

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2006-96757

(P2006-96757A)

(43) 公開日 平成18年4月13日(2006.4.13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	4 C 0 7 6
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	

審査請求 未請求 請求項の数 35 O L 外国語出願 (全 67 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2005-296674 (P2005-296674)	(71) 出願人	595145500
(22) 出願日	平成17年10月11日 (2005.10.11)		スィーヴィー セラピューティクス イン
(62) 分割の表示	特願2000-568494 (P2000-568494)		コーポレイテッド
	の分割		C V T H E R A P E U T I C S , I N
原出願日	平成11年9月9日 (1999.9.9)		C .
(31) 優先権主張番号	60/099,804		アメリカ合衆国 9 4 3 0 4 カリフォル
(32) 優先日	平成10年9月10日 (1998.9.10)		ニア州 パロ アルト ポーター ドライ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ブ 3 1 7 2
(31) 優先権主張番号	09/321,522		
(32) 優先日	平成11年5月27日 (1999.5.27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 持続放出型ラノラジン製剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】経口投与持続放出型ラノラジン製剤の提供。

【解決手段】ラノラジンと、pH 4.5以下の水性媒体ではほとんど不溶性であり、pH 4.5以上の水性媒体では可溶性であるフィルムを形成する、部分的に中和されたpH依存性結合剤との完全な混合物を含む製剤。該製剤は、1日2回のラノラジン投与に適しており、ラノラジンの溶解速度の調節、並びに、550から7500ng塩基/mLの血漿中ヒトラノラジンレベルを維持するのに有用である。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

約 70 から 80 重量%のラノラジン、約 5 から 12.5 重量%のメタクリル酸コポリマー、約 1 から 3 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、マイクロクリスタルセルロース、水酸化ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを含み、約 350 から 800 mg のラノラジンを含む圧縮錠剤。

【請求項 2】

少なくとも約 50 重量%ラノラジン、及び pH 非依存結合剤及び pH 依存結合剤を含む医薬組成物。

【請求項 3】

約 70 から 80 重量%のラノラジンを含む請求項 2 の医薬組成物。

【請求項 4】

pH 依存結合剤はメタクリル酸コポリマーである請求項 2 の医薬組成物。

【請求項 5】

メタクリル酸コポリマーは約 5 から約 12.5 重量%含まれる請求項 4 の医薬組成物。

【請求項 6】

pH 非依存結合剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項 2 の医薬組成物。

【請求項 7】

ヒドロキシメチルセルロースは約 1 から 3 重量%含まれる請求項 6 の医薬組成物。

【請求項 8】

約 70 から 80 重量%のラノラジン、及び 5 から 12.5 重量%のメタクリル酸コポリマーと約 1 から 3 重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースとの混合物を含み、約 350 から 800 mg のラノラジンを含む医薬組成物。

【請求項 9】

マイクロクリスタルセルロースを含む請求項 8 の医薬組成物。

【請求項 10】

ステアリン酸マグネシウムを含む請求項 8 の医薬組成物。

【請求項 11】

少なくとも 50 重量%のラノラジン及び少なくとも 1 の医薬上許容される賦形剤を含み、24 時間に少なくとも 1 回投与した場合に、血漿中のピークラノラジンレベルのトラフラノラジンレベルに対する比が 24 時間中 4 : 1 を超えない、人間に投与するための医薬組成物。

【請求項 12】

24 時間に少なくとも 1 回投与した場合に、血漿中のピークラノラジンレベルのトラフラノラジンレベルに対する比が 24 時間中 3 : 1 を超えない、請求項 11 の医薬組成物。

【請求項 13】

24 時間に少なくとも 1 回投与した場合に、血漿中のピークラノラジンレベルのトラフラノラジンレベルに対する比が 24 時間中 2 : 1 を超えない、請求項 11 の医薬組成物。

【請求項 14】

前記少なくとも 1 の賦形剤は、医薬組成物が胃の pH を有する水溶液環境下におかれた際にラノラジンを放出させず、4.5 以上の pH を有する水溶液において治療に必要な量のラノラジンの放出を促進する、請求項 11 の医薬組成物。

【請求項 15】

少なくとも 50 重量%のラノラジンと少なくとも 1 の医薬上許容される賦形剤の混合物とを含む医薬組成物であって、24 時間に少なくとも 1 回投与した場合に 24 時間中約 550 ng 塩基/mL のトラフ血漿ラノラジンレベルを維持する、人間にラノラジンを伝達するための医薬組成物。

【請求項 16】

前記混合物は、胃の pH を有する水溶液環境下においてラノラジンを放出させず、4.5

10

20

30

40

50

5以上のpHを有する水溶液において治療に必要な量のラノラジンの放出を促進する、請求項15の医薬組成物。

【請求項17】

少なくとも50重量%のラノラジンと少なくとも1の医薬上許容される賦形剤とを含む医薬組成物であって、24時間の間定期的に投与した場合にピークが変動することなく最小の効果があるレベルに近似した血漿ラノラジンレベルを24時間中持続する、患者にラノラジンの伝達するための医薬組成物。

【請求項18】

(a) 初めにラノラジンを少なくとも1の医薬上許容される賦形剤と混合し、
 (b) 強塩基の水溶液を用いて工程(a)により得られた物を顆粒にし、
 (c) 工程(b)により得られた顆粒を乾燥してふるい分けし、
 (d) 工程(c)で得られた顆粒を滑沢剤又は打錠補助剤と混合し、
 (e) 工程(d)で得られた顆粒を圧縮して錠剤にする工程を含み、
 さらに、追加で、
 (f) 工程(e)で得られた錠剤をコーティングする工程を含んでもよい、
 持続放出型ラノラジン組成物の製造方法。

10

【請求項19】

少なくとも50重量%のラノラジンと少なくとも1の医薬上許容される賦形剤の混合物とを含む医薬組成物であって、24時間に少なくとも1回投与された際に医薬組成物は24時間中約850ng塩基/mL以上のトラフ血漿ラノラジンレベルを持続する、人間へ

20

【請求項20】

前記混合物は、胃のpHを有する水溶液環境下にて医薬組成物からラノラジンを放出させず、約4.5以上のpHを有する水溶液環境下にて治療に必要な量のラノラジンの放出を促進する、請求項19の医薬組成物。

【請求項21】

少なくとも50重量%のラノラジンと少なくとも1の医薬上許容される賦形剤の混合物とを含む医薬組成物であって、24時間に少なくとも1回投与された際に医薬組成物は24時間中約7500ng塩基/mL以下のピーク血漿ラノラジンレベルを持続する、患者にラノラジンを伝達するための医薬組成物。

30

【請求項22】

少なくとも50重量%のラノラジンと少なくとも1の医薬上許容される賦形剤の混合物とを含む医薬組成物であって、24時間に少なくとも1回投与された際に医薬組成物は24時間中約4000ng塩基/mL以下のピーク血漿ラノラジンレベルを持続する、患者へラノラジンを伝達するための医薬組成物。

【請求項23】

医薬組成物は24時間中ラノラジン血漿濃度において変動を最小化する医薬上の利点を備える、患者へラノラジンを伝達するための医薬組成物。

【請求項24】

約50重量%のラノラジンと少なくとも1の医薬上許容される賦形剤の混合物とを含む医薬組成物であって、24時間に少なくとも1回投与された際に、24時間中、ピークレベル血漿ラノラジンのトラフレベル血漿ラノラジンに対する比が、4:1を超えない、人間にラノラジンを伝達するための医薬組成物。

40

【請求項25】

約70重量%のラノラジンと少なくとも1の医薬上許容される賦形剤の混合物とを含む医薬組成物であって、24時間に少なくとも1回投与された際に、24時間中、ピークレベル血漿ラノラジンのトラフレベル血漿ラノラジンに対する比が、4:1を超えない、人間にラノラジンを伝達するための医薬組成物。

【請求項26】

約80重量%のラノラジンと少なくとも1の医薬上許容される賦形剤の混合物とを含む

50

医薬組成物であって、24時間に少なくとも1回投与された際に、24時間中、ピークレベル血漿ラノラジンのトラフレベル血漿ラノラジンに対する比が、4：1を超えない、人間にラノラジンを伝達するための医薬組成物。

【請求項27】

約80重量%のラノラジンと少なくとも1の医薬上許容される賦形剤の混合物とを含む医薬組成物であって、24時間に少なくとも1回投与された際に、24時間中、ピークレベル血漿ラノラジンのトラフレベル血漿ラノラジンに対する比が、3：1を超えない、人間にラノラジンを伝達するための医薬組成物。

【請求項28】

約90重量%のラノラジンと少なくとも1の医薬上許容される賦形剤の混合物とを含む医薬組成物であって、24時間に少なくとも1回投与された際に、24時間中、ピークレベル血漿ラノラジンのトラフレベル血漿ラノラジンに対する比が、4：1を超えない、人間にラノラジンを伝達するための医薬組成物。

10

【請求項29】

約50重量%の(R)-ラノラジンと少なくとも1の医薬上許容される賦形剤の混合物とを含む医薬組成物であって、24時間に少なくとも1回投与された際に、24時間中、ピークレベル血漿ラノラジンのトラフレベル血漿ラノラジンに対する比が、4：1を超えない、人間にラノラジンを伝達するための医薬組成物。

【請求項30】

約70重量%の(R)-ラノラジンと少なくとも1の医薬上許容される賦形剤の混合物とを含む医薬組成物であって、24時間に少なくとも1回投与された際に、24時間中、ピークレベル血漿ラノラジンのトラフレベル血漿ラノラジンに対する比が、4：1を超えない、人間にラノラジンを伝達するための医薬組成物。

20

【請求項31】

約80重量%の(R)-ラノラジンと少なくとも1の医薬上許容される賦形剤の混合物とを含む医薬組成物であって、24時間に少なくとも1回投与された際に、24時間中、ピークレベル血漿ラノラジンのトラフレベル血漿ラノラジンに対する比が、4：1を超えない、人間にラノラジンを伝達するための医薬組成物。

【請求項32】

約50重量%の(S)-ラノラジンと少なくとも1の医薬上許容される賦形剤の混合物とを含む医薬組成物であって、24時間に少なくとも1回投与された際に、24時間中、ピークレベル血漿ラノラジンのトラフレベル血漿ラノラジンに対する比が、4：1を超えない、人間にラノラジンを伝達するための医薬組成物。

30

【請求項33】

約70重量%の(S)-ラノラジンと少なくとも1の医薬上許容される賦形剤の混合物とを含む医薬組成物であって、24時間に少なくとも1回投与された際に、24時間中、ピークレベル血漿ラノラジンのトラフレベル血漿ラノラジンに対する比が、4：1を超えない、人間にラノラジンを伝達するための医薬組成物。

【請求項34】

約80重量%の(S)-ラノラジンと少なくとも1の医薬上許容される賦形剤の混合物とを含む医薬組成物であって、24時間に少なくとも1回投与された際に、24時間中、ピークレベル血漿ラノラジンのトラフレベル血漿ラノラジンに対する比が、4：1を超えない、人間にラノラジンを伝達するための医薬組成物。

40

【請求項35】

ラノラジンと少なくとも1の医薬上許容される賦形剤の混合物とを含む医薬組成物であって、胃のようなpHを有する水溶液環境下にて医薬組成物からラノラジンを放出せずに、約4.5以上のpHを有する水溶液環境以下にて治療に有効量のラノラジンを放出することを促進する、人間にラノラジンを伝達するための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【0001】

本出願は、1998年9月10日に提出された、米国仮特許出願番号第60/099804号の優先権を主張する。

【0002】

本発明は、血漿中ヒトラノラジンレベルを治療レベルに維持するための、経口投与持続放出型ラノラジン投与製剤の使用法に関する。

【背景技術】

【0003】

米国特許第4,567,264号(その明細書を本明細書に参考として組み込む)は、ラノラジン、すなわち(±)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-4-[2-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェノキシ)-プロピル]-1-ピペラジンアセトアミド、およびその医薬的に許容される塩、および、不整脈、変異型および運動誘発性狭心症、および心筋梗塞を含む心臓血管疾患の処置におけるその使用を開示する。

10

【0004】

米国特許第5,506,229号(本明細書に参考として組み込む)は、心臓麻痺、心筋若しくは骨格筋または脳組織の低酸素または再灌流障害を含む、物理的または化学的傷害を受けた組織の処置、並びに移植での使用における、ラノラジンおよびその医薬的に許容される塩およびエステルの使用を開示する。放出制御型製剤を含む、従来の経口および非経口製剤が開示される。特に、米国特許第5,506,229号の実施例7Dは、放出制御ポリマーで覆膜したラノラジンおよび微結晶セルロースのマイクロスフェアを含む、カプセル形の放出制御型製剤を記載する。

20

【0005】

本発明で好ましいラノラジンおよびその医薬的に許容される塩およびエステルの投与経路は経口である。典型的な経口投与形は、圧縮錠剤、粉末混合物または顆粒の充填された硬ゼラチンカプセル剤、或いは溶液または懸濁液の充填された軟ゼラチンカプセル(ソフトゲル)である。米国特許第5,472,707号(その明細書は本明細書に参考として組み込む)は、硬ゼラチンカプセルまたはソフトゲル用の充填溶液として、過冷却液体ラノラジンを使用した高用量経口製剤を開示する。

【0006】

適用実施例3に示すように、狭心症に罹患したヒトに対する最初のラノラジンの試みは失敗であった。この試みは、1日3回服用する120mgの投与量レベルのラノラジン即時放出製剤を使用した。最初の実験に基づくと、ラノラジンが、狭心症に対して効果的な量および形態でヒトに投与できるのかどうか不確かであった。

30

【0007】

従来の経口投与製剤の1つの問題は、それらがラノラジンおよびその医薬的に許容される塩に理想的に適合していないことである。なぜなら、ラノラジンの溶解度は、胃の低いpHでは比較的高いからである。さらに、ラノラジンはまた、比較的血漿中半減期が短い。ラノラジンの高い酸中溶解特性により、薬物の吸収およびクリアランスは迅速となり、血漿中ラノラジン濃度の大きくかつ望ましくない変動が引き起こされ、作用持続時間は短くなり、従って、適切に処置するために頻繁な経口投与が必要となる。

40

【0008】

それゆえ、ヒト狭心症の処置のために治療的に有効な血漿中ラノラジン濃度を提供する、1日1回または2回、経口投与形のラノラジンを投与する方法が必要である。

【発明の開示】

【0009】

第一の態様において、本発明は、製剤の大半が活性ラノラジンからなる、持続放出型のラノラジン製剤である。

【0010】

別の態様において、本発明は、1日1回または2回、持続放出型ラノラジン製剤を患者に投与することにより、狭心症または他の冠状動脈疾患に罹患したヒト患者を処置する方

50

法である。

【0011】

さらに別の態様において、本発明は、血漿中ラノラジンを、ピークの変動なく、最小有効レベル付近に維持するような、本発明の持続放出型ラノラジン製剤の1日1回または2回の投与を含む、ラノラジンの投与が指示される疾病状態を有する哺乳動物の処置法である。

【0012】

さらに別の本発明の態様は、1日わずか1回または2回、ラノラジン含有投与形を投与することにより、有用なヒト血漿中ラノラジンレベルを維持する方法である。

【0013】

本発明は、不整脈、変異型および運動誘発性狭心症、および心筋梗塞から選択される心臓血管疾患に罹患したヒト患者を処置する方法である。この方法は、少なくとも50重量%のラノラジンを含む持続放出型医薬投与形を、1投与量あたり2錠以下でヒト患者に投与して、ヒト患者の血漿中ラノラジンレベルを、少なくとも24時間、約550から約7500 ng 塩基/mLに維持することを含み、ここでの投与量は、24時間中に、1回、2回および3回から選択された頻度で投与される。

10

【0014】

本発明はさらに、不整脈、変異型および運動誘発性狭心症、および心筋梗塞から選択される心臓血管疾患に罹患したヒト患者の処置法を含む。この方法は、約70から約80重量%のラノラジンを含む持続放出型医薬投与形を、1投与量あたり2錠以下でヒト患者に投与して、ヒト患者の血漿中ラノラジンレベルを、少なくとも24時間、約1000から約3900 ng 塩基/mLに維持することを含み、ここでの投与量は、24時間中に、1および2回から選択された頻度で投与される。

20

【0015】

本発明はまた、少なくとも約50重量%のラノラジン、並びに、持続放出型投与形が胃のpHを有する水性環境に置かれた場合には持続放出型投与形からのラノラジンの放出を阻害し、約4.5以上のpHを有する水性溶液中では治療量のラノラジンの放出を促進する少なくとも1つのpH依存性結合剤を含む、医薬投与形を含む。

