

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3804029号  
(P3804029)

(45) 発行日 平成18年8月2日(2006.8.2)

(24) 登録日 平成18年5月19日(2006.5.19)

(51) Int.C1.

F 1

|                   |                  |              |
|-------------------|------------------|--------------|
| <b>A61K 31/55</b> | <b>(2006.01)</b> | A 61 K 31/55 |
| <b>A61K 9/50</b>  | <b>(2006.01)</b> | A 61 K 9/50  |
| <b>A61K 47/32</b> | <b>(2006.01)</b> | A 61 K 47/32 |

請求項の数 25 (全 22 頁)

(21) 出願番号

特願平4-151260

(22) 出願日

平成4年5月20日(1992.5.20)

(65) 公開番号

特開平5-178747

(43) 公開日

平成5年7月20日(1993.7.20)

審査請求日

平成11年4月2日(1999.4.2)

審判番号

不服2004-18441(P2004-18441/J1)

審判請求日

平成16年9月6日(2004.9.6)

(31) 優先権主張番号

07/702,567

(32) 優先日

平成3年5月20日(1991.5.20)

(33) 優先権主張国

米国(US)

(73) 特許権者 590003777

アベンティス・ファーマスティカルズ・  
インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国 ニュージャージー州O8  
807-0800. ブリッジウォーター.  
ピオーボックス6800. ルートナンバ  
-202-206

(74) 復代理人 100091731

弁理士 高木 千嘉

(74) 復代理人 100127926

弁理士 結田 純次

(74) 復代理人 100105290

弁理士 三輪 昭次

(74) 代理人

佐々井 克郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ジルチアゼム処方剤

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

以下のもの、すなわち

a) 任意付加的に製薬上受け入れられる付形剤と組み合わせることもあり得る、有効量のジルチアゼム又は製薬上受け入れられるその塩を含有する中心核；及び

b) 米国薬局方XXIIに従い、2型(懸型)溶解装置において0.1N HCl中で37、100rpmで測定される時に、上記のジルチアゼムビーズが以下の生体外(インビトロ)溶解プロフィール：すなわち

a) 6時間後の測定で、全ジルチアゼムの0-45%を上記装置中に放出している；

b) 12時間後の測定で、全ジルチアゼムの0-45%を上記装置中に放出している；

c) 18時間後の測定で、全ジルチアゼムの0-75%を上記装置中に放出している；

d) 24時間後の測定で、40%以上を放出している；

というプロフィールを示す、上記のジルチアゼム核を実質的に包み込むために十分な量の適當な重合体被膜；

以上を含めてなるジルチアゼムビーズ。

## 【請求項2】

以下の生体外溶解パターン、すなわち

a) 6時間後の測定で、全ジルチアゼムの0-15%を上記装置中に放出している；

b) 12時間後の測定で、全ジルチアゼムの0-15%を上記装置中に放出している；

c) 18時間後の測定で、全ジルチアゼムの0-45%を上記装置中に放出している；

10

20

d) 24時間後の測定で、全ジルチアゼムの45%以上を放出している；  
というパターンを示す、請求項1に記載のビーズ。

**【請求項3】**

上記の重合体被膜が、乾燥したジルチアゼムビーズの重合体被膜の全重量に基づいて10-75w/w%の重合化アクリレートを含有する、請求項2に記載のジルチアゼムビーズ。

**【請求項4】**

上記の重合体被膜が、乾燥したジルチアゼムビーズの全重量の15-50w/w%を占める、請求項3に記載のジルチアゼムビーズ。

**【請求項5】**

上記の重合化アクリレートが、中性単量体に対して約1:40の範囲内でトリメチルアンモニウムエチルメタクリレートを含有する、エチルアクリレートとメチルメタクリレートとの共重合体である、請求項4に記載のジルチアゼムビーズ。 10

**【請求項6】**

上記の重合体被膜が、乾燥ジルチアゼムビーズの重合体被膜の全重量に基づいて、5-15w/w%の範囲で可塑剤を含有する、請求項5に記載のジルチアゼムビーズ。

**【請求項7】**

上記の可塑剤がクエン酸トリブチル又はアセチルクエン酸トリブチル(acetyl tributyl citrate)で代表される、請求項6に記載のビーズ。

**【請求項8】**

上記の重合体被膜が、乾燥ジルチアゼムビーズの全重量の約25w/w%を占める、請求項7に記載のビーズ。 20

**【請求項9】**

上記の重合体被膜が、

- a) 中性単量体に対して約1:40の範囲内でトリメチルアンモニウムエチルメタクリレートを含有する、エチルアクリレートとメチルメタクリレートとの共重合体；及び
- b) 中性単量体に対して約1:20の範囲内でトリメチルアンモニウムエチルメタクリレートを含有する、エチルアクリレートとメチルメタクリレートとの共重合体；  
を含有し、共重合体a)と共重合体b)との比が95:5である、請求項8に記載のビーズ。

