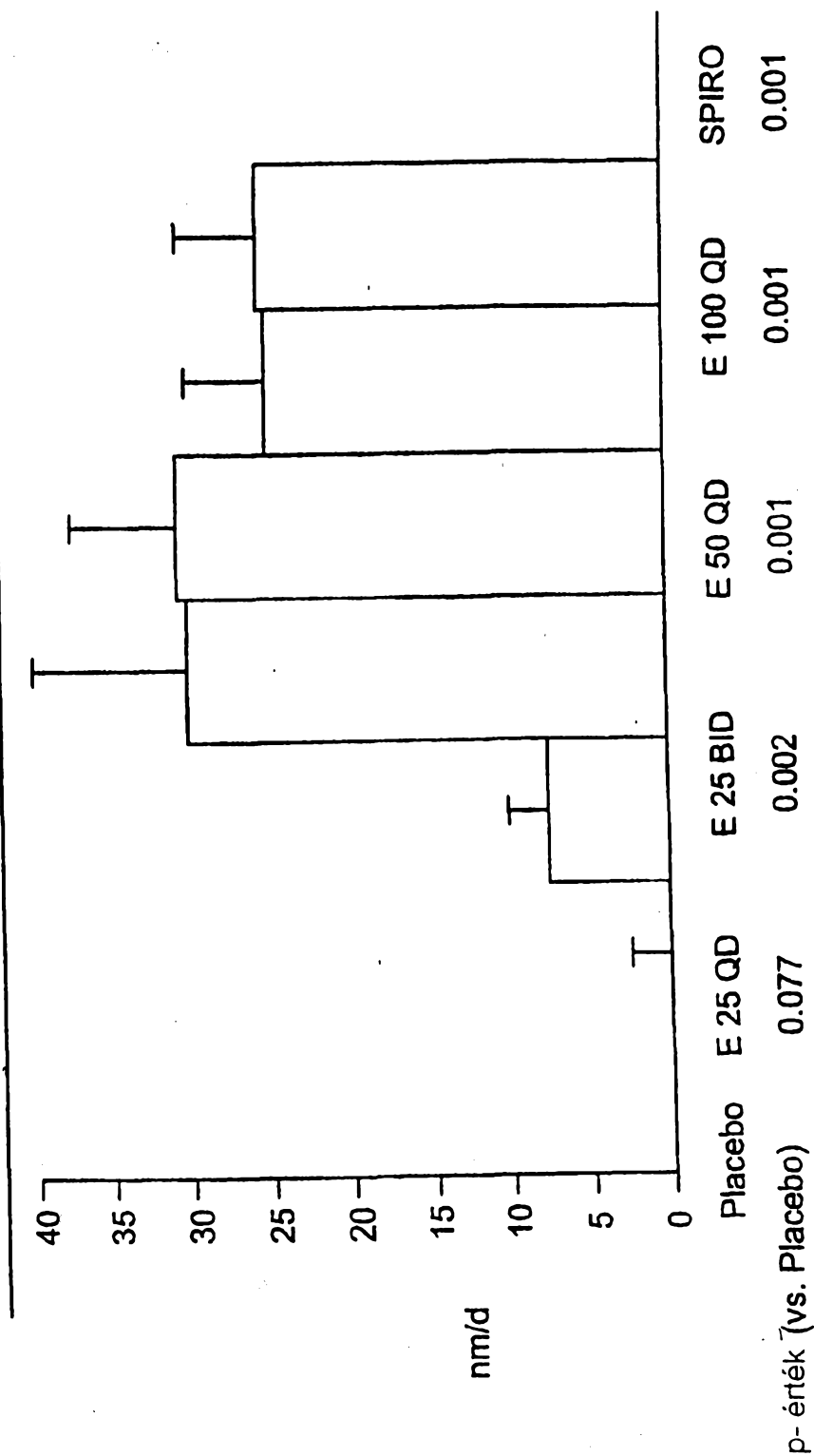
> 90 mmHg at Baseline



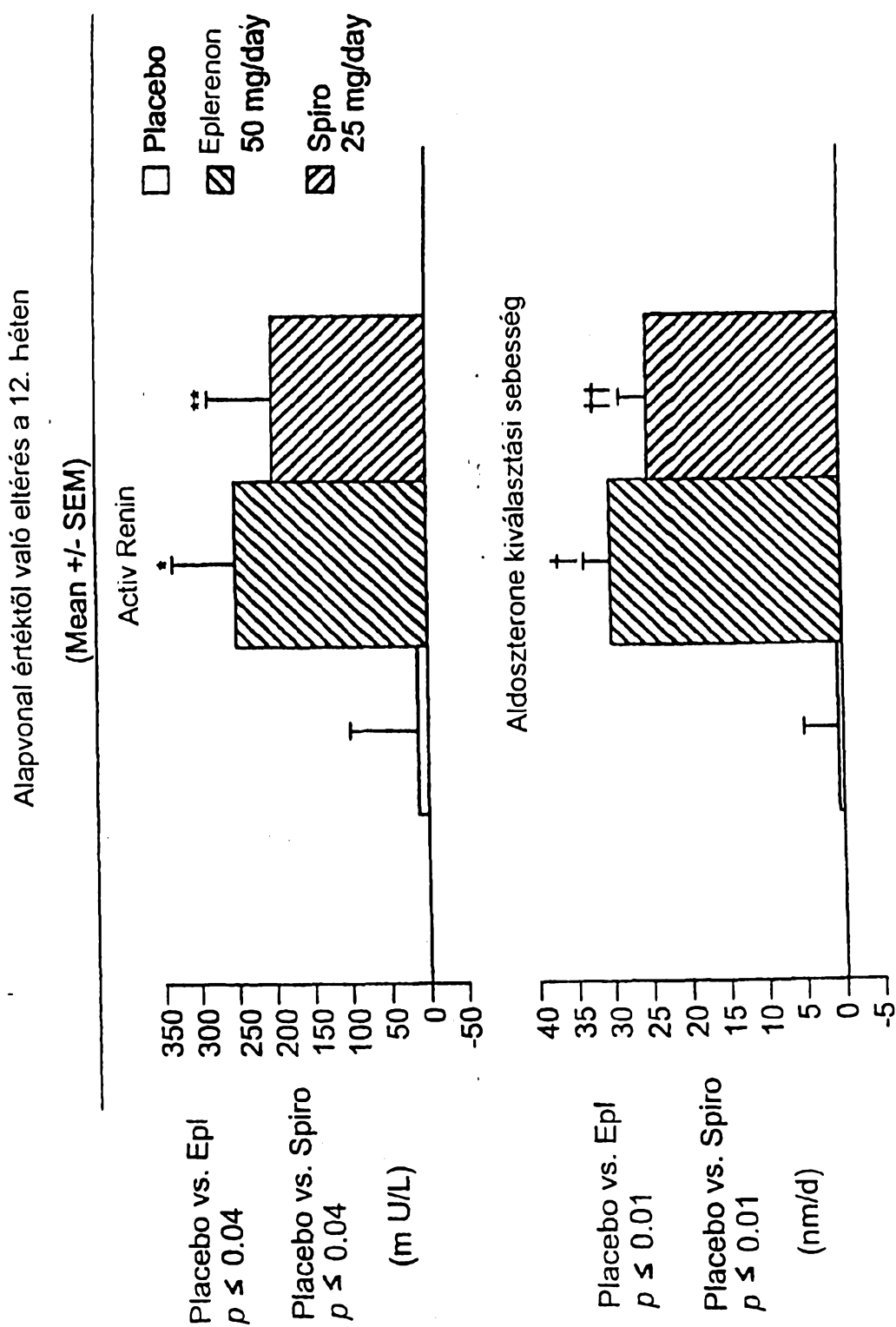
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

27. ábra

Aldoszteron kiválasztási sebesség
Átlagos eltérés ($\pm$ SEM) az alapvonalértéktől
a 12. Héten