【0016】

(1) 少なくとも約50重量%のラノラジン、並びに、持続放出型投与形が胃のpHを有する水性環境に置かれた場合には持続放出型投与形からのラノラジンの放出を阻害し、約4.5以上のpHを有する水性溶液中では治療量のラノラジンの放出を促進する、少なくとも1つのpH依存性結合剤を含む、医薬投与形。

30

【0017】

(2) 1投与量あたり2つ以下の錠剤を含む、(1)に記載の医薬投与形。

【0018】

(3) 医薬投与形は、約50重量%から約95重量%のラノラジンを含む、(2)に記載の医薬投与形。

【0019】

(4) 医薬投与形は、約70重量%から約80重量%のラノラジンを含む、(2)に記載の医薬投与形。

40

【0020】

(5) pH依存性結合剤は、メタクリル酸コポリマー、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸フタル酸セルロース、ポリ酢酸ビニル、フタレート、ポリビニルピロリドンフタレート、およびその混合物から選択する、(1)に記載の医薬投与形。

【0021】

(6) pH依存性結合剤はメタクリル酸コポリマーである、(1)に記載の医薬投与形。

【0022】

50

(7) メタクリル酸コポリマーはメタクリル酸コポリマーC型(米国特許)である、(6)に記載の医薬投与形。

【0023】

(8) 医薬投与形は、約5から約12重量%のメタクリル酸コポリマーC型(米国特許)を含む、(6)に記載の医薬投与形。

【0024】

(9) 医薬投与形は、約10重量%のメタクリル酸コポリマーを含む、(6)に記載の医薬投与形。

【0025】

(10) 医薬投与形はpH非依存性結合剤を含む、(1)に記載の医薬投与形。

10

【0026】

(11) pH非依存性結合剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリ(メタクリレート)アクリレートエステル、ポリビニルピロリドン、およびその混合物から選択する、(10)に記載の医薬投与形。

【0027】

(12) pH非依存性結合剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースである、(10)に記載の医薬投与形。

【0028】

(13) 医薬投与形は、約1から約3重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、(12)に記載の医薬投与形。

20

【0029】

(14) 医薬投与形は、約2重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、(12)に記載の医薬投与形。

【0030】

(15) 投与形は、約650から約850mgのラノラジンを含む、(1)に記載の医薬投与形。

【0031】

(16) 投与形は、約900から約1100mgのラノラジンを含む、(1)に記載の医薬投与形。

【0032】

(17) 投与形は、約400から約600mgのラノラジンを含む、(1)に記載の医薬投与形。

30

【0033】

(18) 投与形は、約300から約1000mgのラノラジンを含む、(1)に記載の医薬投与形。

【0034】

(19) 医薬投与形は、圧縮錠剤である、(2)に記載の医薬投与形。

【0035】

(20) 約70から約80重量%のラノラジン、メタクリル酸コポリマー、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸フタル酸セルロース、ポリ酢酸ビニル、フタレート、ポリビニルピロリドンフタレート、およびその混合物から選択する少なくとも1つのpH依存性結合剤、および、少なくとも1つのpH非依存性結合剤を含む圧縮錠剤であって、該圧縮錠剤は約350から約800mgのラノラジンを含む、上記圧縮錠剤。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0036】

「ラノラジン」は、化合物(±)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-4-[2-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェノキシ)-プロピル]-1-ピペラジンアセトアミド、または、そのエナンチオマーの(R)-(+)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-4-[2-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェノキシ)-プロピル]-1-ピペラジン

50

アセトアミド、および (S) - (-) - N - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシフェノキシ) - プロピル] - 1 - ピペラジンアセトアミドおよびその医薬的に許容される塩、およびその混合物である。特記しない限り、明細書および実施例に使用した血漿中ラノラジン濃度は、ラノラジン遊離塩基を意味する。

【 0 0 3 7 】

「任意の」および「任意的に」は、続いて記載した事象または環境が起こっても起こらなくてもよいことを意味し、その記述文は、事象または環境が起こる場合とそれが起こらない場合を含む。例えば、「任意の医薬添加剤」は、このように記載された製剤が、存在すると特記した以外の医薬添加剤を含んでも含まなくてもよいことを示し、このように記載された製剤は、任意の添加剤が存在する場合とそれが存在しない場合を含む。

10

【 0 0 3 8 】

「処置する」および「処置」は、哺乳動物、特にヒト疾病の任意の処置を意味し、
 (i) 疾病の素因を有するが、疾病を有するとは未だ診断されていない被検者において、疾病の発生を予防する；
 (i i) 疾病を阻害、すなわちその発達を抑止する；または
 (i i i) 疾病を軽減、すなわち、疾病の減退を引き起こすことを含む。

【 0 0 3 9 】

「即時放出型」(「IR」)は、インビトロで迅速に溶解し、胃および上部消化管で完全に溶解および吸収されることを目的とした製剤または投与単位を意味する。慣用的には、かかる製剤は、投与30分以内に、活性成分の少なくとも90%を放出する。

20

【 0 0 4 0 】

「持続放出型」(「SR」)は、ゆっくりとかつ連続的に溶解し、約6時間またはそれ以上の期間におよび、胃および消化管に吸収される、本発明の製剤または投与単位を意味する。好ましい持続放出型製剤は、以下で述べるように1回の投与あたり2錠以下で、1日2回以下の投与に適した、血漿中ラノラジン濃度を示す製剤である。

【 0 0 4 1 】

血漿中ラノラジン濃度は、同じ投与計画を実施している、少なくとも5人、多くて10人のヒトにおけるラノラジン濃度を解析することにより決定した平均濃度である。平均の人よりもラノラジンの代謝を速くまたは遅くさせ得る、体重、代謝、または疾病状態の差により引き起こされ得る、個体間のラノラジン濃度のばらつきのために、ラノラジン濃度は平均値であることが重要である。血漿中ラノラジン濃度は、ヘパリン上に採取した血液から決定する。

30

【 0 0 4 2 】

本出願に使用した他の用語の定義は以下の通りである：

A N O V A = 分散分析

A T P = アデノシン三リン酸

E C G = 心電図

E T T = 運動負荷トレッドミル試験

P D H = ビルビン酸デヒドロゲナーゼ

40

C_{max} = 最大濃度

$C_{トラップ}$ = IR製剤の投与8時間後および実施例2のSR製剤AからCの投与12時間後の残留濃度

t i d = 1日3回

b i d = 1日2回

C_x = 時間xにおける濃度

T_{max} = 最大濃度までの時間

A U C_x = x時間または時間間隔後の曲線下面積

記載の%は、特記しない限り、重量%である。本発明は、持続放出型ラノラジン投与形、並びに、血漿中ラノラジン治療レベルを提供する、本発明の持続放出型ラノラジン投与

50

形の投与法を含む。

【0043】

本発明の持続放出型ラノラジン製剤は、好ましくは、ラノラジンと、胃（典型的には約2）および腸（典型的には約5.5）のpHの範囲におよび水性媒体中のラノラジン溶解速度を調節する、部分的に中和されたpH依存性結合剤との完全な混合物を含む圧縮錠剤形である。

【0044】

ラノラジンの持続放出を提供するために、製剤が胃および消化管を通過すると製剤がゆっくりと、かつ連続的にラノラジンを放出するように、ラノラジン製剤の溶解プロファイルを調節する1つ以上のpH依存性結合剤を選択する。1日2回の投与に十分なラノラジンを含む持続放出型製剤は、仮にそれがあまりにも速く放出された場合には（「投与量ダンピング」）、望ましくない副作用を引き起こし得るので、持続放出型ラノラジン製剤においてpH依存性結合剤（群）の溶解調節能は特に重要である。

10

【0045】

従って、本発明の使用に適したpH依存性結合剤は、それが胃（pHは約4.5以下である）に存在する時には、錠剤からの薬物の迅速な放出を阻害し、下部消化管（pHは一般に約4.5以上である）では投与形からの治療量のラノラジンの放出を促進するものである。「腸溶性」結合剤およびコーティング剤として医薬分野で公知の多くの材料が、望ましいpH溶解特性を有する。これらは、ビニルポリマーおよびコポリマーのフタル酸誘導体などのフタル酸誘導体、ヒドロキシアルキルセルロース、アルキルセルロース、酢酸セルロース、ヒドロキシアルキルセルロースアセテート、セルロースエーテル、アルキルセルロースアセテート、およびその部分エステル、および低級アルキルアクリル酸および低級アルキルアクリレートのポリマーおよびコポリマー、およびその部分エステルを含む。

20

【0046】

持続放出型製剤を創製するためにラノラジンと共に使用できる、好ましいpH依存性結合剤の材料は、メタクリル酸コポリマーである。メタクリル酸コポリマーは、メタクリル酸と、アクリル酸エチルまたはメタクリル酸メチルなどの中性アクリル酸またはメタクリル酸エステルとのコポリマーである。最も好ましいコポリマーは、メタクリル酸コポリマーC型（米国特許）（これは、46.0%から50.6%のメタクリル酸単位を有する、メタクリル酸とアクリル酸エチルのコポリマーである）である。かかるコポリマーは、Roehm Pharmaから、Eudragit（商標）L100-55（粉末）またはL30D-55（水中30%分散液）として市販されている。持続放出型ラノラジン投与形に単独でまたは組合せて使用し得る他のpH依存性結合剤材料は、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセテートフタレート、ポリビニルピロリドンフタレート等を含む。1つ以上のpH依存性結合剤が、本発明のラノラジン投与形に、約1から約20重量%、より好ましくは約5から約12重量%の範囲の量で、最も好ましくは約10重量%で存在する。

30

【0047】

1つ以上のpH非依存性結合剤を、持続放出型ラノラジン経口投与形に使用し得る。ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、中性ポリ（メタクリレート）アクリレートエステル等のpH依存性結合剤および粘度増強剤は、それ自体、同定されたpH依存性結合剤により提供される必要な溶解調節を提供しない。pH非依存性結合剤は、本発明の製剤に、約1から約10重量%の範囲の量で、好ましくは約1から約3重量%の範囲の量で、最も好ましくは約2.0重量%で存在する。

40

【0048】

表1に示したように、ラノラジンは、約6.5以上のpHを有する水溶液中では比較的不溶性であるが、約pH6以下では溶解度は劇的に増加し始める。

50

【表 1】

溶液 pH	溶解度	米国特許溶解度分類
4.81	161	極めて溶けやすい
4.89	73.8	溶けやすい
4.90	76.4	溶けやすい
5.04	49.4	溶けやすい
5.35	16.7	やや溶けにくい
5.82	5.48	溶けにくい
6.46	1.63	溶けにくい
6.73	0.83	極めて溶けにくい
7.08	0.39	極めて溶けにくい
7.59 非緩衝水	0.24	極めて溶けにくい
7.73	0.17	極めて溶けにくい
21.66	0.18	極めて溶けにくい

10

【0049】

製剤中の pH 依存性結合剤含量の増加により、胃で見られる典型的な pH である 4.5 以下の pH における、製剤からのラノラジンの放出速度は減少する。結合剤により形成された腸溶性コーティングは、より溶けにくく、ラノラジンの溶解度が低い pH 4.5 以上では比較的放出速度を増加させる。pH 依存性結合剤を適切に選択することで、pH 4.5 以上における製剤からのラノラジンのより迅速な放出速度が可能となり、一方、低い pH では放出速度に大きな妨害を及ぼすことが可能となる。結合剤を部分的に中和することにより、個々のラノラジン顆粒の周辺に形成されるラテックスのようなフィルムへの結合剤の変換が促進される。従って、製剤からのラノラジンの溶解速度を密接に調節するために、pH 依存性結合剤の種類および量並びに部分的中和組成物の量を選択する。

20

【0050】

本発明の投与形は、低い pH (約 4.5 以下) では溶解速度が有意に遅くなるように、ラノラジンの放出速度が調節されている、持続放出型製剤を調製するに十分な量の pH 依存性結合剤を有するべきである。メタクリル酸コポリマー C 型 (米国特許) (Eudragit (商標) L100-55) の場合、pH 依存性結合剤の適切な量は、5% から 15% である。pH 依存性結合剤は、典型的には、約 1 から約 20 重量% の結合剤のメタクリル酸カルボキシル基が中和されている。しかし、中和度は、約 3 から 6% の範囲が好ましい。

30

【0051】

持続放出型製剤はまた、ラノラジンおよび pH 依存性結合剤と完全に混合された医薬添加剤を含み得る。医薬的に許容される添加剤は、例えば、pH 非依存性結合剤またはフィルム形成剤、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、中性ポリ(メタクリレート)アクリレート (例えば、商標名 Eudragit (商標) NE で Rohm Pharma から販売されているメタクリル酸メチル/アクリル酸エチルコポリマー)、デンプン、ゼラチン、糖、カルボキシメチルセルロース等を含み得る。他の有用な医薬添加剤は、ラクトース、マンニトール、乾燥デンプン、微結晶セルロース等の賦形剤；ポリオキシエチレンソルビタンエステル、ソルビタンエステル等の界面活性剤；および着色剤および香味剤を含む。滑沢剤 (タルクおよびステアリン酸マグネシウム等) および他の打錠補助剤も任意的に存在する。

40

【0052】

本発明の持続放出型ラノラジン製剤は、約 50 重量% 以上から約 95 重量% 以上、より好ましくは約 70 重量% から約 90 重量%、最も好ましくは約 70 重量% から約 80 重量

50

%のラノラジン含量；5%から40%、好ましくは5%から25%、より好ましくは5%から15%のpH依存性結合剤含量を有し、投与形の残りはpH非依存性結合剤、充填剤、および他の任意の添加剤を含む。

【0053】

特に好ましい本発明の持続放出型ラノラジン製剤は、本質的に以下からなる：

【表2】

成分	重量範囲 (%)	好適な範囲 (%)	最適 (%)
ラノラジン	50-95	70-90	75
微結晶セルロース (充填剤)	1-35	5-15	10.6
メタクリル酸コポリマー	1-35	5-12.5	10.0
水酸化ナトリウム	0.1-1.0	0.2-0.6	0.4
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.5-5.0	1-3	2.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5-5.0	1-3	2.0

10

【0054】

本発明の持続放出型ラノラジン製剤は、以下の通り調製する：ラノラジンおよびpH依存性結合剤および任意の添加剤を、完全に混合する（乾式ブレンド）。次いで、乾式ブレンド混合物を、ブレンド粉末に噴霧する、強塩基の水溶液の存在下で造粒する。顆粒を乾燥させ、ふるいにかき、任意の滑沢剤（タルクまたはステアリン酸マグネシウム等）と混合し、圧縮して錠剤とする。好ましい強塩基の水溶液は、例えば、水酸化ナトリウムまたはカリウム、好ましくは水酸化ナトリウムといったアルカリ金属水酸化物溶液（任意的に、25%までの低級アルコールなどの水混和性溶媒を含む）である。

20

【0055】

得られたラノラジン含有錠剤は、識別、味を遮蔽する目的で、および飲み込み易くするために、フィルム形成剤でコーティングし得る。フィルム形成剤は、典型的には、錠剤重量の2%から4%の範囲の量で存在する。適切なフィルム形成剤は、当分野で公知であり、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カチオン性メタクリレートコポリマー（メタクリル酸ジメチルアミノエチル/メチル-ブチルメタクリレートコポリマー - Eudragit (商標) E-Rohm Pharma)等を含む。これらのフィルム形成剤は、任意的に、着色剤、可塑剤および他の捕捉成分を含み得る。

30

【0056】

圧縮錠剤は、好ましくは、8Kpの圧縮に耐えるに十分な硬さを有する。錠剤のサイズは、主に、錠剤中のラノラジンの量に依存する。錠剤は、300から1100mgのラノラジン遊離塩基を含む。好ましくは、錠剤は、400から600mg、650から850mgおよび900から1100mgの範囲のラノラジン遊離塩基の量を含む。

【0057】

溶解速度に影響を与えるために、ラノラジン含有粉末を湿式混合する時間を調節する。好ましくは、全ての粉末混合時間、すなわち粉末を水酸化ナトリウム溶液に曝露する時間は、1から10分、好ましくは2から5分の範囲である。造粒後、粒子を造粒機から取り出し、約60で乾燥させるために流動床乾燥機に入れる。

40

【0058】

驚くべきことに、これらの方法により、より医薬的に一般的なラノラジン二塩酸塩として、または別の塩またはエステルとしてではなく、その遊離塩基としてラノラジンを使用した場合において、より低い血漿中ラノラジンピークレベルおよび投与後12時間またはそれ以上におよび有効な血漿中ラノラジン濃度を提供する、持続放出型ラノラジン製剤が製造されることが判明した。ラノラジン遊離塩基の使用は少なくとも1つの利点を与える：錠剤中のラノラジンの比率を増加できる。なぜなら、ラノラジン遊離塩基の分子量は、