**【請求項10】**

上記のビーズが0.1N HCl中で次の生体外溶解プロフィール：すなわち 30

- a) 6時間後の測定で、全ジルチアゼムの0-5%を上記装置中に放出している；
- b) 12時間後の測定で、全ジルチアゼムの0-10%を上記装置中に放出している；
- c) 18時間後の測定で、全ジルチアゼムの0-35%を上記装置中に放出している；
- d) 24時間後の測定で、全ジルチアゼムの50-90%を上記装置中に放出している；

というプロフィールを示す、請求項9に記載のジルチアゼムビーズ。

**【請求項11】**

1日1回の経口投与に適したジルチアゼム処方剤であって、  
A) 以下の1)と2)を含む、十分量の急速放出性ジルチアゼムビーズ

1) 製薬上受け入れられる付形剤と組み合わせてもよい、有効量のジルチアゼム又は製薬上受け入れられるその塩を含有するジルチアゼム核；及び 40

2) 米国薬局方XXIIに従い、2型(権型)溶解装置において0.1N HCl中で37°C、100rpmで測定される時に、上記のジルチアゼムビーズが以下の生体外溶解プロフィール：すなわち

- a) 3時間後の測定で、全ジルチアゼムの0-40%を上記装置中に放出している；
  - b) 6時間後の測定で、全ジルチアゼムの30-100%を上記装置中に放出している；
- というプロフィールを示す、上記のジルチアゼム核を実質的に包むための十分量の第一の適當な重合体被膜；

B) 以下の1)と2)を含む、十分量の遅延放出性ジルチアゼムビーズ

1) 製薬上受け入れられる付形剤と組み合わせてもよい、有効量のジルチアゼム又は製薬上受け入れられるその塩を含有する中心核；及び 50

2) 米国薬局方XXIIに従い、2型(権型)溶解装置において0.1N HCl中で37、100rpmで測定される時に、上記のジルチアゼムビーズが以下の生体外溶解プロフィール：すなわち

- a) 12時間後の測定で、全ジルチアゼムの0-15%を上記装置中に放出している；
- b) 18時間後の測定で、全ジルチアゼムの0-45%を上記装置中に放出している；
- c) 24時間後の測定で、全ジルチアゼムの45%以上を上記装置中に放出している；

というプロフィールを示す、上記のジルチアゼム核を実質的に包むための十分量の第二の適當な重合体被膜；

以上のA)とB)のブレンドを含めてなり、

該ブレンドが、米国薬局方XXIIに従い、2型(権型)溶解装置において0.1N HCl中で、100rpmで測定される時に、以下の生体外溶解パターン：すなわち

- a) 6時間後の測定で、全ジルチアゼムの20-45%を上記装置中に放出している；
- b) 12時間後の測定で、全ジルチアゼムの25-50%を上記装置中に放出している；
- c) 18時間後の測定で、全ジルチアゼムの35-70%を上記装置中に放出している；
- d) 24時間後の測定で、全ジルチアゼムの70%以上を上記装置中に放出している；
- e) 30時間後の測定で、全ジルチアゼムの85%以上を上記装置中に放出している；

を示すものである、ジルチアゼム処方剤。

#### 【請求項12】

上記第二の重合体被膜が、乾燥した遅延放出性ジルチアゼムビーズの重合体被膜の全重量に基づいて10-75w/w%の重合化アクリレートを含有する、請求項11に記載のジルチアゼム処方剤。

#### 【請求項13】

上記第二の重合体被膜が、乾燥した遅延放出性ジルチアゼムビーズの全重量の15-50w/w%を占める、請求項12に記載のジルチアゼム処方剤。

#### 【請求項14】

上記の重合化アクリレートが、中性単量体に対して約1:40の範囲内でトリメチルアンモニウムエチルメタクリレートを含有する、エチルアクリレートとメチルメタクリレートとの共重合体である、請求項13に記載のジルチアゼム処方剤。

#### 【請求項15】

上記第二の重合体被膜が、乾燥遅延放出性ジルチアゼムビーズの重合体被膜の全重量に基づいて、5-15w/w%の範囲で可塑剤を含有する、請求項14に記載のジルチアゼム処方剤。