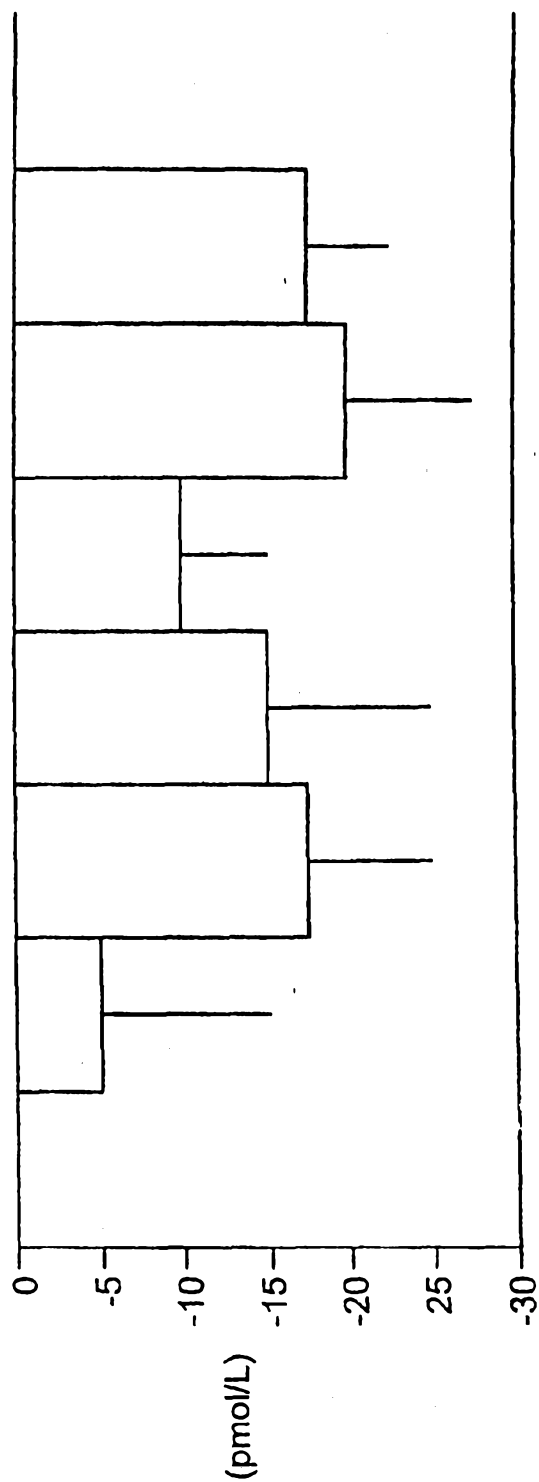
28. ábra



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

29. ábra

BNP

Alapvonal értéktől való eltérés a 12.hétén ($\pm$ SEM)

Placebo E 25 QD E 25 BID E 50 QD E 100 QD SPIRO

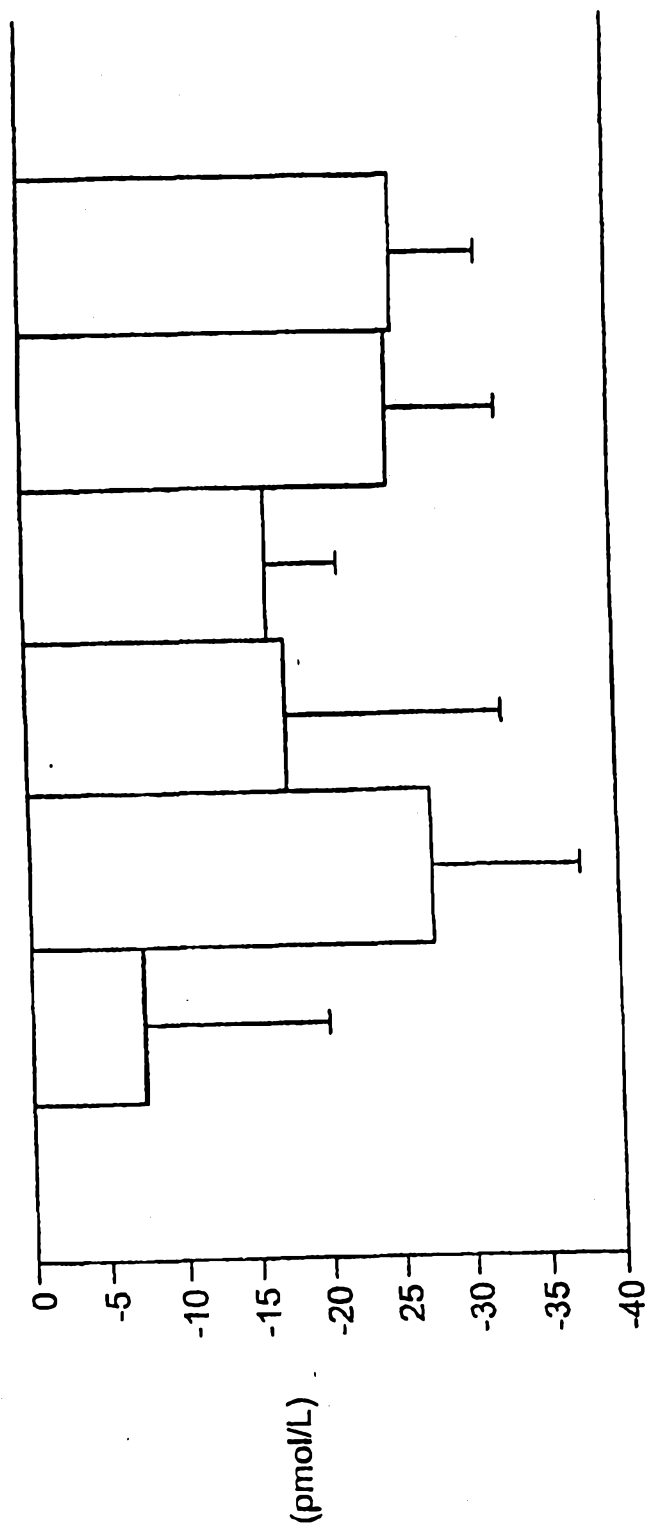
0.028 0.056 0.125 0.036 0.059

p-érték : (vs. Placebo)

30. ábra

BNP

Alapvonal értéktől ($\pm$ SEM) való átlagos eltérés a 12. Héten
 > 14.2 pmol/L alapvonalnál



Placebo	E 25 QD	E 25 BID	E 50 QD	E 100 QD	SPIRO
0.040	0.102	0.051	0.054	0.064	

p-érték (vs. Placebo)

P0200519

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

31. ábra

II. Biológiai hatásvizsgálat ütemtere : több centrumú, vandimizált kettős vak, párhuzamos csoport vizsgálat