50

ラノラジン二塩酸塩のわずか 85% であるからである。このように、有効量のラノラジンの送達は、投与単位の物理的サイズを限定しつつ達成される。

【0059】

本発明の持続放出型ラノラジン製剤の別の利点は、実質的に溶媒として水のみを含み、標準的な医薬プロセッシング技法および装置を使用するプロセスにより調製されることである。

【0060】

本発明の持続放出型ラノラジン製剤は、不整脈、変異型および運動誘発性狭心症、および心筋梗塞を含む心臓血管疾患の処置；心臓麻痺、心筋若しくは骨格筋または脳組織の低酸素または再灌流障害、および虚血を含む、物理的または化学的傷害を受けた組織の処置；間欠性跛行などの末梢動脈疾患の処置に使用できる。持続放出型製剤は、哺乳動物の抗狭心症剤として、最も好ましくはヒトの抗狭心症剤として使用されるのが最も好ましい。

【0061】

本発明の経口持続放出ラノラジン投与製剤は、患者において約 550 から 7500 ng 塩基 / mL という、閾値治療レベルより高く、最大耐用レベルよりも低い血漿中ラノラジンレベルを維持するために、24 時間の期間中に、1 回、2 回または 3 回投与される。これは、約 644 ng / mL から約 8782 ng / mL の範囲のラノラジン 2 HCl の量に相当する。さらに、ラノラジン経口投与形の経口摂取時期は、血漿中ラノラジンレベルが約 7500 ng 塩基 / mL を超えないように、好ましくは血漿中ラノラジンレベルが約 5000 ng 塩基 / mL を超えないように、最も好ましくは 3800 ng 塩基 / mL を超えないように調節すべきである。ある場合には、血漿中ピークラノラジンレベルを、約 ng 塩基 / mL 以下に制限することが有益であり得る。同時に、血漿中トラフラノラジンレベルを、好ましくは約 1000 ng 塩基 / mL 以下に低下すべきではなく、およびある場合には 1700 ng 塩基 / mL 以下に低下すべきではない。

【0062】

約 1000 から約 3800 ng 塩基 / mL という好ましい血漿中ラノラジンレベルを達成するために、本明細書に記載した経口ラノラジン投与形は、1 日 1 回または 2 回投与することが好ましい。投与形を 1 日 2 回投与する場合、経口ラノラジン投与形は、約 12 時間間隔で投与することが好ましい。

【0063】

血漿中ラノラジンレベルが調節されるような様式で、本発明の経口持続放出型投与形を製剤化および投与することに加えて、血漿中ピークないしトラフラノラジンレベル間の差異を最小限にすることも重要である。血漿中ピークラノラジンレベルは、典型的には、最初に投与形を摂取した後、30 分から 8 時間またはそれ以上で達成されるが、血漿中トラフラノラジンレベルは、およそ次に計画された投与形の摂取時に達成される。本発明の持続放出型投与形は、ピークラノラジンレベルが、トラフラノラジンレベルの 8 倍以下、好ましくは、トラフラノラジンの 4 倍以下、最も好ましくはトラフラノラジンレベルの 2 倍以下となる様式で投与することが好ましい。

【0064】

本発明の持続放出型ラノラジン製剤は、多くて 1 日 2 回の投与を可能としつつ、血漿中ラノラジン濃度の変動を最小限にする治療利点を提供する。製剤は、単独で投与しても、または（少なくとも最初は）治療に有効な血漿中ラノラジン濃度の迅速な達成が望ましい場合には即時放出製剤または可溶性 IV 製剤および経口投与形と組合せて投与してもよい。

【0065】

以下の実施例は、本発明の代表例であるが、本発明の範囲を限定するものではない。

【0066】

(実施例)

これらの実施例は、ラノラジン投与形の製造法、並びに、ラノラジン投与の有効性および有効性を評価するために実施した実験を詳述する。これらの実施例を通じて、以下を注

10

20

30

40

50

記する。

【0067】

(1) 即時放出型 (IR) 製剤の経口投与量は、二塩酸塩のカプセル剤または錠剤として投与し、二塩酸塩として表現する。

【0068】

(2) 持続放出型 (SR) 製剤の経口投与量は、ラノラジン塩基の錠剤として投与し、塩基として表現する。

【0069】

(3) IRおよびSR製剤を同じ試験で比較した場合、投与量は、塩基および二塩酸塩の両方について表現する。二塩酸塩の塩基への変換係数は0.854である(例えば、400mgの二塩酸塩 \times 0.854=342mgの遊離塩基等価物)

(4) 全ての血漿レベルおよび薬物動態パラメータは、遊離塩基のレベルとして表現する。

【0070】

(実施例1)

本実施例は、即時放出型 (IR) ラノラジン製剤の調製法を記載する。ラノラジン二塩酸塩 (4000g)、微結晶セルロース (650g)、ポリビニルピロリドン (100g)、およびクロスカルメロースナトリウム (100g) 粉末を共に、フィールダーPMA65混合造粒機で完全に混合し、次いで、十分な水を加え、混合して顆粒を形成した。顆粒をAeromatic Strea-5流動床乾燥機で乾燥し、ふるいにかけて、ステアリン酸マグネシウム (100g) と混合した。1カプセルあたり400mgのラノラジン二塩酸塩 (342mgのラノラジン遊離塩基に等しい) を達成するために、混合物を、1カプセルあたり例えば500mgの充填重量となるように硬ゼラチンカプセルに充填したが、30から400mgのラノラジン二塩酸塩の充填重量となるように充填してもよい。

【0071】

(実施例2)

本実施例は、持続放出型 (SR) ラノラジン製剤の調製法を記載する。

【0072】

持続放出型 (SR) 製剤は、SR製剤Aと称され、pH依存性およびpH非依存性結合剤を含むが、これは、ラノラジン (2500g)、メタクリル酸コポリマーC型 (Eudragit 商標 L100-55-Rohm Pharma) (1000g)、微結晶セルロース (Avicel 商標) (100g) (710g)、およびポリビニルピロリドン粉末を共にフィールダーPMA65混合造粒機で完全に混合することにより調製した。混合物を、水酸化ナトリウム (40g) 水溶液を用いて造粒し、メタクリル酸メチル/アクリル酸エチルコポリマーの30%水性分散液 (Eudragit 商標 NE30D-Rohm Pharma) (1667g) を加えて湿潤塊とした。得られた顆粒をAeromatic Strea-5流動床乾燥機で乾燥し、ふるいにかけて、クロスカルメロースナトリウム (100g) およびステアリン酸マグネシウム (50g) と混合した。混合物を、Manestry B打錠機で684mgの錠剤に圧縮し、1錠剤あたり342mgのラノラジン遊離塩基投与量を達成した。この製剤は、SR製剤Aと称する。

【0073】

SR製剤Bは、Eudragit (商標) L100-55を、500gに減らし、Eudragit (商標) NE30Dをメタクリル酸メチル/アクリル酸エチルコポリマーの40%分散液 (Eudragit (商標) NE40D-Rohm Pharma) (2500g) と代替する以外は、SR製剤Aと同じように調製した。得られた (SR) 製剤は、1錠剤あたり342mgのラノラジン遊離塩基を含んだ。

【0074】

SR製剤Cでは、ラノラジン遊離塩基 (342mg) を、微結晶セルロースおよびポリビニルピロリドンK25とブレンドし、水を用いて造粒し、乾燥させ、クロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムとブレンドした。ブレンドを圧縮して錠剤

とし、腸溶性コーティングでコーティングした。

【0075】

pH依存性結合剤のみを含む、SR製剤Dを、ラノラジン(7500g)、Eudragit商標L100-55(1000g)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(Methocel商標E5-源)(200g)、および微結晶セルロース(Avicel商標)(1060g)を完全に混合することにより合わせて調製した。混合粉末を、水酸化ナトリウム(40g)水溶液(1900から2500g)を用いて造粒した。顆粒を乾燥させ、ふるいにかけ、ステアリン酸マグネシウム(200g)と混合し、1錠剤あたり500mgのラノラジン遊離塩基の投与量を達成するために、例えば重量667mgの錠剤に圧縮した。錠剤に、24インチのAccelacota(商標)円筒パンコーティング機で、OPADRYフィルムコーティング溶液を噴霧し、2から4%重量が増加した。OPADRYフィルムコーティング溶液は、Colorcon、ウェストポイント、ペンシルベニア州から様々な色が入手可能である。

【0076】

SR製剤Dの段階的調製手順は、以下の通りである：

a) ラノラジン、微結晶セルロース、メタクリレートコポリマー(C型)およびヒドロキシプロピルメチルセルロースを、適切なブレンド機を使用してブレンドする。

【0077】

b) 水酸化ナトリウムを精製水に溶かす。

【0078】

c) 適切な造粒装置を使用して、常に攪拌しながら水酸化ナトリウム溶液をブレンドにゆっくと加える。必要であればさらなる水のアリコートを加える。

【0079】

d) 攪拌し続けてさらなる塊を形成する。必要であればさらなる水のアリコートを加える。

【0080】

e) 流動床乾燥機で乾式造粒する。

【0081】

f) 適切な粉碎機を通して乾燥顆粒をふるいにかける。

【0082】

g) ふるいをかけた顆粒にステアリン酸マグネシウムを加え、共にブレンドする。

【0083】

h) 顆粒材料を、必要であれば、乾式造粒機に通過させる。

【0084】

i) 適切なサイズの道具を使用して顆粒を錠剤に圧縮する。

【0085】

j) 水中にOPADRY粉末を分散させ、適切なサイズのコーティング装置を使用して典型的な2から4重量%のレベルまでフィルムコーティングする。

【0086】

k) 典型的な0.002から0.003重量%のレベルを使用してカルナウバ蠟で研磨する。

【0087】

(実施例3)

本実施例は、ラノラジンは、実施例1のIR製剤として投与した場合に、抗狭心症および抗虚血剤として無効であることを実証した、Circulation 90:726-734(1994)に発表された研究を要約する。

【0088】

安定狭心症患者が試験に参加した。患者の使用している全ての以前の抗狭心症薬を、医学的監視の下で中止した。319人の患者が、18日間、単純盲検プラセボを受け、318人が、中程度の重度の狭心症のために運動を停止し、心筋虚血の証拠(1mmのST

10

20

30

40

50

部分降下)を示し、4つの試験群の1つに無作為に割当て、ラノラジン・2HCl 30 mg 1日3回 (n = 81) ; ラノラジン・2HCl 60 mg 1日3回 (n = 81) ; ラノラジン・2HCl 120 mg 1日3回 (n = 78) ; およびプラセボ1日3回 (n = 79) を投与した。1日3回、30、60および120 mg の投与量を投与した後、投与1時間後のラノラジン遊離塩基の血漿中平均ピーク濃度は、それぞれ、94、219および510 ng/mLであり、投与8時間後の血漿中平均トラフ濃度は、それぞれ、18、37および90 ng/mLであった。

【0089】

4週間の二重盲検相後、症状限界性運動負荷試験を、試験医薬を投与した1時間後(ピーク試験)および8時間後(トラフ試験)に繰返した。基線における全運動持続時間(±標準誤差)は、プラセボ群では5.9 ± 0.2分であり、ラノラジン30、60および120 mg の群ではそれぞれ6.4 ± 0.3、5.9 ± 0.3、および6.6 ± 0.2分であった(P = NS)。4週間の二重盲検療法後、基線値と比較して、試験医薬を投与した1時間後(ピーク効果)の全運動持続時間(±標準誤差)は、プラセボ群では0.45 ± 0.2分増加し、ラノラジン30、60および120 mg 群ではそれぞれ0.3 ± 0.2、0.6 ± 0.2、および0.5 ± 0.2分増加した(プラセボ対ラノラジン、P = NS)。基線での1 mm ST部分降下までの時間は、4つの群において類似しており、各群で治療の4週間後では、医薬投与の1時間後に同じくらいの程度で有意に増加した。類似の変化が、狭心症の発生時間についても見られた。投与8時間後(トラフ効果)、プラセボおよびラノラジン群間での、全運動時間または任意の他の運動変数の差異は観察されなかった。基線値と比較して、1週間あたりの狭心症の数およびホルターモニタリング中の48時間あたりの虚血エピソードの持続時間は、プラセボおよびラノラジン群で同じくらいの程度で有意に減少した。

【0090】

これらの結果により、1日3回のラノラジン・2HCl 30、60および120 mg による療法は、プラセボよりも優れていないことが示された。また、試験により、心筋虚血または運動遂行に対する、または狭心症患者の日常生活における狭心症発作に対する、類似投与量のラノラジンの有益な効果は示されなかった。

【0091】

(実施例4)

本実施例では、大きな狭心症患者群における高い血漿中ラノラジンレベルの安全性および抗虚血効果を評価し、1日2回および1日3回の治療方式による定常状態の投薬中における任意の効果の持続時間を評価した。本実施例では、従来抗狭心症薬に反応性の慢性安定狭心症患者を、3つのラノラジン・2HCl投与方式: 267 mg (1日3回)、400 mg (1日2回)および400 mg (1日3回)の実施例1のIR製剤で処置した。運動負荷試験パラメータおよびラノラジン遊離塩基濃度を、血漿中ピークおよびトラフレベルで決定した。

【0092】

(方法)

試験は、既知の抗狭心症療法に反応性であり、安定な運動時間を有する、前以て資格を与えられた患者に関する、期間の延長したラテン方格法での、4つの処置(プラセボ、ラノラジン・2HCl 400 mg (1日2回)、ラノラジン・2HCl 267 mg (1日3回)、およびラノラジン・2HCl 400 mg (1日3回))、4つの処置順序および5つの二重盲検処置期間を含む二重盲検、プラセボ対照無作為化処置相を含んだ。

【0093】

従来抗狭心症療法に反応していた、少なくとも3ヶ月間持続している、慢性の安定狭心症に罹患したヒト患者を候補として考えた。さらに、患者は、運動負荷試験中の3回の連続拍動で持続した1 mmの水平または下り傾斜ST部分降下に基づいた運動誘発性虚血の心電図(ECG)証拠、および、ST部分変化の解釈を妨害しないECGパターンを有さなければならない。後者の基準は、特に、左心室肥大、早期興奮症、伝導異常、また

10

20

30

40

50

はペースメーカーリズムの患者は除外した。他の除外基準は、これまでの3ヶ月間以内の不安定狭心症または心筋梗塞、ニューヨーク心臓協会分類IIIまたはIVとして定義された心不全、回復されていない顕著な弁膜症または先天性心疾患、ジゴキシンまたは長期作用型硝酸塩療法の必要な症状、不安定糖尿病、または追跡評価を混乱させる他の重度症状を含む。

【0094】

これらの即時放出ラノラジン・2HCl投与方式(267mg(1日3回)、400mg(1日2回)、400mg(1日3回))およびプラセボを、処置相中に投与した。患者は、267mgまたは400mgのラノラジン二塩酸塩またはプラセボを含む1つのカプセル剤を、8:00 a.m.、4:00 p.m.、8:00 p.m.、および12:00 a.m.に服用した。全てのカプセルは、外見が同じであった。患者を、4つの処置順序の1つに無作為に割当て、すなわち患者の25%を各順序に割当てた。各処置は、1週間投与し、1つの処置を、5週間繰返した。

10

【0095】

その通常の抗狭心症薬を服用している患者に資格を与えるために、シェフィールド修飾ブルースプロトコルを使用して選別運動負荷トレッドミル試験(ETT-1)を実施した。狭心症の発症時間が、3分であり、しかし13分であれば、抗狭心症薬を中止し、単純盲検プラセボによる処置を開始した。1から2週間後に、患者を別のETT(ETT-2)に戻した。狭心症発症時間が、ETT-1と比較して1分でも減少していれば、患者は第1次資格認定ETTを完了したと考えた。狭心症発症時間の減少が1分ではない場合、第二の抗狭心症薬を中止し得、上記の順序を繰返した。必要であれば、第三の抗狭心症薬を、患者に資格を与えるために、この手順に従って中止し得る。長時間作用型の硝酸塩を常に最初に中止し; 遮断薬; およびカルシウム拮抗薬を、長時間作用型硝酸塩を服用していない患者から任意の順番で中止し得る。患者が第1次資格認定ETT(ETT-2)を達成した後、第二次資格認定ETT(ETT-3)を実施し、ここで、狭心症発症時間は、ETT-2中に観察された時間の $\pm 15\%$ 以内でなければならない。さらに、各資格認定ETTは、虚血のECGサイン(3回の連続拍動で1mmの水平または下り傾斜ST部分降下)を示さなければならない。これらの基準に合致した患者を試験に使用した。