#### 【請求項16】

上記の可塑剤がクエン酸トリブチル又はアセチルクエン酸トリブチル(acetyl tributyl citrate)である、請求項15に記載の処方剤。

#### 【請求項17】

上記第二の重合体被膜が、乾燥遅延放出性ジルチアゼムビーズの全重量の約25w/w%を占める、請求項16に記載の処方剤。

#### 【請求項18】

上記第二の重合体被膜が、

- a) 中性単量体に対して約1:40の範囲内でトリメチルアンモニウムエチルメタクリレートを含有する、エチルアクリレートとメチルメタクリレートとの共重合体；及び
- b) 中性単量体に対して約1:20の範囲内でトリメチルアンモニウムエチルメタクリレートを含有する、エチルアクリレートとメチルメタクリレートとの共重合体；  
を含有し、共重合体a)と共重合体b)との比が95:5である、請求項17に記載の処方剤。

#### 【請求項19】

上記の遅延放出性ビーズが0.1N HCl中で次の生体外溶解プロフィール：すなわち

- a) 6時間後の測定で、全ジルチアゼムの0-5%を上記装置中に放出している；
- b) 12時間後の測定で、全ジルチアゼムの0-10%を上記装置中に放出している；
- c) 18時間後の測定で、全ジルチアゼムの0-35%を上記装置中に放出している；

d) 24時間後の測定で、全ジルチアゼムの50-90%を上記装置中に放出している；  
というプロフィールを示す、請求項18に記載のジルチアゼム処方剤。

**【請求項20】**

該急速放出ジルチアゼムビーズが以下の溶解プロフィール：すなわち

- a) 3時間後の測定で、全ジルチアゼムの0-20%を上記装置中に放出している；
  - b) 6時間後の測定で、全ジルチアゼムの50%以上を上記装置中に放出している；
- という溶解プロフィールを示す、請求項11に記載のジルチアゼム処方剤。

**【請求項21】**

上記第一の重合体被膜が、

- a) 中性単量体に対して約1:40の範囲内でトリメチルアンモニウムエチルメタクリレートを含有する、エチルアクリレートとメチルメタクリレートとの共重合体；及び
- b) 中性単量体に対して約1:20の範囲内でトリメチルアンモニウムエチルメタクリレートを含有する、エチルアクリレートとメチルメタクリレートとの共重合体；  
を含有し、共重合体a)と共重合体b)との比が95:5である、請求項20に記載の処方剤。

**【請求項22】**

上記第一の重合体被膜が、乾燥された急速放出性ジルチアゼムビーズの重合体被膜の全重量に基づいて、10-15w/w%を占める請求項21に記載のジルチアゼム処方剤。

**【請求項23】**

該ブレンドが、以下の生体外溶解プロフィール：すなわち

- a) 6時間後の測定で、全ジルチアゼムの25-40%を上記装置中に放出している；
  - b) 12時間後の測定で、全ジルチアゼムの30-45%を上記装置中に放出している；
  - c) 18時間後の測定で、全ジルチアゼムの40-65%を上記装置中に放出している；
  - d) 24時間後の測定で、全ジルチアゼムの75%以上を上記装置中に放出している；
- を示すものである、請求項11に記載のジルチアゼム処方剤。

**【請求項24】**

異なる溶解速度をもったジルチアゼムビーズの配合物を含めてなる1日1回の経口投与に適した調節放出型ジルチアゼム処方剤であって、上記のビーズが次のa)とb)、すなわち

- a) 任意付加的に製薬上受け入れられる付形剤と組み合わせることもあり得る、有効量のジルチアゼム又は製薬上受け入れられるその塩を含有する中心核；及び
  - b) 上記のジルチアゼム核を実質的に包み込むに十分量の適當な重合体被膜であって、米国薬局方XXIIに従い、2型（櫛型）溶解装置において0.1N HCl中、100rpmで測定される時に、上記のジルチアゼム処方剤が以下の生体外溶解パターン：すなわち
- a) 6時間後の測定で、全ジルチアゼムの20-45%を上記装置中に放出している；
  - b) 12時間後の測定で、全ジルチアゼムの25-50%を上記装置中に放出している；
  - c) 18時間後の測定で、全ジルチアゼムの35-70%を上記装置中に放出している；
  - d) 24時間後の測定で、全ジルチアゼムの70%以上を上記装置中に放出している；
  - e) 30時間後の測定で、全ジルチアゼムの85%以上を上記装置中に放出している；
- というパターンを示す重合体被膜；  
を含有する場合の調節放出型ジルチアゼム処方剤。