20

【0096】

各1週間後、患者は、朝、軽い朝食の少なくとも1時間後に、ETTのために、運動実験室に戻った。これはトラフETTと称し; トラフETTは、各患者について1日の同じ時刻に実施した。トラフETTを完了した後、患者は、その週に使用したプリスターパックから次に計画された盲目医薬投与量を服用した。別のETTを、投与量を投与した1時間後に実施した。これは、ピークETTと称した。血液サンプルを、トラフ(投与の約8時間後)およびピーク(投与の1時間後)で得た。他の標準的な実験室試験を、試験を通じて定期的にモニタリングした。

30

【0097】

血圧(袖)および心拍数を、全てのETTの前、ETT中に、試験の各段階の最後の1分中に、狭心症発症時に、最大運動点で、および回復中(4分間は1分毎に、次いで数値が基線に戻るまでは5分毎)にモニタリングした。心拍数も、連続的にモニタリングし、標準的な12誘導ECG記録を、患者をトレッドミルに起立させたまま運動直前に、運動の各段階の終了時に、最大耐用運動負荷時に、および運動終了時に実施した。

40

【0098】

ピークおよびトラフでの全患者のプラセボおよび異なるラノラジン投与方式(ラノラジン-プラセボ)中での目的の3つの運動変数についての平均トレッドミル運動時間を、以下の表2に要約する。

【表 3】

表2 ピークおよびトラフでの全患者の運動試験データ

		処置			
平均運動変数 (全患者、分)		二重盲検 プラセボ	ラノラジン 400mg 1日2回	ラノラジン 267mg 1日3回	ラノラジン 400mg 1日3回
狭心症発症時間	ピーク	9.01	9.33	9.40	9.33
	トラフ	8.58	8.77	8.78	8.65
運動持続時間	ピーク	10.67	10.83	10.87	10.84
	トラフ	10.50	10.55	10.56	10.60
1mmST降下 までの時間	ピーク	9.58	9.86	9.99	9.94
	トラフ	9.04	9.22	9.22	9.31

10

【0099】

血漿中ピークラノラジン濃度では、全てのETT虚血パラメータがプラセボより延長し、最も顕著には、1mmST部分降下の開始までの時間が延長した。全ての患者の分析において、3つの各ラノラジン投与方式および全ての治療方式を合わせたものについて、プラセボ以上の狭心症発症までの時間の増加は、0.32から0.39分(p=0.01)の範囲であり、1mmST部分降下開始までの時間は、0.28から0.41分(p=0.02)の範囲であった。また、全運動持続時間が、全ての治療方式を合わせたものでは、有意に増加し、類似の方向および大きさの傾向が、各投与方式について認められた。Per-protocol分析において、各3つのETTパラメータは、全てのラノラジン投与方式を合わせたものについて、延長した(p=0.01)。全ての個々のラノラジン投与方式が、1mmST部分降下までの時間を有意に延長し、類似の方向および比率の重要でない傾向が、狭心症発症時間および運動持続時間について認められた。一般に、per-protocol分析の結果は、効果の大きさを除き、単独療法の効果よりも幾分大きいようであった。

20

【0100】

血漿中トラフ濃度では、ラノラジンは、ETTパラメータに対してより小さな効果を示した。全患者およびper-protocol分析の結果は、比較的一貫しており、運動時間の増加傾向を示した。しかし、全患者分析において全てのラノラジン治療方式を合わせたものについての1mmST部分降下までの時間だけは、統計的有意を達成した。

30

【0101】

ラノラジン単独療法で観察された運動パラメータのより顕著な増加に鑑みて、異なる併用抗狭心症医薬を服用している患者間のラノラジンに対する応答を分析した。これらの多重比較分析を、運動時間を増加させる効果が最も明白である時である、ピークラノラジンデータで実施した。長時間作用型硝酸塩は、最初に、一重盲検資格認定相中に中止したので、どの患者も長時間作用型硝酸塩を服用する二重盲検処置に参加しなかった。ピーク効力データを有する患者の中で、患者の34%(107/312)が、二重盲検処置中に遮断薬を服用し、24%(75/312)がカルシウム拮抗薬を服用した。

40

【0102】

運動負荷試験パラメータは、患者が遮断薬を服用しているか否かに関わらず、ピークラノラジン濃度(ラノラジン-プラセボ)で向上された。これらの向上は、遮断薬を服用した107人の患者と比較して、遮断薬を服用していない205人の患者において、わずかに大きかった。しかし、遮断薬を服用している患者と服用していない患者の間の差異は、どの運動パラメータについても統計学的有意性を達成しなかった。遮断薬を服用していない患者では、全ての運動パラメータが、各3つのラノラジン治療方式について有意に向上し、また、全てのラノラジン治療方式を合わせたものでも有意に向上した。類似の傾向が、遮断薬を服用している少数の患者にも観察された。カルシウム拮抗薬を服

50

用している患者の運動データを、カルシウム拮抗薬を服用していない患者のものと比較分析することにより、類似の所見が得られた。

【0103】

以下の表3は、ラノラジン二塩酸塩塩基に関して、男女別の全患者および各投与方式についての、血漿中平均ピークおよびトラフラノラジン濃度を要約する。

【表4】

表3 投与方式による血漿中平均(±標準誤差)ラノラジン濃度

	ラノラジン 400mg 1日2回	ラノラジン 267mg 1日3 回	ラノラジン 400mg 1日3回
ピーク (ng/mL)			
全患者	1882 (1094)	1346 (823)	2128 (1198)
男性	1762 (999)	1261 (774)	1917 (1046)
女性	2171 (1253)	1594 (904)	2654 (1385)
トラフ (ng/mL)			
全患者	235 (288)	316 (336)	514 (500)
男性	235 (264)	316 (336)	518 (494)
女性	235 (342)	316 (340)	505 (517)

10

20

【0104】

血漿中平均ピーク濃度の範囲は、1346から2128 ng/mLのラノラジン遊離塩基であった。400mg(1日3回)の投与方式は、最も高い血漿中ラノラジン濃度に関連していた。血漿中平均トラフラノラジンの濃度は、235から514 ng/mLの範囲であった。血漿中平均ピークラノラジン濃度は、男性よりも幾分女性の方が高かったが、トラフの血漿中濃度の性による差異は明白ではなかった。

【0105】

血漿中ピークラノラジン濃度では、ダブルプロダクト(心拍数×収縮期圧)に関して、どのラノラジン投与方式およびプラセボ間にも統計学的に有意な差異はなかった。同様に、血漿中トラフラノラジン濃度では、定常位または最大運動ダブルプロダクトについて、per-protocol分析において、3つのラノラジン投与方式およびプラセボ間に統計学的に有意な差異はなかった。

30

【0106】

この試験の結果により、ラノラジンは、慢性安定狭心症患者において、効果的な抗狭心症および抗虚血化合物であることが示唆される。血漿中ピーク濃度では、使用した3つのラノラジン投与方式は、狭心症発症までの時間および運動の持続時間、並びに、プラセボで観察されたものよりも平均して約0.33分の、1mmST部分降下までの時間を延長した。運動パラメータの向上は、本試験で、併用抗狭心症療法(例えば、遮断薬およびカルシウム拮抗薬)を受けている患者のみならず、ラノラジン単独療法のみを受けている亜群にも観察された。後者の患者では、処置効果は、幾分大きいようであった。これは、ラノラジンはまた、慢性安定狭心症患者における単独療法にも有用であり得ることを示唆する。

40

【0107】

血流力学的所見により、血漿中ピークラノラジン濃度における運動パラメータの向上は、血圧または心拍数の変化に関連していないことが示される。それゆえ、ラノラジンの非血流力学的作用機序は、現在の臨床で使用されている他の抗狭心症薬のそれとは異なる。

【0108】

最も重要なことには、我々は、試験した即時放出ラノラジン製剤の抗狭心および抗虚血

50

作用は、投与間隔を通じて持続しないことを記録した。虚血型ST部分降下開始までの時間は有意に延長し、類似の方向の傾向が、他のETTパラメータでも認められたが、効果は、血漿中トラフラノラジン濃度では最小であった。血漿中平均ピークラノラジン遊離塩基濃度は、1346から2128 ng/mLの範囲であるが、血漿中平均トラフ濃度は、235から514 ng/mLの範囲であった。ピークで観察されたより高い血漿中平均ラノラジン濃度は、臨床的に意味のある抗狭心および抗虚血効果と関連しているが、トラフで得られる濃度はそうではないことは明白であるように思われる。

【0109】

本実験の結果に基づいて、ETT中に検出された抗虚血活性についての血漿中閾値ラノラジン遊離塩基濃度は、約550 ng/mL以上のものである。さらに、この間隔を通じて運動中の抗狭心および抗虚血活性を確実にするために、血漿中ラノラジン濃度は、投与間隔を通じて、閾値またはそれ以上に維持しなければならないようである。

10

【0110】

ラノラジンは、本試験で達成された血漿中濃度以上でも十分に耐容性である。副作用の発生率は、ラノラジン投与方式およびプラセボ間で差異はなく、ECG間隔または複合体形態学にも薬物関連変化はなかった。さらに、血中グルコース濃度、脂質値または肝機能試験にも臨床的に有意な変化はなく、これは、ラノラジンの代謝効果は、全身グルコース調節または脂質代謝には及ばないことを示唆する。

【0111】

ラノラジンは、慢性安定狭心症患者の心拍数および血圧には検出可能な効果を及ぼすことなく、運動パラメータを向上する。これらの抗狭心症および抗虚血効果を検出するためには、約550 ng/mL以上の血漿中閾値ラノラジン濃度を得なければならないようである。ラノラジンは、広範囲の血漿中濃度において、十分に耐容性である。より大量の持続放出型製剤を使用したさらなる試験が、虚血管理のためのこの新規代謝概念を完全に評価するために正当化される。

20

【0112】

(実施例5)

I. IR製剤およびSR製剤のインビトロ比較

実施例1に従って調製したIR製剤および実施例2Aから2Cに従って調製したSR製剤を、米国特許装置2溶解試験機で、900 mLの0.1 M塩酸を溶解液として試験し、胃中での溶解を模擬した。

30

【表5】

表4

時間 (時間)	溶解した製剤の%			
	IR	A	B	C
0.25	88.1			
0.5	100.5	13.9	17.6	17.5
1	101.7	19.9	26.0	25.7
2		27.8	47.5	35.9
4		39.0	69.2	48.4
8		52.4	90.1	64.7
12		61.6	99.6	74.2
24		80.8	105.6	95.4

40

【0113】

表の結果により、IR製剤は、0.5時間以内に完全に溶解するが(即時放出型製剤に期待される通り)、SR製剤A、BおよびCは、低pHで溶解の延長を示した(これは持続放出型製剤に望ましい)ことが示される。

50

【 0 1 1 4 】

II. IR製剤およびSR製剤A、BおよびCのインビボ比較

実施例1に従って調製したIR製剤および実施例2に従って調製したSR製剤AおよびBの単回投与量を、11人の健常試験志願者に投与し、その血漿中ラノラジン遊離塩基濃度を、0、20、40、60、90および120分後、6時間まで1時間毎に、18時間まで2時間毎に、および投与24時間後(SR製剤のみ)に測定した。結果は、以下の表5に示す。

【表6】

表5

	製剤			
	IR	A	B	C
C _{max} (ISD) (ng/mL)	1940(807)	753(264)	657(316)	925(747)
C _{trough} (ISD) (ng/mL)	165(111)	158(114)	182(110)	290(163)
T _{max} (ISD) (時間)	1.27(0.5)	4.09(1.14)	4.05(1.31)	6.55(2.93)
AUC ₀₋₂₄ (ISD) (ng·hr/mL)	6530	5640	5280	5820

10

【 0 1 1 5 】

表5から、本発明のSR製剤A、BおよびCは、1日2回のラノラジン投与に適切な溶解特性を示すことは明らかである。

20

【 0 1 1 6 】

(実施例6)

本実施例は、実施例2Dのラノラジン塩基SR製剤の単回経口投与量の安全性および薬物動態プロファイルを評価する、単回漸増投与量の交差試験を詳述する。ヒト被検者を3群に分けた。1群は、500、750および1000mgのラノラジンSRを服用した。2群は、1250および1750mgのラノラジンSRを服用した。3群は、1500および2000mgのラノラジンSRを服用した。各群はまた、無作為化したプラセボ相も有した。ラノラジンSRの単回の経口投与後の平均薬物動態パラメータを、以下の表6に詳述する：

30

【表7】

表6

平均±標準誤差薬物動態パラメータ (n=8、ただし*はn=7)					
SR投与量 (mg)	群	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-30rh} (ng·hr/mL)
500	1	883±353	382±251	4.63±1.19	9380±4250
750	1	1300±1060	455±353	4.25±0.886	12500±9000
1000	1*	1610±959	695±438	5.71±2.14	18100±9630
1250	2	2210±716	943±541	6.21±3.52	25000±8090
1500	3	1980±1050	1070±754	4.75±0.886	25400±16000
1750	2	3670±1570	2400±1260	5.25±2.31	49200±18200
2000	3	2440±1120	1640±937	5.21±2.30	35400±19100

40

【 0 1 1 7 】

表6に報告した薬物動態結果は、ラノラジンはSR製剤からゆっくりと放出され、結果として、ラノラジンの吸収は、溶解速度律速であったことを示す。これにより、血漿中薬物濃度-時間プロファイルは全ての投与量レベルで延長され、血漿中ピークレベルは投与4から6時間後であった。500から2000mgの投与量範囲におよび、平均C_{max}お

50

よび AUC_{0-30h} は、ほぼ用量比例的に増加したが、2群の比例とは幾分逸脱しているようであった。

【0118】

(実施例7)

本実施例は、1日2回投与を評価するための、二重盲検、プラセボ対照、多数の漸増投与量、交差志願試験を詳述する。6人の被検者が、1日2回、500、750および1000mgの、実施例2Dに従って調製したラノラジンSR製剤による4日間の投与を受け、次いで、5日目の朝に投与量を受けた。薬物動態の結果を以下の表7に報告する。

【表8】

表7

10

5日目のラノラジン薬物動態パラメータ (平均±標準誤差)			
パラメータ	ラノラジンSR 500mg1日2回(n=7)	ラノラジンSR 750mg1日2回(n=7)	ラノラジンSR 1000mg1日2回(n=7)
C_{max} (ng/mL)	1760±715	2710±657	3660±1090
T_{max} (hr)	2.00±1.15	4.33±1.62	4.17±2.48
C_{min} (ng/mL)	585±340	1260±501	1960±812

【0119】

表7によると、ラノラジンは、SR製剤からゆっくりと放出され、結果として薬物動態は溶解速度律速であった。これにより、血漿中薬物濃度-時間プロファイルは全ての投与量レベルで延長され、血漿中ピークレベルは投与2から4時間後に観察された。

20

【0120】

これらの結果により、有用な血漿中ラノラジンレベルは、ヒトにおいて、1日2回、このSR製剤を投与することにより達成できることが示される。

【0121】

(実施例8)

本実施例は、実施例2Dと同様、ラセミラノラジン遊離塩基製剤の投与の安全性および耐容性を評価した。ヒト血漿中のラセミラノラジンおよびそのエナンチオマー、(R)-(+) - N-(2,6-ジメチルフェニル)-4-[2-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェノキシ)-プロピル]-1-ピペラジンアセトアミド、(S)-(-)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-4-[2-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェノキシ)-プロピル]-1-ピペラジンアセトアミドの個々および平均濃度も決定した。

30

【0122】

試験は、漸増投与量の持続放出型ラノラジン投与形で実施した。投与期間の前およびその最中の区間およびその後、血液サンプルを、ラノラジンアッセイ用に採取し、血圧、心拍数、ECGおよび症状を全体を通じてモニタリングした。データ要約は、次の試験相に移行する前の各相の後に概観した。

【0123】

8人の被検者(全員が18から40才の健常男性志願試験者)が参加し、全員が試験を完了し、薬物動態および安全性分析に利用できた。被検者に、500mgおよび750mgの錠剤を含む、持続放出型錠剤形の様々な種類のラノラジン遊離塩基の投与量を、または必要であれば適合するプラセボ(2×750mgサイズと1×500mgサイズ)を用いて1500および2000mgの単位経口投与形を作成した。

40

【0124】

各相において: 1投与量を1日2回4日間、5日目に1回の投与量。5日目に、各志願試験者は、仰臥位および立位血圧(BP)および心拍数、ECGデータ、副作用、臨床化学および血液学結果、検尿結果を含む、全薬物動態プロファイルを受けた。