**【請求項25】**

上記の処方剤が、以下の生体外溶解プロフィール、すなわち

- a) 6時間後の測定で、全ジルチアゼムの25-40%を上記装置中に放出している；
  - b) 12時間後の測定で、全ジルチアゼムの30-45%を上記装置中に放出している；
  - c) 18時間後の測定で、全ジルチアゼムの40-65%を上記装置中に放出している；
  - d) 24時間後の測定で、全ジルチアゼムの75%以上を上記装置中に放出している；
- というプロフィールを示す、請求項24に記載のジルチアゼム処方剤。

**【発明の詳細な説明】**

**【0001】**

**【産業上の利用分野】**

本発明は、調節放出型ジルチアゼム処方剤への混入に適したジルチアゼムビーズに関する

。本発明のもう一つの面は、1日1回の投与に適したジルチアゼム処方剤に関する。

#### 【0002】

##### 【従来の技術】

ジルチアゼム、すなわち(+)シス3-(アセチロキシ)-5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-2-(4-メトキシフェニル)-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)オンは、カージゼム<sup>®</sup>の商標名でマリオン・メレル・ダウ社から販売されているカルシウム拮抗剤である。化合物は、狭心症、不整脈及び高血圧のような心臓血管系疾患の処置に使用できる。典型的な投与量は一日当たり120-360mgの範囲にある。カージゼム<sup>®</sup>は、米国で現在、二つの投与量形式で市販されている。一つの形式は急速放出錠剤で、これは一日に3-4回投与しなければならない。もう一方は、1日2回の適量投薬計画に適した持続放出型錠剤である。1日1回(q d)の投与に適した処方剤は、米国では現在市販されていない。1日あたり1回投与だけの投薬計画で、患者の服用意欲が実質的に高まることは、多くの研究が示している。従って、1日1回投与に適したジルチアゼム処方剤を開発することは、価値ある貢献であろう。10

#### 【0003】

薬剤のファーマコカイネティックス(pharmacokinetics:薬理的運動論)は、特定の適量形式が生体内投与後に満足な結果をもたらすかどうかに、相当な影響をもちうる。経口投与された薬は吸収されて、上部胃腸管の毛細血管と静脈に入り、門脈によって直接に肝臓へ運ばれてから、体の全身的循環系に入る。薬剤は、その最初の身体流通中に、吸収された全投与量が肝臓に暴露させられる。薬剤が高い肝臓クリアランスを受ける(すなわち肝臓によって急速に代謝される)場合は、吸収された投与量の実質的な部分が、全身循環に達する前に血液から抽出されて代謝される。この現象は、第一パス効果と呼ばれる。この現象の結果は生物利用率の著しい減少となる。ある場合には、第一パス効果は薬剤の経口投与を無効とする程が非常に大きい。20

#### 【0004】

ジルチアゼムのファーマコカイネティックスは広範囲に研究された。ジルチアゼムは胃腸管からの吸収がよく、高い第一パス効果を受けて、40%の絶対生物利用率を生じた(静脈内投与と比較して)。治療的投与量において、投与されたジルチアゼムの約60%が、その作用部位に達する前に代謝される。第一パス効果を受けるジルチアゼムのような化合物類は、非線形のファーマコカイネティックスをもつと考えられる。投与された量の増減は、必ずしも観察された血液水準で対応する増減を生ずるわけではない。これは、肝臓の代謝水準が限度以上であるかどうかにかかっている。30

#### 【0005】

アークハート(Urquhart)らのような著者は、第一パス効果を受ける化合物類に対しては、長時間放出型の処方剤を設計することの困難さを認めていた[「CONTAROLLED-RELEASE PHARMACEUTICALS(調節放出薬)」アメリカ薬学会(1979年)]。急速放出錠剤が酵素の飽和と血液水準の顕著な上昇を可能とするのに対して、同様な量の薬剤をゼロオーダー速度で放出する持続放出錠剤は、典型的には、代謝能力のこのような飽和を生じない。薬剤が作用部位に達する機会をもつ前に、持続放出投与量の大きな部分が代謝され、投与期間の相当な部分にわたり治療水準に満たない結果となる。40