【0125】

定常状態を、各投与レベルにおいて、 $C_{4.8h}$ 、 $C_{7.2h}$ および $C_{9.6h}$ およびlog変

50

換データを使用して、共分散分析により、および時間の係数が有意に0とは異なるか ($p < 0.05$ として定める)を試験することにより試験した。これらの試験は、両側t検定を使用して、ANOVAモデルからの変動性を推定して行われた。定常状態はまた、混合効果ANOVAモデルおよび非変換およびlog、変換データを使用して、 $C_{4.8h}$ 、 $C_{7.2h}$ および $C_{9.6h}$ の平均を比較することにより評価した。血流力学パラメータについて、1日目の投与前処置平均および5日目のデータを、処置間で、両側t検定を介して、混合効果ANOVAモデルの変動推定を使用して比較した。90および95%信頼区間を処置比較について計算した。多比較については調整を行わなかった。

【0126】

ラノラジン遊離塩基の5日目の薬物動態パラメータの平均および標準誤差を、以下の表8に詳述し、血漿中平均プロファイルを図に示す。定常状態の血漿中ラノラジン遊離塩基レベルは、4日目までに達成されるようであった。投与間隔内で、投与1から6時間後の範囲で t_{max} 値をもつ最大レベルまでゆっくりと上昇した。その後、レベルはゆっくりと下降し、投与間隔中に血漿中レベルの小規模の変動が見られた。このSR製剤での多回投与の後にラノラジンの(+)Rおよび(-)Sエナンチオマーの薬物動態パラメータに差は全くないようであった。

【表9】

表8

5日目のラセミ (RS)、(+) Rおよび(-) SラノラジンSR薬物動態パラメータ

パラメータ	1500mgのSR 1日2回			2000mgのSR 1日2回
	RS ラノライジン	(+)R ラノライジン	(-)S ラノライジン	RS ラノライジン
C_{max} (ng/ml)	5284±2434	2909±1308	2944±1426	7281±2700
C_{min} (ng/ml)	2932±1918	1436±1046	1514±1201	4149±2228
中央値 t_{max} (h)	4.00	4.00	4.00	4.00
C_{96h} (ng/ml)	3656±1918	2009±1137	2399±1205	5042±1797
C_{108h} (ng/ml)	2942±1937	1447±1071	1541±1260	4398±2396
$AUC_{96-108h}$ (ng·h/ml)	49516±23945	25731±13385	26407±14849	68459±25842
C_{ave} (ng/ml)	4126±1995	2144±1115	2201±1237	5705±2153
変動度	0.664±0.336	0.833±0.402	0.824±0.443	0.591±0.240

【0127】

幾人かの被検者は、通常、投与2から6時間後に、立位時に症候が重度となり、ラノラジン1500mg ($n=8$ 人中3人)および2000mg ($n=8$ 人中2人)についてのBP測定を完了できなくなった。起立性収縮期圧BPの統計学的に有意な減少が、5日目に、1500mg (-9.8 mmHg; 投与4時間後)および2000mg (-8.4 mmHg; 投与6時間後)について認められた。副作用パターンは、ラノラジンおよびプラセボで類似していたが、頭痛、めまいおよび鼻づまりは、ラノラジンでより多く生じるようであった。

フロントページの続き

- (51) Int. Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/12 (2006.01) A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 9/22 (2006.01) A 6 1 K 9/22
- (71)出願人 391039243
 シンテックス(ユー・エス・エイ)インコーポレイテッド
 SYNTEX(U.S.A.)INCORPORATED
 アメリカ合衆国94304カリフォルニア州 パロ・アルト、ヒルビュー・アベニュー3401番
- (74)代理人 100083806
 弁理士 三好 秀和
- (72)発明者 ウォルフ、 アンドルー エイ.
 アメリカ合衆国 94304 カリフォルニア州 サンフランシスコ ロートン ストリート 1
 140
- (72)発明者 ベイカー、 フィオナ
 イギリス国 ケイワイ11 4エルイー ダンファームライン アストン グローブ 1 バンド
 ヴァ
- (72)発明者 ラングリッジ、 ジョン
 イギリス国 ウレックサム ランデグラ ザ プラント イェール コテージ (番地なし)
- Fターム(参考) 4C076 AA38 BB01 BB05 CC13 DD30 DD41C EE11M EE31 EE32M FF05
 FF25 FF31 GG14
 4C086 AA01 BC50 MA03 MA05 MA35 MA52 NA06 NA12 ZA36

【 外国語明細書 】

TITLE OF THE INVENTION

SUSTAINED RELEASE RANOLAZINE FORMULATIONS

BACKGROUND OF THE INVENTION

This application claims priority to U.S. Provisional Patent Application serial number 60/099804 filed on September 10, 1998.

1. Field of the Invention

This invention relates to a method for using an orally administered sustained release ranolazine dosage formulations to maintain human ranolazine plasma levels at therapeutic levels.

2. Description of the Art

U.S. Patent No. 4,567,264, the specification of which is incorporated herein by reference, discloses ranolazine, (\pm)-N- (2,6-dimethylphenyl)-4-[2-hydroxy-3- (2-methoxyphenoxy)-propyl]-1-piperazineacetamide, and its pharmaceutically acceptable salts, and their use in the treatment of cardiovascular diseases, including arrhythmias, variant and exercise-induced angina, and myocardial infarction.

U.S. Patent No. 5,506,229, which is incorporated herein by reference, discloses the use of ranolazine and its pharmaceutically acceptable salts and esters for the treatment of tissues experiencing a physical or chemical insult, including cardioplegia, hypoxic or reperfusion injury to cardiac or skeletal muscle or brain tissue, and for use in transplants. Conventional oral and parenteral formulations are disclosed, including controlled release formulations. In particular, Example 7D of U.S. Patent No. 5,506,229 describes a controlled release formulation in capsule form comprising microspheres of ranolazine and microcrystalline cellulose coated with release controlling polymers.

The presently preferred route of administration for ranolazine and its pharmaceutically acceptable salts and esters is oral. A typical oral dosage form is a compressed tablet, a hard gelatin capsule filled with a powder mix or granulate, or a soft gelatin capsule (softgel) filled with a solution or suspension. U.S. Patent No. 5,472,707, the specification of which is incorporated herein by reference, discloses a high-dose oral formulation employing supercooled liquid ranolazine as a fill solution for a hard gelatin capsule or softgel.

As set forth in application Example 3, the initial trials of ranolazine on humans suffering from angina were failures. The trials used an immediate release of ranolazine formulation at a dose level of 120mg taken three times daily. Based upon the initial experiments, it was uncertain whether or not ranolazine could be given to humans in an amount and mode that is effective against angina.

One problem with conventional oral dosage formulations is that they are not ideally suited to ranolazine and its pharmaceutically acceptable salts, because the solubility of ranolazine is relatively high at the low pH that occurs in the stomach. Furthermore ranolazine also has a relatively short plasma half-life. The high acid solubility property of ranolazine results in rapid drug absorption and clearance, causing large and undesirable fluctuations in plasma concentration of ranolazine and a short duration of action, thus necessitating frequent oral administration for adequate treatment.

There is therefore a need for a method for administering ranolazine in an oral dosage form once or twice daily that provides therapeutically effective plasma concentrations of ranolazine for the treatment of angina in humans.

SUMMARY OF THE INVENTION

In a first aspect, this invention is a sustained release ranolazine formulation where the majority of the formulation consists of active ranolazine.

In another aspect, this invention is a method of treating a human patient who is suffering from angina or other coronary disorders by administering a sustained release ranolazine formulation to the patient once or twice daily.

In yet another aspect, this invention is a method for treating a mammal having a disease state for which the administration of ranolazine is indicated, comprising the once or twice-daily administration of sustained release ranolazine formulation of this invention in a manner that maintains plasma ranolazine close to minimal effective levels without peak fluctuations.

Still another aspect of this invention is a method of maintaining useful levels of ranolazine in human plasma by administering a ranolazine containing dosage form only one or twice daily.

This invention includes methods for treating a human patient suffering from a cardiovascular disease selected from arrhythmias, variant and exercise-induced angina, and myocardial infarction. The method includes administering a sustained release pharmaceutical dosage form including at least 50% by weight ranolazine in no more than two tablets per dose to the human patient to maintain ranolazine plasma levels in the human patient of from about 550 to about 7500 ng base/mL for at least 24 hours wherein the dose is administered at a frequency selected from once, twice and three times over 24 hours.

This invention further includes methods for treating a human patient suffering from a cardiovascular disease selected from arrhythmias, variant and exercise-induced angina, and myocardial infarction. The method includes administering a sustained release pharmaceutical dosage form including from about 70 to about 80% by weight ranolazine in no more than two

tablets per dose to the human patient to maintain ranolazine plasma levels in the human patient of from about 1000 to about 3900 ng base/mL for at least 24 hours wherein the dose is administered at a frequency selected from one and two times over 24 hours.

This invention also includes pharmaceutical dosage forms comprising at least about 50 wt% ranolazine and at least one pH dependent binder that inhibits the release of ranolazine from the sustained release dosage form when the sustained release dosage form is subjected to an aqueous environment having a pH of the stomach and that promotes the release of a therapeutic amount of ranolazine in an aqueous solution having a pH above about 4.5.

- (1) A pharmaceutical dosage form comprising at least about 50 wt% ranolazine and at least one pH dependent binder that inhibits the release of ranolazine from the sustained release dosage form when the sustained release dosage form is subjected to an aqueous environment having a pH of the stomach and that promotes the release of a therapeutic amount of ranolazine in an aqueous solution having a pH above about 4.5.
- (2) The pharmaceutical dosage form of (1) including no more than two tablets per dose.
- (3) The pharmaceutical dosage form of (2) wherein the pharmaceutical dosage form includes from about 50% to about 95% by weight ranolazine.
- (4) The pharmaceutical dosage form of (2) wherein the pharmaceutical dosage form includes from about 70% to about 80% by weight ranolazine.
- (5) The pharmaceutical dosage form of (1) wherein the pH dependent binder is selected from methacrylic acid copolymers, hydroxypropyl cellulose phthalate, hydroxypropyl methycellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate, phthalate, polyvinylpyrrolidone phthalate, and mixtures thereof.
- (6) The pharmaceutical dosage form of (1) wherein the pH dependent binder is a methacrylic acid copolymer.
- (7) The pharmaceutical dosage form of (6) wherein the methacrylic acid copolymer is methacrylic acid copolymer Type C USP.
- (8) The pharmaceutical dosage form of (6) wherein pharmaceutical dosage form includes from about 5 to about 12 wt% methacrylic acid copolymer Type C USP.
- (9) The pharmaceutical dosage form of (6) wherein the pharmaceutical dosage form includes about 10 wt% methacrylic acid copolymer.
- (10) The pharmaceutical dosage form of (1) wherein the pharmaceutical dosage form includes a pH-independent binder.

- (11) The pharmaceutical dosage form of (10) wherein the pH-independent binder is selected from hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, poly(meth)acrylate esters, poly-vinylpyrrolidone, and mixtures thereof.
- (12) The pharmaceutical dosage form of (10) wherein the pH-independent binder is hydroxypropyl methylcellulose.
- (13) The pharmaceutical dosage form of (12) wherein the pharmaceutical dosage form includes from about 1 to about 3 wt% hydroxypropyl methylcellulose.
- (14) The pharmaceutical dosage form of (12) wherein the pharmaceutical dosage form includes about 2 wt% hydroxypropyl methylcellulose.
- (15) The pharmaceutical dosage form of (1) wherein the dosage form includes from about 650 to about 850 mg ranolazine.
- (16) The pharmaceutical dosage form of (1) wherein the dosage form includes from about 900 to about 1100 mg ranolazine.
- (17) The pharmaceutical dosage form of (1) wherein the dosage form includes from about 400 to about 600 mg ranolazine.
- (18) The pharmaceutical dosage form of (1) wherein the dosage form includes from about 300 to about 1000 mg ranolazine.
- (19) The pharmaceutical dosage form of (2) wherein the pharmaceutical dosage form is a compressed tablet.
- (20) A compressed tablet comprising from about 70 to about 80 wt% ranolazine, at least one pH dependent binder selected from methacrylic acid copolymers, hydroxypropyl cellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate, phthalate, polyvinylpyrrolidone phthalate, and mixtures thereof, and at least one pH independent binder wherein the compressed tablet includes from about 350 to about 800 mg ranolazine.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

"Ranolazine" is the compound (\pm)-N-(2,6-dimethylphenyl)-4-[2-hydroxy-3-(2-methoxyphenoxy) propyl]-1-piperazine-acetamide, or its enantiomers (R)-(+)-N-(2,6-dimethylphenyl)-4-[2-hydroxy-3-(2-methoxyphenoxy)-propyl]-1-piperazineacetamide, and (S)-(-)-N-(2,6-dimethylphenyl) -4-[2-hydroxy-3-(2-methoxyphenoxy)-propyl]-1-piperazineacetamide and their pharmaceutically acceptable salts, and mixtures thereof. Unless otherwise stated the ranolazine plasma concentrations used in the specification and examples refers to ranolazine free base.

"Optional" and "optionally" mean that the subsequently described event or circumstance may or may not occur, and that the description includes instances where the event or circumstance occurs and instances in which it does not. For example, "optional pharmaceutical excipients" indicates that a formulation so described may or may not include pharmaceutical excipients other than those specifically stated to be present, and that the formulation so described includes instances in which the optional excipients are present and instances in which they are not.

"Treating" and "treatment" refer to any treatment of a disease in a mammal, particularly a human, and include:

- (i) preventing the disease from occurring in a subject which may be predisposed to the disease but has not yet been diagnosed as having it;
- (ii) inhibiting the disease, i.e., arresting its development; or
- (iii) relieving the disease, i.e., causing regression of the disease.

"Immediate release" ("IR") refers to formulations or dosage units that rapidly dissolve *in vitro* and are intended to be completely dissolved and absorbed in the stomach or upper gastrointestinal tract. Conventionally, such formulations release at least 90% of the active ingredient within 30 minutes of administration.

"Sustained release" ("SR") refers to formulations or dosage units of this invention that are slowly and continuously dissolved and absorbed in the stomach and gastrointestinal tract over a period of about six hours or more. Preferred sustained release formulations are those exhibiting plasma concentrations of ranolazine suitable for no more than twice daily administration with two or less tablets per dosing as described below.

Plasma ranolazine concentration is a mean concentration determined by analyzing the concentration of ranolazine in as few as five to as many as ten humans who are on the same dosing schedule. It is important that the ranolazine concentration is a mean value because of variances in ranolazine concentrations in individuals that may be caused by differences in weight, metabolism, or disease states which may cause one person to metabolize ranolazine faster or slower than an average person. The plasma ranolazine levels are determined from drawn blood onto heparin.

Definitions of other terms used in this application are:

ANOVA = analysis of variance

ATP = adenosine triphosphate

ECG = electrocardiographic

ETT = exercise treadmill test

PDH = pyruvate dehydrogenase

C_{\max} = maximum concentration

C_{trough} = residual concentration at 8 hours post-dose for IR formulations and 12 hours post-dose for SR formulations A-C of Example 2.

tid = three times per day

bid = twice daily

C_x = concentration at time x

T_{\max} = time to maximum concentration

AUC_x = area under the curve after x hours or time interval

Percentages given are percentages by weight, unless otherwise stated. This invention involves sustained release ranolazine dosage forms as well as methods for administering sustained release ranolazine dosage forms of this invention to provide for therapeutic plasma levels of ranolazine.

The sustained release ranolazine formulations of this invention are preferably in the form of a compressed tablet comprising an intimate mixture of ranolazine and a partially neutralized pH-dependent binder that controls the rate of ranolazine dissolution in aqueous media across the range of pH in the stomach (typically approximately 2) and in the intestine (typically approximately about 5.5).

To provide for a sustained release of ranolazine, one or more pH-dependent binders are chosen to control the dissolution profile of the ranolazine formulation so that the formulation releases ranolazine slowly and continuously as the formulation passed through the stomach and gastrointestinal tract. The dissolution control capacity of the pH-dependent binder(s) is particularly important in a sustained release ranolazine formulation because a sustained release formulation that contains sufficient ranolazine for twice daily administration may cause untoward side effects if the ranolazine is released too rapidly ("dose-dumping").

Accordingly, the pH-dependent binders suitable for use in this invention are those which inhibit rapid release of drug from a tablet during its residence in the stomach (where the pH is below about 4.5), and which promotes the release of a therapeutic amount of ranolazine from the dosage form in the lower gastrointestinal tract (where the pH is generally greater than about 4.5). Many materials known in the pharmaceutical art as "enteric" binders and coating agents have the desired pH dissolution properties. These include phthalic acid derivatives such as the phthalic acid derivatives of vinyl polymers and copolymers, hydroxyalkylcelluloses, alkylcelluloses, cellulose acetates, hydroxyalkylcellulose acetates, cellulose ethers, alkylcellulose acetates, and the partial esters thereof, and polymers and

copolymers of lower alkyl acrylic acids and lower alkyl acrylates, and the partial esters thereof.