#### 【0006】

調節放出処方剤は、特定の時間間隔でのみ薬剤の相当量を放出するように設計されている。適当な時期に放出が起こるならば、12時間ないし24時間などの長期投薬期間にわたって治療水準が維持されよう。不適当な放出パターンは、投薬期間の一部で毒性水準に、また投薬期間の他の部分で治療不十分な水準に患者を置くことになる。薬剤を放出させる特定の時期は、各薬剤によって著しく異なり、その特異なファーマコカイネティックスに依存している。適当な放出パターンを正しく予測する困難さは、当業者によく知られている。

#### 【0007】

米国特許第4,894,240号は、調節放出型ジルチアゼム処方剤を明らかにしている。同特許50

は、その処方剤が1日1回の投与に適していると述べている。処方剤は、ジルチアゼム核を多層フィルムで包んだジルチアゼムビーズからつくられ、このフィルムは主成分の水不溶性重合体と少量成分の水溶性重合体からなっている。適当な水不溶性重合体類は、種々のセルロースエステル類、ポリオキシド類、ポリアクリレート類、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリウレタン、ポリビニル等を包含している。EUDRAGITの商標名で販売されているアクリル樹脂からなる所有権ある重合体も、適当なものとして特定される。適当な水溶性重合体は、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、及びポリエチレングリコールを包含する。EUDRAGIT RLの商標名で販売されている所有権あるアクリレート重合体も、適当なものとして特定されている。米国特許第4,894,240は、投与の13時間内に60-90%のジルチアゼムが調節放出型適量形式から放出されるべきことを特定している。この放出パターンは、投与後約12-14時間にピーク血漿水準をつくりだす。13時間後は、最小限のジルチアゼムが処方剤から放出される。

#### 【0008】

##### 【発明が解決しようとする課題】

同特許はこの技術に価値ある貢献をしているが、これらのビーズで製造される処方剤が24時間の全投与期間にわたって最適血液水準のジルチアゼムを維持しないことがわかった。ジルチアゼムの血液水準は、次の投与量が投与される前に著しく落ちて、ピークと谷の水準間に著しい相違をもたらす。このため、ピークと谷の両水準間の相違を最小限化することによって、24時間の投与期間にわたってジルチアゼム水準を最適化するようなジルチアゼム処方剤を開発することは、この技術に価値ある貢献であろう。

#### 【0009】

##### 【課題を解決する手段】

ジルチアゼムのピーク及び谷の水準間の相違を減らすことによって24時間の期間にわたるジルチアゼムの血液水準を最適化するような、新しいジルチアゼム処方剤が発見された。処方剤は、生体外の階段状放出プロフィールを示す調節放出型適量形式である。階段状放出プロフィールは、相当量のジルチアゼムが異なる二つの所定の期間にのみ処方剤から放出される事実を特徴としている。生体外放出期間の第一は、試験開始後1-8時間であり、第二の生体外放出期間は試験開始後約12-21時間である。

#### 【0010】

処方剤は同様な生体内放出プロフィールも示す。初めに処方剤は投与後の最初の8時間内にジルチアゼムの相当量を放出する。その後、投与の約12-16時間まで最少量のジルチアゼムが放出され、この時点でジルチアゼムの相当量の第二の放出が始まる。ジルチアゼムの最初の放出は、ジルチアゼムの治療水準の初期入手を可能とし、第二の放出期間は24時間の投与期間を通じてジルチアゼム水準を最適化する。

#### 【0011】

上記の調節放出プロフィールは、ジルチアゼムビーズ配合物を含有する処方剤によって得られる。配合物は、異なる溶解速度をもった2種のジルチアゼムビーズを含有している。一つのタイプのビーズは、急速放出ビーズとして特徴付けられる。これは含有するジルチアゼムの100%までを、投与の約6-8時間内に放出する。第二のビーズは、遅延放出型ジルチアゼムビーズとして特徴付けられる。ジルチアゼムの実質量は、投与後約12時間まで、このビーズから放出されない。このビーズ内のジルチアゼムの大部分は、投与後16-24時間中に放出される。ジルチアゼム処方剤は、典型的には、25-60w/w%、より好ましくは40w/w%の急速放出ビーズと、40-75w/w%、より好ましくは約60w/w%の遅延放出ビーズを含有する。

#### 【0012】

ここで図1及び2について簡単に説明しておく。

図1は、本発明に含まれる好ましい処方剤の急速放出ビーズと遅延放出ビーズの典型的な個々の生体外溶解プロフィールを示す。図のとおり、急速放出ビーズ内に含まれるジルチアゼムの大多数は、試験媒体中へ浸漬後、初めの6-8時間内に放出される。ジルチアゼムの相当量の放出は、典型的には、試験媒体への浸漬後少なくとも12時間まで、遅延放出ビ