Preferred pH-dependent binder materials which can be used in conjunction with ranolazine to create a sustained release formulation are methacrylic acid copolymers. Methacrylic acid copolymers are copolymers of methacrylic acid with neutral acrylate or methacrylate esters such as ethyl acrylate or methyl methacrylate. A most preferred copolymer is methacrylic acid copolymer, Type C, USP (which is a copolymer of methacrylic acid and ethyl acrylate having between 46.0% and 50.6% methacrylic acid units). Such a copolymer is commercially available, from Röhm Pharma as Eudragit® L 100-55 (as a powder) or L30D-55 (as a 30% dispersion in water). Other pH-dependent binder materials which may be used alone or in combination in a sustained release ranolazine dosage form include hydroxypropyl cellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, polyvinylacetate phthalate, polyvinylpyrrolidone phthalate, and the like. One or more pH-dependent binders are present in the ranolazine dosage forms of this invention in an amount ranging from about 1 to about 20 wt%, more preferably from about 5 to about 12 wt% and most preferably about 10 wt%.

One or more pH-independent binders may be used in sustained release ranolazine oral dosage forms. It is to be noted that pH-dependent binders and viscosity enhancing agents such as hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, neutral poly(meth)acrylate esters, and the like, do not themselves provide the required dissolution control provided by the identified pH-dependent binders. The pH-independent binders are present in the formulation of this invention in an amount ranging from about 1 to about 10 wt%, and preferably in amount ranging from about 1 to about 3 wt% and most preferably about 2.0 wt%.

As shown in Table 1, ranolazine is relatively insoluble in aqueous solutions having a pH above about 6.5, while the solubility begins to increase dramatically below about pH 6.

Table 1

Solution pH	Solubility (mg/mL)	USP Solubility Class
4.81	161	Freely soluble
4.89	73.8	Soluble
4.90	76.4	Soluble
5.04	49.4	Soluble
5.35	16.7	Sparingly soluble
5.82	5.48	Slightly soluble
6.46	1.63	Slightly soluble
6.73	0.83	Very slightly soluble
7.08	0.39	Very slightly soluble
7.59 (unbuffered water)	0.24	Very slightly soluble
7.73	0.17	Very slightly soluble
12.66	0.18	Very slightly soluble

Increasing the pH-dependent binder content in the formulation decreases the release rate of ranolazine from the formulation at pH is below 4.5 typical of the pH found in the stomach. The enteric coating formed by the binder is less soluble and increases the relative release rate above pH 4.5, where the solubility of ranolazine is lower. A proper selection of the pH-dependent binder allows for a quicker release rate of ranolazine from the formulation above pH 4.5, while greatly affecting the release rate at low pH. Partial neutralization of the binder facilitates the conversion of the binder into a latex like film which forms around the individual ranolazine granules. Accordingly, the type and the quantity of the pH-dependent binder and amount of the partial neutralization composition are chosen to closely control the rate of dissolution of the ranolazine from the formulation.

The dosage forms of this invention should have a quantity of pH-dependent binders sufficient to produce a sustained release formulation from which the release rate of ranolazine is controlled such that at low pHs (below about 4.5) the rate of dissolution is significantly slowed. In the case of methacrylic acid copolymer, type C, USP (Eudragit® L 100-55), a suitable quantity of pH-dependent binder is between 5% and 15%. The pH dependent binder

will typically have from about 1 to about 20% of the binder methacrylic acid carboxyl groups neutralized. However, it is preferred that the degree of neutralization ranges from about 3 to 6%.

The sustained release formulation may also contain pharmaceutical excipients intimately admixed with the ranolazine and the pH-dependent binder. Pharmaceutically acceptable excipients may include, for example, pH-independent binders or film-forming agents such as hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, neutral poly(meth)acrylate esters (e.g. the methyl methacrylate/ethyl acrylate copolymers sold under the trademark Eudragit® NE by Röhm Pharnal, starch, gelatin, sugars, carboxymethylcellulose, and the like. Other useful pharmaceutical excipients include diluents such as lactose, mannitol, dry starch, microcrystalline cellulose and the like; surface active agents such as polyoxyethylene sorbitan esters, sorbitan esters and the like; and coloring agents and flavoring agents. Lubricants (such as talc and magnesium stearate) and other tableting aids are also optionally present.

The sustained release ranolazine formulations of this invention have a ranolazine content of above about 50% by weight to about 95% or more by weight, more preferably between about 70% to about 90% by weight and most preferably from about 70 to about 80% by weight; a pH-dependent binder content of between 5% and 40%, preferably between 5% and 25%, and more preferably between 5% and 15%; with the remainder of the dosage form comprising pH-independent binders, fillers, and other optional excipients.

Particularly preferred sustained release ranolazine formulations of this invention consist, essentially of:

<u>Ingredient</u>	<u>Weight Range (%)</u>	<u>Preferred Range (%)</u>	<u>Most Preferred (%)</u>
-------------------	-------------------------	----------------------------	---------------------------

Ranolazine	50-95	70-90	75
Microcrystalline cellulose (filler)	1-35	5-15	10.6
Methacrylic acid copolymer	1-35	5-12.5	10.0
Sodium hydroxide	0.1-1.0	0.2-0.6	0.4
Hydroxypropyl methylcellulose	0.5-5.0	1-3	2.0
Magnesium stearate	0.5-5.0	1-3	2.0

The sustained release ranolazine formulations of this invention are prepared as follows: ranolazine and pH-dependent binder and any optional excipients are intimately mixed (dry-blended). The dry-blended mixture is then granulated in the presence of an aqueous solution of a strong base which is sprayed into the blended powder. The granulate is dried, screened, mixed with optional lubricants (such as talc or magnesium stearate), and compressed into tablets. Preferred aqueous solutions of strong bases are solutions of alkali metal hydroxides, such as sodium or potassium hydroxide, preferably sodium hydroxide, in water (optionally containing up to 25% of water-miscible solvents such as lower alcohols).

The resulting ranolazine containing tablets may be coated with an optional film-forming agent, for identification, taste-masking purposes and to improve ease of swallowing. The film forming agent will typically be present in an amount ranging from between 2% and 4% of the tablet weight. Suitable film-forming agents are well-known to the art and include hydroxypropyl methylcellulose, cationic methacrylate copolymers (dimethylaminoethyl methacrylate/ methyl-butyl methacrylate copolymers - Eudragit® E - Röhm Pharma), and the like. These film-forming agents may optionally contain colorants, plasticizers, and other supplemental ingredients.

The compressed tablets preferably have a hardness sufficient to withstand 8 Kp compression. The tablet size will depend primarily upon the amount of ranolazine in the tablet. The tablets will include from 300 to 1100 mg of ranolazine free base. Preferably, the tablets will include amounts of ranolazine free base ranging from 400-600 mg, 650-850 mg, and 900-1100 mg.

In order to influence the dissolution rate, the time during which the ranolazine containing powder is wet mixed is controlled. Preferably the total powder mix time, *i.e.* the time during which the powder is exposed to sodium hydroxide solution, will range from 1 to 10 minutes and preferably from 2 to 5 minutes. Following granulation, the particles are removed from the granulator and placed in a fluid bed dryer for drying at about 60°C.

Surprisingly, it has been found that these methods produce sustained release ranolazine formulations that provide lower peak plasma ranolazine levels and yet effective plasma concentrations of ranolazine for up to 12 hours and more after administration, when the ranolazine used as its free base, rather than as the more pharmaceutically common ranolazine dihydrochloride salt or as another salt or ester. The use of ranolazine free base affords at least one advantage: The proportion of ranolazine in the tablet can be increased, since the molecular weight of ranolazine free base is only 85% that of ranolazine dihydrochloride. In this manner, delivery of an effective amount of ranolazine is achieved while limiting the physical size of the dosage unit.

Another advantage of sustained release ranolazine formulations of this invention is that they are prepared by a process that essentially involves only water as a solvent, and utilizes standard pharmaceutical processing techniques and equipment.

The sustained release ranolazine formulations of this invention can be used for treating cardiovascular diseases, including arrhythmias, variant and exercise-induced angina, and myocardial infarction; treatment of tissues experiencing a physical or chemical insult,

including cardioplegia, hypoxic or reperfusion injury to cardiac or skeletal muscle or brain tissue, and ischemia; and peripheral arterial diseases, such as intermittent claudication. It is most preferred that the sustained release dosage formulation be used as a mammalian anti-anginal agent and most preferably as a human anti-anginal agent.

The oral sustained release ranolazine dosage formulations of this invention are administered one, twice; or three times in a 24 hour period in order to maintain a plasma ranolazine level above the threshold therapeutic level and below the maximally tolerated levels, of between about 550 and 7500 ng base/mL in a patient. This corresponds to an amount of ranolazine 2 HCl ranging from about 644 ng/mL to about 8782 ng/mL. Furthermore, the timing of the oral ingestion of the ranolazine oral dosage forms should be controlled to insure that the plasma ranolazine level does not exceed about 7500 ng base/mL and preferably so that the plasma ranolazine level does not exceed about 5000 ng base/mL and most preferably so that it does not exceed 3800 ng base/mL. In some instances it may be beneficial to limit the peak plasma ranolazine level to no more than about ng base/mL. At the same time, the plasma trough ranolazine levels should preferably not fall below about 1000 ng base/mL, and in some instances should not fall below 1700 ng base/mL.

In order to achieve the preferred plasma ranolazine level of from about 1000 to about 3800 ng base/mL, it is preferred that the oral ranolazine dosage forms described herein are administered once or twice daily. If the dosage forms are administered twice daily, then it is preferred that the oral ranolazine dosage forms are administered at about twelve hour intervals.

In addition to formulating and administering oral sustained release dosage forms of this invention in a manner that controls the plasma ranolazine levels, it is also important to minimize the difference between peak and trough plasma ranolazine levels. The peak plasma ranolazine levels are typically achieved at from about 30 minutes to eight hours or more after

initially ingesting the dosage form while trough plasma ranolazine levels are achieved at about the time of ingestion of the next scheduled dosage form. It is preferred that the sustained release dosage forms of this invention are administered in a manner that allows for a peak ranolazine level no more than 8 times greater than the trough ranolazine level, preferably no more than 4 times greater than the trough ranolazine and most preferably no greater than 2 times trough ranolazine level.

The sustained release ranolazine formulations of this invention provide the therapeutic advantage of minimizing variations in ranolazine plasma concentration while permitting, at most, twice-daily administration. The formulation may be administered alone, or (at least initially) in combination with an immediate release formulation if rapid achievement of a therapeutically effective plasma concentration of ranolazine is desired or by soluble IV formulations and oral dosage forms.

The following Examples are representative of the invention, but are not to be construed as limiting the scope of the claims.

EXAMPLES

These Examples detail methods for manufacturing ranolazine dosage forms as well as experiments performed to evaluate the effectiveness of ranolazine administration and effectiveness. Throughout these Examples it should be noted that:

(1) Oral doses of the instant release (IR) formulation were given as capsules or tablets of the dihydrochloride salt and are expressed as the dihydrochloride salt.

(2) Oral doses of the sustained release (SR) formulation were given as tablets of the ranolazine base and are expressed as the base.

(3) When IR and SR formulations were compared in the same study, doses are expressed in terms of both base and dihydrochloride. The conversion factor for dihydrochloride to base is 0.854 (e.g.: 400 mg dihydrochloride x 0.854 = 342 mg free base equivalent).

(4) All plasma levels and pharmacokinetic parameters are expressed as levels of free base.

EXAMPLE 1

This Example describes a method of preparing immediate release (IR) ranolazine formulations. Ranolazine dihydrochloride (4000 g), microcrystalline cellulose (650 g), polyvinylpyrrolidone (100 g), and croscarmellose sodium (100 g) powders were intimately mixed together in a Fielder PMA 65 mixer-granulator, and sufficient water was then added, with mixing to form a granulate. The granulate was dried in an Aeromatic Strea-5 fluid bed drier, screened, and mixed with magnesium stearate (100 g). The mixture was filled into hard gelatin capsules to a fill weight of, for example, 500 mg per capsule to achieve a dose of 400 mg of ranolazine dihydrochloride (equivalent to 342 mg of ranolazine free base) per capsule, but may be filled to fill weight of 30 to 400 mg of ranolazine dihydrochloride.

EXAMPLE 2

This Example describes a method of preparing sustained release (SR) ranolazine formulations.

A sustained release (SR) formulation, designated as SR Formulation A, and including pH-dependent and pH-independent binders was prepared by combining Ranolazine (2500 g), methacrylic acid copolymer, Type C (Eudragit® L 100-55 - Röhm Pharma) (1000 g), microcrystalline cellulose (Avicel®) (100 g) (710 g), and polyvinyl pyrrolidinone powders were intimately mixed together in a Fielder PMA 65 mixer-granulator. The mixture was granulated with a solution of sodium hydroxide (40 g) in water, and a 30% aqueous dispersion of methyl methacrylate/ethyl acrylate copolymer (Eudragit® NE 30 D - Röhm Pharma) (1667 g) was added to the wet mass. The resulting granulate was dried in an Aeromatic Strea-5 fluid bed drier, screened, and then mixed with croscarmellose sodium (100 g) and magnesium stearate (50 g). The mixture was compressed into 684 mg tablets with a Manesty B tablet press to achieve dose of 342 mg of ranolazine free base per tablet. This formulation is referred to as SR Formulation A.

SR Formulation B was prepared in the same manner as SR Formulation A except that the Eudragit® L 100-55 was reduced to 500 g, and the Eudragit® NE 30 D was replaced by a 40% aqueous dispersion of a methyl methacrylate/ethyl acrylate copolymer (Eudragit® NE 40 D - Röhm Pharma) (2500 g). The resulting (SR) formulation included 342 mg ranolazine free base per tablet.

In SR Formulation C, ranolazine free base (342 mgs) was blended with microcrystalline cellulose and polyvinyl pyrrolininone K25, granulated with water, dried, and blended with croscarmellose sodium and magnesium stearate. The blend was compressed into tablets and coated with an enteric coating.

SR Formulation D, including only a pH dependent binder was prepared by combining Ranolazine (7500 g), Eudragit® L 100-55 (1000 g), hydroxypropyl methylcellulose

(Methocel® E5 - source) (200 g), and microcrystalline cellulose (Avicel®) (1060 g) by intimate mixing. The mixed powders were granulated with a solution of sodium hydroxide (40 g) in water (1900 to 2500 grams). The granulate was dried and screened, mixed with magnesium stearate (200 g), and compressed for example into tablets weighing 667 mg to achieve a dose of 500 mg of ranolazine free base per tablet. The tablets were spray coated in a 24 inch Accelacota® cylindrical pan coater with OPADRY film coating solution to a 2-4% weight gain. OPADRY film coating solutions are available in a variety of colors from Colorcon, West Point, PA.

The stepwise procedure for preparing SR Formulation D is as follows:

- a) Blend together ranolazine, microcrystalline cellulose, methacrylate copolymer (Type C) and hydroxypropyl methyl cellulose using an appropriate blender.
- b) Dissolve sodium hydroxide in purified water.
- c) Using appropriate granulation equipment, slowly add the sodium hydroxide solution to the blend with constant mixing. Add a further aliquot of water, if necessary.
- d) Continue mixing to achieve additional massing. Add a further aliquot of water, if necessary.
- e) Dry granulated in a fluid bed dryer.
- f) Screen dried granules through an appropriate mill.
- g) Add magnesium stearate to the screened granules and blend together.
- h) Pass the granulated material through a chilsonator, if needed.
- i) Compress the granules into tablets using appropriately sized tooling.
- j) Disperse OPADRY powder in water and film-coat using appropriately sized coating equipment to a typical level of 2-4% by weight.

- k) Polish with carnauba wax using a typical level of 0.002-0.003% by weight.**

EXAMPLE 3

This Example summarizes a study published in *Circulation* 90:726-734 (1994) that demonstrated that ranolazine was ineffective as an antianginal and anti-ischemic agent when administered as an IR formulation of Example 1.

Patients with stable angina pectoris took part in the study. Any previous antianginal drugs used by the patients were discontinued under medical supervision. Three hundred nineteen patients received single-blind placebo for up to 18 days, and 318 stopped exercise because of angina of moderate severity, had evidence of myocardial ischemia (≥ 1 -mm ST segment depression), and were randomized to one of four study groups and administered; ranolazine •2HC1 30 mg tid (n=81); ranolazine •2HC1 60 mg tid (n=81); ranolazine •2HC1 120 mg tid (n=78);, and placebo tid (n=79). After administration of 30-, 60- and 120-mg doses tid, the mean peak plasma concentrations of ranolazine free base at 1 hour after dose were 94, 219 and 510 ng/mL, respectively, and the mean trough plasma concentrations at 8 hours after dose were 18, 37 and 90 ng/mL, respectively.