10

20

30

40

50

ーズから開始されない。

【0013】

図2は、急速放出ビーズと遅延放出ビーズの配合物を含有する本発明の処方剤の典型的な生体外溶解プロフィールを示す。プロフィールは、ジルチアゼムが試験開始後最初の6-8時間中に相当な速度で処方剤から放出されることを示す。また、プロフィールは、試験開始後約12-14時間まで、相当量のジルチアゼムが処方剤から再び放出されないことをも示す。このプロフィールは、階段状放出プロフィールとして特徴づけることができる。

【0014】

本発明の急速放出ビーズは、典型的には0.1N HCl中で測定される時に、次の生体外溶解プロフィールを示すであろう。

10

表I

| 時間 | 溶解%    | 好ましい溶解% |
|----|--------|---------|
| 3  | 0-40   | 0-20    |
| 6  | 30-100 | ≥50     |

【0015】

遅延放出ビーズは、0.1N HCl中で測定されると、次の生体外溶解プロフィールを示すであろう。

20

表II

| 時間 | 溶解%  | 好ましい溶解% |
|----|------|---------|
| 6  | 0-45 | 0-15    |
| 12 | 0-45 | 0-15    |
| 18 | 0-75 | 0-45    |
| 24 | ≥40  | ≥45     |

【0016】

急速放出ビーズと遅延放出ビーズとの配合物を含有する本発明のジルチアゼム処方剤は、典型的には、0.1N HCl中で次の溶解プロフィールを示すであろう。

30

表III

| 時間 | 溶解%   | 好ましい溶解% |
|----|-------|---------|
| 6  | 20-45 | 25-40   |
| 12 | 25-50 | 30-45   |
| 18 | 35-70 | 40-65   |
| 24 | ≥70   | ≥75     |
| 30 | ≥85   |         |

40

【0017】

急速放出ジルチアゼムビーズと遅延放出ジルチアゼムビーズの両方とも、二つの部分からなっている。第一の部分は、慣用の付形剤と組み合わせたジルチアゼム又は製薬上受け入れられるその塩（ジルチアゼム配合物）を含有する中心核である。急速放出ジルチアゼムビーズと遅延放出ジルチアゼムビーズの中心核は同一のものでよく、同じであるのが好ましい。

【0018】

ジルチアゼムビーズの第二の部分は、中心核を包む、又は実質的に包む重合体被膜である

50

。この重合体被膜は、ジルチアゼムビーズにその特定の調節放出特性を与えること（すなわち遅延放出型か急速放出型かを決めるこ）を担当している。急速放出ビーズと遅延放出ビーズの重合体被膜は、異なる材料から製造できる。その代わりに、これらを同じ材料から製造できるが、所望の溶解プロフィールをつくりだすためには異なる量の重合体被膜が利用される。

## 【0019】

上記のごとく、中心核は慣用の付形剤とともにジルチアゼムを含有している。中心核は、この技術で知られた幾つかの手法によって調製できる。典型的には、ジルチアゼムビーズを慣用の結合剤によって不活性担体に結合させる。不活性担体は、典型的には、約12-45メッシュ、より好ましくは35-45メッシュの範囲の直径をもった澱粉又は砂糖の球である。砂糖球が好ましいが、任意の製薬上受け入れられる不活性担体を利用できる。

10

## 【0020】

ジルチアゼムを不活性担体に結合する前に、典型的には、取扱いの迅速化及び最終適量形式の性状改善のため、これを慣用の付形剤と配合する。例えば、ジルチアゼムを滑石、微結晶セルロース、澱粉、金属ステアリン酸塩、又は2価の珪酸塩のようなケーリング防止剤と配合できる。また、取扱いの迅速化のため、二酸化珪素のような滑り剤と配合できる。最適pHを維持するために、酸性化剤も配合物に任意付加的に入れられることもあり得る。適当な酸性化剤の例は、フマール酸、クエン酸、リンゴ酸、アジピン酸、アスコルビン酸、コハク酸等を包含する。ジルチアゼムと配合できるその他の薬剤は、この技術で知られたとおりに、增量剤、抗微生物防腐剤、酸化防止剤等を包含する。ジルチアゼム配合物は、この技術で知られたとおりに、標準的な乾燥混合手法を用いて調製できる。

20

## 【0021】

これらの付形剤の量並びにジルチアゼム使用量は、広い範囲に及んでいる。典型的には、配合物は、ジルチアゼム配合物の全重量に基づいて次の組成(w/w%)をもっている。(表IV-VII中の数字の範囲は、本発明を更に例示するために提示されているが、これらはいかなる形でもその範囲を限定するものと考えられてはならない。)

表IV

| 成分       | 存在量 (w/w%) | 好ましい量 (w/w%) |    |
|----------|------------|--------------|----|
| ジルチアゼム   | 10-90      | 60-70        | 30 |
| ケーリング防止剤 | 10-50      | 15-20        |    |
| 滑り剤      | 0.1-1      | 0.5          |    |
| 酸性化剤     | 0-40       | 15-20        |    |

## 【0022】

ジルチアゼム配合物を不活性核に固定するために使用される結合剤は、臨界的なものではない。既知結合剤の任意のものを利用できる。典型的には、使用される結合剤は、潤滑剤と被覆剤の混合物であろう。適当な潤滑剤の例は、白ろう、ヒマシ油、パルミチン酸、ステアリン酸、鉛油、ポリエチレングリコール等を包含する。適当な被覆剤の例は、エチセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、重合化アクリレート等を包含する。その他の慣用の製薬用付形剤を、この技術で知られたとおりに結合剤に混入できる。結合剤は、典型的には、イソブロピルアルコールのような製薬上受け入れられる溶媒中へ種々の成分を、均一混合物が得られるまで混合することによってつくられる。

40

## 【0023】

結合剤の調製に使用される潤滑剤、被覆剤、並びに溶媒の量は、広く変化し得る。典型的には、結合剤は結合剤の全重量に基づいて以下の組成(w/w%)をもつであろう

表V

| 成分  | 存在量 (w/w%) | 好ましい量 (w/w%) |
|-----|------------|--------------|
| 潤滑剤 | 0-15       | 0.25-5       |
| 被覆剤 | 1-30       | 1-15         |
| 溶媒  | 55-99      | 80-95        |

## 【0024】

中心核の調製に使用されるジルチアゼム配合物及び結合剤の使用量は、広く変化し得る。典型的には、中心核は適当な乾燥後、中心核の全重量に基づいて次の組成 ( w/w% ) をもつであろう。

10

表VI

| 成分        | 存在量 (w/w%) | 好ましい量 (w/w%) |
|-----------|------------|--------------|
| ジルチアゼム配合物 | 50-95      | 80-90        |
| 結合剤       | 1-10       | 3-7          |
| 不活性中心核    | 3-30       | 10-15        |

20

## 【0025】

次に、中心核は、粉末ジルチアゼム配合物を固体担体に結びつけるために、結合剤を使用することによってつくられる。これは製剤ビーズをつくるためにこの技術で知られた手段によって達成できる。適当な手段は慣用の被覆パン、自動被覆機、又は回転グラニュレーターの利用を含んでいる。

## 【0026】

その代わりに、中心核は、微結晶セルロースや上記の結合剤のような增量剤 / 結合剤にジルチアゼム配合物を混合することによって調製できる。この配合物を、ジルチアゼム粒剤が形成されるまで湿潤造粒する。これらの粒剤を乾燥し、上記の中心核と同じ方法で重合体被覆剤で被覆できる。微結晶セルロースの使用量は、広い範囲で変化し得るが、乾燥粒剤中 5-50w/w% の範囲にあろう。ジルチアゼム配合物と結合剤は、粒剤製造に典型的に使用される慣用量で存在する。中心核は、この技術で知られたとおりに、ジルチアゼム配合物の圧縮又は押出し球形化によっても調製できる。

30

## 【0027】

ジルチアゼムビーズの第二の成分は、重合体被膜である。上記のように、重合体被膜は、ジルチアゼムビーズにその特定の放出特性を与えること（すなわち、それが急速放出か遅延放出ビーズかを決定すること）を担当している。重合体被膜の組成並びに利用される材料の量は、特定のジルチアゼムビーズが所望の溶解特性を与えるかどうかに影響する。

## 【0028】

遅延放出ビーズをつくるのに利用される重合体被膜の組成並びにこの重合体被膜の量は、上記の溶解速度を得るためにかぎである。重合体被膜は、重合化アクリレート、又はアクリル酸とメタクリル酸、又はそれらの単量体のエステル類の共重合体（以下、重合化アクリレート）からつくることができる。遅延放出ペレットの重合体被膜は、ポリジメチルシリコキサン、ポリジエチルシリコキサン等のような、この技術で知られた有機シリコキサン経口被覆材料の一つから調製できる。