After the 4-week double-blind phase, symptom-limited exercise tests were repeated at 1 hour (peak test) and 8 hours (trough test) after the study medication was administered. Total exercise duration at baseline (\pm SEM) was 5.9 ± 0.2 minutes for the placebo group and 6.4 ± 0.3 , 5.9 ± 0.3 , and 6.6 ± 0.2 minutes for the ranolazine 30-, 60-, and 120-mg groups, respectively (P=NS). After 4 weeks of double-blind therapy, compared with baseline values, at 1 hour after the study medication was administered (peak effect), total exercise duration (\pm SEM) increased by 0.45 ± 0.2 minutes in the placebo group and by 0.3 ± 0.2 , 0.6 ± 0.2 , and 0.5 ± 0.2 minutes in the ranolazine 30-, 60- and 120-mg groups, respectively (placebo versus ranolazine, P=NS). Times to 1-mm ST- segment depression at baseline were similar in the four groups and, after 4 weeks of therapy in each group, increased significantly by similar magnitudes at 1 hour after the administration of the medications. Similar changes were seen

for the time to onset of angina. Eight hours after administration (trough effect), no differences in total exercise time or any other exercise variables were observed between the placebo and the ranolazine groups. Compared with the baseline values, the number of anginal attacks per week and the number and duration of ischemic episodes per 48 hours during Holter monitoring decreased significantly by similar magnitudes in the placebo and ranolazine groups.

These results indicated that therapy with ranolazine •2HC1 30, 60 and 120 mg tid was not superior to placebo. The study also did not show beneficial effects of similar doses of ranolazine on either myocardial ischemia or exercise performance or on anginal attacks during daily life in patients with angina pectoris.

EXAMPLE 4

In this Example, the safety and anti-ischemic effects of high plasma ranolazine levels in a large group of angina patients was evaluated and the duration of any effects during steady-state dosing with bid and tid regimens was assessed. In this Example, patients with chronic stable angina pectoris who were responsive to conventional antianginal drugs were treated with 3 ranolazine •2HC1 dosing regimens: 267 mg tid, 400 mg bid and 400 mg tid IR Formulations of Example 1. Exercise testing parameters and ranolazine free base concentrations were determined at peak and trough plasma levels.

Methods

The study involved double-blind, placebo-controlled randomized treatment phase with 4 treatments (placebo, ranolazine •2HC1 400 mg bid, ranolazine •2HC1 267 mg tid, and ranolazine •2HC1 400 mg tid), 4 treatment sequences and 5 double-blind treatment periods in an extended period Latin square design on pre-qualified patients who were responsive to known antianginal therapy and had stable exercise times.

Human patients with chronic stable angina pectoris, of at least 3 months' duration, that had responded to conventional antianginal therapy were considered candidates. In addition, patients had to have electrocardiographic (ECG) evidence of exercise-induced ischemia based upon horizontal or down-sloping ST-segment depression of ≥ 1 mm that persisted in 3 consecutive beats during an exercise stress test and an ECG pattern that would not interfere with interpretation of ST-segment changes. The latter criterion specifically excluded patients with left ventricular hypertrophy, pre-excitation, conduction abnormalities, or pacemaker rhythm. Other exclusion criteria included unstable angina or myocardial infarction within the preceding 3 months, heart failure defined as New York Heart Association Class III or IV, significant valvular or congenital heart disease that was uncorrected, need for digoxin or long-

acting nitrate therapy, labile diabetes mellitus, or other serious conditions that would confuse follow-up evaluation.

These immediate release ranolazine •2HC1 dosing regimens (267 mg tid, 400 mg bid, 400 mg tid) and a placebo were administered during the treatment phase. Patients took one capsule containing either 267 mg or 400 mg of ranolazine dihydrochloride, or placebo at 8:00 a.m., 4:00 p.m., 8:00 p.m. and 12:00 a.m. All capsules were identical in appearance. Patients were randomized to 1 of 4 treatment sequences, with 25% of the patients assigned to each sequence. Each treatment was administered for 1 week, with one treatment repeated during a fifth 1-week period.

To qualify patients receiving their usual antianginal medications underwent a screening exercise treadmill test (ETT-1) using a Sheffield modified Bruce protocol. If the time to onset angina was ≥ 3 but ≤ 13 minutes, an antianginal drug was withdrawn and treatment with single-blind placebo was initiated. After 1 to 2 weeks, patients returned for another ETT (ETT-2). If the time to onset angina decreased by 1 minute compared with ETT-1, the patient was considered to have completed the first qualifying ETT. If the decrease in time to onset angina was not ≥ 1 minute, a second antianginal drug could be withdrawn and the above sequence repeated. If necessary, a third antianginal drug could be withdrawn according to this procedure in order for the patient to qualify. Long-acting nitrates were always withdrawn first; beta-blockers; and calcium antagonists could be withdrawn in either order from patients not receiving long-acting nitrates. After the patient achieved the first qualifying ETT (ETT-2), a second qualifying ETT (ETT-3) was performed in which the time to onset angina had to be within $\pm 15\%$ of that observed during ETT-2. In addition, each of the qualifying ETTs had to have ECG signs of ischemia (≥ 1 mm horizontal or down-sloping ST-segment depression in 3 consecutive beats). Patients meeting these criteria were used in the study.

After each 1 week period, patients returned to the exercise laboratory in the morning, at least 1 hour after a light breakfast, for an ETT. This was designated the trough ETT; the trough ETTs were performed at the same time of day for each patient. After completing the trough ETT, the patient received the next scheduled blinded medication dose from the blister pack used that week. Another ETT was performed 1 hour after the administered dose. This was designated the peak ETT. Blood samples were obtained at trough (approximately 8 hours after dosing) and at peak (1 hour after dosing). Other standard laboratory tests were monitored regularly throughout the study.

Blood pressure (by cuff) and heart rate were monitored before all ETTs, during the ETT, during the last minute of each stage of the test, at onset angina, at the point of maximum exercise, and during recovery (every minute for 4 minutes, then every 5 minutes until values returned to baseline). Heart rates also was monitored continuously and standard 12-lead ECG recordings were done immediately before exercise with the patient standing on the treadmill, at the end of each stage of exercise, at the maximally tolerated exercise load, and at the termination of exercise.

Mean treadmill exercise times for the 3 exercise variables of interest during placebo and the different ranolazine dosing regimens (ranolazine-placebo) for all patients at peak and trough are summarized in Table 2 below.

Table 2**Exercise Test Data for All Patients at Peak and Trough**

Mean Exercise Variable (all patients, minutes)		Treatment			
		Double-blind Placebo	Ranolazine 400 mg bid	Ranolazine 267 mg tid	Ranolazine 400 mg tid
Time to onset angina	Peak	9.01	9.33	9.40	9.33
	Trough	8.58	8.77	8.78	8.65
Exercise Duration	Peak	10.67	10.83	10.87	10.84
	Trough	10.50	10.55	10.56	10.60
Time to 1 mm ST depression	Peak	9.58	9.86	9.99	9.94
	Trough	9.04	9.22	9.22	9.31

At peak ranolazine plasma concentrations, all ETT ischemia parameters were prolonged over placebo and most notably, the time to onset of 1-mm ST-segment depression. In the all-patients analysis, the increase in time to onset angina over placebo ranged from 0.32 to 0.39 minutes ($p \leq 0.01$) and time to onset of 1-mm ST-segment depression ranged from 0.28 to 0.41 minutes ($p \leq 0.02$) for each of the 3 ranolazine dosing regimens and all regimens combined. Also, the total duration of exercise was significantly increased for all regimens combined and trends of similar direction and magnitude were noted for each dosing regimen. In the per-protocol analysis each of the 3 ETT parameters were prolonged ($p \leq 0.01$) for all ranolazine dosing regimens combined. All individual ranolazine dosing regimens significantly prolonged time to 1-mm ST-segment depression and nonsignificant trends of similar direction and proportions were found for time to onset angina and duration of exercise. In general, results of the per-protocol analysis, except that the magnitude of the effect appeared to somewhat greater in those with monotherapy.

At trough plasma concentrations, ranolazine had a lesser effect on ETT parameters. The results for the all-patients and per-protocol analyses were relatively consistent,

demonstrating trends to increased exercise times. But only the time to 1 mm ST-segment depression for all ranolazine regimens combined in the all-patients analysis achieved statistical significance.

In view of the more pronounced increases in exercise parameters observed with ranolazine monotherapy, the responses to ranolazine among patients receiving different concomitant antianginal medications were analyzed. These post-hoc analyses were performed on peak ranolazine data, when the effects to improve exercise times were most evident. Because long-acting nitrates were withdrawn first during the single-billed qualifying phase, no patient entered double-blind treatment receiving long-acting nitrates. Of patients with peak efficacy data, 34% (107/312) of the patients received beta-blockers during double-blind treatment and 24% (75/312) received calcium antagonists.

Exercise test parameters improved at peak ranolazine concentrations (ranolazine-placebo) whether or not patients were receiving beta-blockers. These improvements were slightly larger in magnitude in the 205 patients not receiving beta-blockers compared to the 107 patients who received beta-blockers. But the differences between those receiving beta-blockers and those not receiving them did not achieve statistical significance for any exercise parameter. In patients not receiving beta-blockers, all exercise parameters improved significantly on each of the 3 ranolazine regimens, and also with all ranolazine regimens combined. Similar trends were observed in the smaller number of patients receiving beta-blockers. Analyses of exercise data from patients taking calcium antagonists compared with those not receiving calcium antagonists produced similar findings.

Table 3 below summarizes the mean peak and trough plasma ranolazine concentrations, in terms of ranolazine dihydrochloride base, for all patients by gender and for each dosing regimen.

Table 3

Mean (\pm Standard Deviation) Ranolazine Plasma Concentrations by Dosing Regimen

	Ranolazine 400 mg bid	Ranolazine 267 mg tid	Ranolazine 400 mg tid
Peak (ng/mL)			
All Patients	1882 (1094)	1346 (823)	2128 (1198)
Males	1762 (999)	1261 (774)	1917 (1046)
Females	2171 (1253)	1594 (904)	2654 (1385)
Trough (ng/mL)			
All Patients	235 (288)	316 (336)	514 (500)
Males	235 (264)	316 (336)	518 (494)
Females	235 (342)	316 (340)	505 (517)

The plasma mean peak concentrations ranged from 1346 to 2128 ng per mL ranolazine free base. The 400 mg tid dosing regimen was associated with the highest ranolazine plasma concentrations. Mean trough ranolazine plasma concentrations ranged from 235 to 514 ng per mL. Mean peak ranolazine plasma concentrations were somewhat higher in females than in males, but there were no sex differences in plasma concentrations evident in trough.

At peak ranolazine plasma concentrations, there were no statistically significant differences among any of the ranolazine dosing regimens and placebo for double product. Likewise, at trough ranolazine plasma concentrations, there were no statistically significant differences among the 3 ranolazine dosing regimens and placebo in the per-protocol analysis for standing or maximum exercise double product.

The results of this study suggest that ranolazine is an effective antianginal and anti-ischemic compound in patients with chronic stable angina pectoris. At peak plasma concentrations, the three ranolazine dosing regimens used prolonged time to onset of angina and duration of exercise as well as time to 1-mm ST-segment depression on average about 0.33 minutes over that observed with placebo. Improvement in exercise parameters was observed in the present study not only in patients receiving concomitant antianginal therapy (eg, beta-blockers and calcium antagonists), but also in the subgroup who received only ranolazine monotherapy. In the latter patients, the treatment effect appeared to be somewhat

greater in magnitude. This suggests that ranolazine also may be useful in monotherapy in patients with chronic stable angina pectoris.

The hemodynamic findings indicate that the improvement in exercise parameters in peak ranolazine plasma concentrations was not associated with changes in blood pressure or heart rate. The nonhemodynamic mechanism of action of ranolazine, therefore, differs from that of other antianginal drugs in current clinical use.

Most important, we documented that the antianginal and anti-ischemic effects of the immediate-release ranolazine preparation studied did not persist throughout the dosing interval. Although time to onset of ischemic-type ST-segment depression was significantly prolonged and trends of similar direction were noted for other ETT parameters, the effect was minimal at trough ranolazine plasma concentrations. Mean peak ranolazine free base plasma concentrations ranged from 1346 to 2128 ng per mL, while mean trough plasma concentrations ranged from 235 to 514 ng per mL. It seems evident that the higher mean ranolazine plasma concentrations observed at peak are associated with clinically meaningful antianginal and anti-ischemic effects, whereas concentrations obtained at trough were not.

Based on the results of the present experiment, the threshold plasma ranolazine free base concentration for anti-ischemic activity detected during ETT is likely to lie above about 550 ng per mL. Further, it is likely that ranolazine plasma concentrations must be maintained at or above the threshold value throughout the dosing interval to ensure antianginal and anti-ischemic activity during exercise throughout this interval.

Ranolazine was well tolerated over the plasma concentrations achieved in the present study. The rate of occurrence of adverse events did not differ among the ranolazine dosing regimens and placebo, and there were no drug-related changes in ECG intervals or complex morphology. In addition, there were no clinically significant changes in blood glucose

concentrations, lipid values or liver function tests, suggesting that the metabolic effect of ranolazine does not extend to systemic glucose regulation or lipid metabolism.

Ranolazine improves exercise parameters with no detectable effect on heart rate and blood pressure in patients with chronic stable angina pectoris. It is likely that a threshold ranolazine plasma concentration above about 550 ng per mL must be obtained to detect these antianginal and anti-ischemic effects. Ranolazine is well tolerated over a wide range of plasma concentrations. Further study using larger doses of a sustained release preparation are warranted to fully evaluate this novel metabolic concept for management of ischemia.

EXAMPLE 5**I. *In vitro* Comparison of IR Formulation and SR Formulations**

The IR Formulation prepared according to Example 1 and the SR Formulations prepared according to Examples 2A-2C were tested in a USP Apparatus 2 dissolution tester, using 900 mL of 0.1M hydrochloric acid as the dissolution fluid to simulate dissolution in the stomach.

Table 4

Time (hours)	Percentage of Formulation Dissolved			
	IR	A	B	C
0.25	88.1			
0.5	100.5	13.9	17.6	17.5
1	101.7	19.9	26.0	25.7
2		27.8	47.5	35.9
4		39.0	69.2	48.4
8		52.4	90.1	64.7
12		61.6	99.6	74.2
24		80.8	105.6	95.4

The tabular results show that while the IR Formulation is completely dissolved in no more than 0.5 hours (as expected for an immediate release formulation), SR Formulations A, B, and C displayed a prolonged dissolution of a low pH, as is desirable for a sustained release formulation.

II. In vivo Comparison of IR Formulation and SR Formulations A, B, and C

Single doses of the IR Formulation prepared according to Example 1 and SR Formulations A and B prepared according to Example 2 were administered to eleven healthy volunteers and their plasma concentrations of ranolazine free base were measured at 0, 20, 40, 60, 90, and 120 minutes, hourly to six hours, twice-hourly to eighteen hours, and at twenty-four hours after administration (SR Formulations only). The results are set forth in Table 5 below.

Table 5

	Formulation			
	IR	A	B	C
C_{\max} (ISD) (ng/mL)	1940 (807)	753 (264)	657 (316)	925 (747)
C_{trough} (ISD)(ng/mL)	165 (111)	158 (114)	182 (110)	290 (163)
T_{\max} (ISD) (hours)	1.27 (0.5)	4.09 (1.14)	4.05 (1.31)	6.55 (2.93)
AUC_{0-24} (ISD) (ng.hr/mL)	6530	5640	5280	5820

From Table 5 it is apparent that SR Formulations A, B and C of this invention exhibit dissolution properties which make them suitable for twice daily administration of ranolazine.

EXAMPLE 6

This Example details a single-ascending dose, crossover-design study that assessed the safety and pharmacokinetic profile of single oral dose of ranolazine base SR Formulation of Example 2D. Human subjects were divided into three groups. Group 1 received 500, 750 and 1000 mg ranolazine SR. Group 2 received 1250 and 1750 mg ranolazine SR. Group 3 received 1500 and 2000 mg ranolazine SR. Each group also had a randomized placebo phase. Mean pharmacokinetic parameters following single oral doses of the ranolazine SR does are detailed in Table 6 below:

Table 6

Mean \pm SD Pharmacokinetic Parameters (n = 8 except* n = 7)					
Dose SR (mg)	Group	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-30hr} (ng.hr/mL)
500	1	883 \pm 353	382 \pm 251	4.63 \pm 1.19	9380 \pm 4250
750	1	1300 \pm 1060	455 \pm 353	4.25 \pm 0.886	12500 \pm 9000
1000	1*	1610 \pm 959	695 \pm 438	5.71 \pm 2.14	18100 \pm 9630
1250	2	2210 \pm 716	943 \pm 541	6.21 \pm 3.52	25000 \pm 8090
1500	3	1980 \pm 1050	1070 \pm 754	4.75 \pm 0.886	25400 \pm 16000
1750	2	3670 \pm 1570	2400 \pm 1260	5.25 \pm 2.31	49200 \pm 18200
2000	3	2440 \pm 1120	1640 \pm 937	5.21 \pm 2.30	35400 \pm 19100

The pharmacokinetic results reported in Table 6 indicate that ranolazine was slowly released from the SR formulation, and consequently the absorption of ranolazine was dissolution-rate limited. This resulted in prolonged plasma drug concentration-time profiles observed at all dose levels, with peak plasma levels at 4 to 6 hours post dose. Over the dose range 500 to 2000 mg, the mean C_{max} and AUC_{0-30hr} increased in an approximately dose-proportional manner, although there appeared to be some deviation from proportionality within Group 2.

EXAMPLE 7

This Example details a double-blind, placebo-controlled, multiple ascending-dose, crossover-designed volunteer study, to evaluate bid dosing. Six subjects received 4 days dosing with ranolazine SR formulation prepared according to Example 2D at 500, 750, and 1000 mg bid, followed by a morning dose on Day 5. Pharmacokinetic results are reported in Table 7, below.

Table 7

Day 5 Ranolazine Pharmacokinetic Parameters (mean \pm SD)			
Parameter	Ranolazine SR 500 mg bid (n=7)	Ranolazine SR 750 mg bid (n=7)	Ranolazine SR 1000 mg bid (n=7)
C_{max} (ng/mL)	1760 \pm 715	2710 \pm 657	3660 \pm 1090
T_{max} (hr)	2.00 \pm 1.15	4.33 \pm 1.62	4.17 \pm 2.48
C_{min} (ng/mL)	585 \pm 340	1260 \pm 501	1960 \pm 812

According to Table 7, ranolazine was slowly released from the SR formulation, and consequently the pharmacokinetics were dissolution-rate limited. This resulted in extended plasma drug concentration-time profiles at all dose levels, with peak plasma levels observed at 2 to 4 hours post dose.

These results indicate that useful ranolazine plasma levels can be achieved in humans with dosing of this SR formulation on a bid schedule.

EXAMPLE 8

This Example evaluated the safety and tolerability of administering racemic ranolazine free base formulations as in Example 2D. The individual and mean concentrations of racemic ranolazine and its enantiomers, (R)-(+)-N-(2,6-dimethylphenyl)-4-[2-hydroxy-3-(2-methoxyphenoxy)-propyl]-1-piperazineacetamide, (S) – (-) – N – (2,6-dimethylphenyl) -4-[2-hydroxy-3-(2-methoxyphenoxy)-propyl]-1-piperazineacetamide in human plasma were also determined.

The study was performed with ascending doses of sustained release ranolazine dosage forms. Before and at intervals during and after the dosing period, blood samples were drawn for ranolazine assay and blood pressure, heart rate, ECG and symptoms were monitored throughout. Data summaries were reviewed after each phase before proceeding to the next phase of the study.

Eight subjects, all healthy male volunteers aged between 18 and 40 entered and all completed the study and were available for pharmacokinetic and safety analysis. The subjects were each given doses of the various types of ranolazine free base in the form of sustained release tablets including 500 mg and 750 mg tablets or with matching placebo as necessary (2 x 750 mg size plus 1 x 500 mg size) to make unit oral doses of 1500 and 2000 mg.

In each phase: one dose bid for four days with a single dose on Day 5. On day 5 each volunteer underwent a full pharmacokinetic profile including supine and erect blood pressure (BP) and heart rate, ECG data, adverse events, clinical chemistry and hematology results, urinalysis results.

Steady state was tested for in each dose level, using C_{48h} , C_{72h} and C_{96h} and log transformed data, by analysis of covariance and by testing whether the coefficient for time was significantly different (defined as $p < 0.05$) from 0. These tests were made using two-sided t-tests with estimates of variability from the ANOVA models. Steady state was also

assessed by comparing means for C_{48h} , C_{72h} and C_{96h} using a mixed effects ANOVA model and untransformed and log, transformed data. For hemodynamic parameters, Day 1 pre-dose treatment means and Day 5 data were compared across treatments via two-sided t-tests using estimates of variability from mixed effects ANOVA models. Ninety and 95% confidence intervals were calculated for the treatment comparisons. No adjustments were made for multiple comparisons.

The mean and standard deviation day 5 pharmacokinetic parameters of ranolazine free base are detailed in Table 8 below and the mean plasma profiles are shown in the figure. Steady-state plasma levels of ranolazine free base appeared to be attained by day 4. Within the dose interval there was a slow rise to maximum levels with t_{max} values ranging from 1 to 6 h post-dose. Thereafter levels declined slowly, producing a small degree of fluctuation in plasma levels over the dosing interval. There appeared to be no differences in the pharmacokinetic parameters of the (+) R and (-) S enantiomers of ranolazine following multiple dosing with this SR formulation.

Table 8
Day 5 Racemic (RS), (+)R and (-)S Ranolazine SR Pharmacokinetic Parameters

Parameter	1500 mg SR bid			2000 mg SR bid
	RS ranolazine	(+)R ranolazine	(-)S ranolazine	RS ranolazine
C_{max} (ng/ml)	5284 ± 2434	2909 ± 1308	2944 ± 1426	7281 ± 2700
C_{min} (ng/ml)	2932 ± 1918	1436 ± 1046	1514 ± 1201	4149 ± 2228
Median t_{max} (h)	4.00	4.00	4.00	4.00
C_{96h} (ng/ml)	3656 ± 1918	2009 ± 1137	2399 ± 1205	5042 ± 1797
C_{108h} (ng/ml)	2942 ± 1937	1447 ± 1071	1541 ± 1260	4398 ± 2396
$AUC_{96-108h}$ (ng.h/ml)	49516 ± 23945	25731 ± 13385	26407 ± 14849	68459 ± 25842
C_{ave} (ng/ml)	4126 ± 1995	2144 ± 1115	2201 ± 1237	5705 ± 2153
Degree of fluctuation	0.664 ± 0.336	0.833 ± 0.402	0.824 ± 0.443	0.591 ± 0.240

Some subjects became too symptomatic on standing to complete BP measurements on ranolazine 1500 mg (n=3 of 8) and 2000 mg (n=2 of 8), usually 2-6 hours post-dose. Statistically significant reductions in orthostatic systolic BP were noted on day 5 on 1500 mg

(-9.8 mm Hg; 4 hours post-dose) and 2000 mg (-8.4 mmHg; 6 hours post-dose). Although the pattern of adverse events was similar on ranolazine and placebo, headache, dizziness and blocked nose seemed more common on ranolazine.

CLAIMS

1. A compressed tablet consisting essentially of from about 70 to about 80 wt % ranolazine, from about 5 to about 12.5 wt % methacrylic acid copolymer, from about 1 to about 3 wt % hydroxypropyl methylcellulose, microcrystalline cellulose, sodium hydroxide, and magnesium stearate, wherein the compressed tablet includes from about 350 to about 800 mg ranolazine.

2. A pharmaceutical dosage form comprising at least about 50 wt% ranolazine and the admixture of a pH-independent binder and a pH-dependent binder.

3. The pharmaceutical dosage form of claim 2 including from about 70 to about 80 wt% ranolazine.

4. The pharmaceutical dosage form of claim 2 wherein the pH dependent binder is methacrylic acid copolymer.

5. The pharmaceutical dosage form of claim 4 wherein the methacrylic acid copolymer is present in the pharmaceutical dosage form in an amount ranging from about 5 to about 12.5 wt%.

6. The pharmaceutical dosage form of claim 2 wherein the pH-independent binder is hydroxypropyl methylcellulose.

7. The pharmaceutical dosage form of claim 6 wherein the hydroxypropyl methylcellulose is present in the composition in an amount ranging from about 1 to about 3 wt%.

8. A pharmaceutical dosage form comprising from about 70 to about 80 wt% ranolazine and the admixture of from about 5 to about 12.5 wt% methacrylic acid copolymer and from about 1 to about 3 wt% hydroxypropyl methylcellulose, wherein the dosage form includes from about 350 to about 800 mg ranolazine.

9. The pharmaceutical dosage form of claim 8 including microcrystalline cellulose.

10. The pharmaceutical dosage form of claim 8 including magnesium stearate.

11. A dosage form for delivering ranolazine to a human, wherein the dosage form comprises at least 50% by weight ranolazine and at least one pharmaceutically acceptable excipient, said dosage form when administered at least once over a 24 hour period provides a peak to trough ranolazine level ratio in plasma that does not exceed 4:1 over the 24 hour period.

12. The dosage form of claim 11 wherein the dosage form when administered at least once over a 24 hour period provides a peak to trough ranolazine level ratio in plasma that does not exceed 3:1 over the 24 hour period.

13. The dosage form of claim 11 wherein the dosage form when administered at least once over a 24 hour period provides a peak to trough ranolazine level ratio in plasma that does not exceed 2:1 over the 24 hour period.

14. The dosage form of claim 11 wherein said at least one pharmaceutically acceptable excipient inhibits the release of ranolazine from the dosage form when the dosage form is subjected to an aqueous environment having a pH of the stomach and that promotes the release of a therapeutic amount of ranolazine in an aqueous solution having a pH above about 4.5.

15. A dosage form for delivering ranolazine to a human, wherein the dosage form comprises at least 50% by weight ranolazine and the admixture of at least one pharmaceutically acceptable excipient, said dosage form when administered at least once during a 24 hour period maintains a trough plasma ranolazine level that is not less than about 550 ng base/mL over the 24 hour period.

16. The dosage form of claim 15 wherein said admixture inhibits the release of ranolazine from the dosage form when the dosage form is subjected to an aqueous environment having a pH of the stomach and that promotes the release of a therapeutic amount of ranolazine in an aqueous environment having a pH above about 4.5.

17. A dosage form for delivering ranolazine to a patient, wherein the dosage form comprises at least 50% by weight ranolazine and the admixture of at least one pharmaceutically acceptable excipient, said dosage form when administered periodically over a 24 hour period maintains plasma ranolazine levels close to minimal effective levels without peak fluctuations.

18. A method for preparing a sustained release ranolazine dosage form comprising the steps of

- (a) intimately admixing ranolazine with at least one pharmaceutically acceptable excipient;
- (b) granulating the result of step (a) with an aqueous solution of a strong base;
- (c) drying and screening the granules from step (b);
- (d) blending the granules from step (c) with lubricants or tableting aids;
- (e) compressing the granules from step (d) into a tablet; and optionally
- (f) coating the tablets from step (e).

19. A dosage form for delivering ranolazine to a human, wherein the dosage form comprises at least 50% by weight ranolazine and the admixture of at least one pharmaceutically acceptable excipient, said dosage form when administered at least once during a 24 hour period maintains a trough plasma ranolazine level that is not less than about 850 ng base/mL over the 24 hour period.

20. The dosage form of claim 19 wherein said admixture inhibits the release of ranolazine from the dosage form when the dosage form is subjected to an aqueous environment having a pH of the stomach and that promotes the release of a therapeutic amount of ranolazine in an aqueous environment having a pH above about 4.5.

21. A dosage form for delivering ranolazine to a patient, wherein the dosage form comprises at least 50% by weight ranolazine and the admixture of at least one pharmaceutically acceptable excipient, said dosage form when administered at least once during a 24 hour period maintains a peak plasma ranolazine level that is not more than about 7500 ng base/mL over the 24 hour period.

22. A dosage form for delivering ranolazine to a patient, wherein the dosage form comprises at least 50% by weight ranolazine and the admixture of at least one pharmaceutically acceptable excipient, said dosage form when administered at least once during a 24 hour period maintains a peak plasma ranolazine level that is not more than about 4000 ng base/mL over the 24 hour period.

23. A dosage form for delivering ranolazine to a patient, wherein the dosage form provides a therapeutic advantage of minimizing variations in ranolazine plasma concentration over a 24 hour period.

24. A pharmaceutical dosage form for delivering ranolazine to a human, wherein the dosage form comprises about 50 wt% of ranolazine and the admixture of at least one pharmaceutically acceptable excipient, said dosage form when administered at least once during a 24 hour period provides a peak to trough level plasma ranolazine level that does not exceed 4:1 over the 24 hour period.

25. A pharmaceutical dosage form for delivering ranolazine to a human, wherein the dosage form comprises about 70 wt% of ranolazine and the admixture of at least one pharmaceutically acceptable excipient, said dosage form when administered at least once during a 24 hour period provides a peak to trough level plasma ranolazine level that does not exceed 4:1 over the 24 hour period.

26. A pharmaceutical dosage form for delivering ranolazine to a human, wherein the dosage form comprises about 80 wt% of ranolazine and the admixture of at least one pharmaceutically acceptable excipient, said dosage form when administered at least once during a 24 hour period provides a peak to trough level plasma ranolazine level that does not exceed 4:1 over the 24 hour period.

27. A pharmaceutical dosage form for delivering ranolazine to a human, wherein the dosage form comprises about 80 wt% of ranolazine and the admixture of at least one pharmaceutically acceptable excipient, said dosage form when administered at

least once during a 24 hour period provides a peak to trough level plasma ranolazine level that does not exceed 3:1 over the 24 hour period.

28. A pharmaceutical dosage form for delivering ranolazine to a human, wherein the dosage form comprises about 90 wt% of ranolazine and the admixture of at least one pharmaceutically acceptable excipient, said dosage form when administered at least once during a 24 hour period provides a peak to trough level plasma ranolazine level that does not exceed 4:1 over the 24 hour period.

29. A pharmaceutical dosage form for delivering ranolazine to a human, wherein the dosage form comprises at least about 50 wt% of (R)-ranolazine and the admixture of at least one pharmaceutically acceptable excipient, said dosage form when administered at least once during a 24 hour period provides a peak to trough level plasma ranolazine level that does not exceed 4:1 over the 24 hour period.

30. A pharmaceutical dosage form for delivering ranolazine to a human, wherein the dosage form comprises at least about 70 wt% of (R)-ranolazine and the admixture of at least one pharmaceutically acceptable excipient, said dosage form when administered at least once during a 24 hour period provides a peak to trough level plasma ranolazine level that does not exceed 4:1 over the 24 hour period.

31. A pharmaceutical dosage form for delivering ranolazine to a human, wherein the dosage form comprises at least about 80 wt% of (R)-ranolazine and the admixture of at least one pharmaceutically acceptable excipient, said dosage form when administered at least once during a 24 hour period provides a peak to trough level plasma ranolazine level that does not exceed 4:1 over the 24 hour period.

32. A pharmaceutical dosage form for delivering ranolazine to a human, wherein the dosage form comprises at least about 50 wt% of (S)-ranolazine and the admixture of at least one pharmaceutically acceptable excipient, said dosage form when

administered at least once during a 24 hour period provides a peak to trough level plasma ranolazine level that does not exceed 4:1 over the 24 hour period.

33. A pharmaceutical dosage form for delivering ranolazine to a human, wherein the dosage form comprises at least about 70 wt% of (S)-ranolazine and the admixture of at least one pharmaceutically acceptable excipient, said dosage form when administered at least once during a 24 hour period provides a peak to trough level plasma ranolazine level that does not exceed 4:1 over the 24 hour period.

34. A pharmaceutical dosage form for delivering ranolazine to a human, wherein the dosage form comprises at least about 80 wt% of (S)-ranolazine and the admixture of at least one pharmaceutically acceptable excipient, said dosage form when administered at least once during a 24 hour period provides a peak to trough level plasma ranolazine level that does not exceed 4:1 over the 24 hour period.

35. A pharmaceutical dosage form for delivering ranolazine to a human, wherein the dosage form inhibits the release of ranolazine from the dosage form when subjected to an aqueous environment having a pH such as that found in the stomach and promotes the release of a therapeutically effective amount of ranolazine in an aqueous environment having a pH above about 4.5.

Abstract

A sustained release ranolazine formulation contains an intimate mixture of ranolazine and a partially neutralized pH-dependent binder to form a film that is mostly insoluble in aqueous media below pH 4.5 and soluble in aqueous media above pH 4.5. The formulation is suitable for twice daily administration of ranolazine and is useful for controlling the rate of dissolution of ranolazine, and to maintain human plasma ranolazine levels at between 550 and 7500 ng base/mL.

Representative Drawing

None