40

## 【0029】

重合化アクリレート、並びにアクリル酸とメタクリル酸、又はいずれかの単量体のエステル類の共重合体は、この技術に知られており、多くの商業給源から入手できる。このような共重合体の例は、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(エチルメタクリレート)、ポリ(ブチルメタクリレート)、ポリ(イソブチルメタクリレート)、ポリ(イソブチルメタクリレ

50

ート)、ポリ(フェニルメタクリレート)等を包含する。重合体被膜中に含まれる重合化アクリレートの量は多様でありうる。典型的には、重合体被膜は、乾燥ジルチアゼムビーズの重合体被膜の全重量に基づいて、10-75w/w%の重合化アクリレート、及びより好ましくは約55-65w/w%を含有する。有機シロキサン経口被覆材料の同様な量を使用できる。

#### 【0030】

好ましい重合化アクリレートは、アクリル酸低級アルキルエステルとメタクリル酸低級アルキルエステルとの水不溶性 / やや水浸透性共重合体で、幾分のエステル部分が更にトリ(アルキル)アンモニウム基で置換されているものである。トリ(アルキル)アンモニウム基は、典型的には、存在する中性エステルの量に対して約1:30ないし1:50の範囲で存在している。一つのこのような好ましい共重合体は、中性単量体に対して約1:40の範囲のトリメチルアンモニウムエチルメタクリレートを含有するエチルアクリレートとメチルメタクリレートとの共重合体である。この共重合体はユードラジットR Sの商標名でロームファーマGmbHから市販されている。

#### 【0031】

また、幾分のエステル部分が更にトリ(アルキル)アンモニウム基で置換されている場合の、アクリル酸低級アルキルエステルとメタクリル酸低級アルキルエステルとの水不溶性 / 水に自由浸透性の共重合体の少量を、重合体被膜に混入することも好ましい。トリ(アルキル)アンモニウム基は、使用されるメタクリル酸とアクリル酸単量体の量に対して、約1:20の範囲で存在する。一つのこのような好ましい共重合体は、中性単量体に対して約1:20の範囲でトリメチルアンモニウムエチルメタクリレートを含有するエチルアクリレートとメチルメタクリレートとの共重合体である。この共重合体も、ユードラジットR Lの商標名でロームファーマGmbHから市販されている。この水不溶性 / 水自由浸透性メタクリル酸共重合体の使用は任意である。使用する場合は、水不溶性 / やや浸透性のアクリレートと、水不溶性 / 自由浸透性のアクリレートとの比は、100:0ないし70:30、及びより好ましくは約95:5であろう。

#### 【0032】

重合体被膜は、任意付加的に十分量の適当な可塑剤を含有できる。このような可塑剤の例はアセチルクエン酸トリエチル、フタル酸ジブチル、クエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、アセチルクエン酸トリブチル、プロピレングリコール、トリアセチン、ポリエチレングリコール、及びフタル酸ジエチルを包含する。好ましい可塑剤はクエン酸トリブチルとアセチルクエン酸トリブチルである。可塑剤の使用量は変化し得るが、典型的には、乾燥ジルチアゼムビーズの重合体被膜の全重量に基づいて0-40w/w%、及びより好ましくは約5-15w/w%の量で存在する。

#### 【0033】

重合化アクリレートと任意付加的に存在してよい可塑剤を含有するほか、重合体被膜はシメチコンのような消泡剤を含めた慣用の付形剤を、乾燥ジルチアゼムビーズの重合体被膜の全重量に基づいて0-2w/w%の範囲で含有できる。また、被膜は、乾燥ジルチアゼムビーズの重合体被膜の全重量に基づいて0-70w/w%、及びより好ましくは約25-35w/w%の範囲で、滑石のような接着防止剤も含有できる。また重合体被膜は、この技術で知られた、他の製薬用付形剤も含有できる。

#### 【0034】

中心核に所望の遅延放出特性を付与するためには、中心核を実質的に包むのに十分量の重合体被膜を使用しなければならない。正確な重合体被膜量は、中心核の組成とその調製法によって変わりうる。例えば重合体被膜の必要量に影響する因子は、中心核の大きさ、中心核をつくるのに使用される任意の不活性担体の大きさ、中心核を圧縮でつくるか、粒状化でつくるかの点、結合剤の組成、及び結合剤の使用量を包含する。正確な必要量は、遅延放出ビーズに対して上に教示された溶解プロフィールを用いて、当業者は計算できる。典型的には、適当な乾燥後、遅延放出ジルチアゼムビーズの全重量に基づいて、重合体被膜が約15-50w/w%、より好ましくは25-30w/w%、及び最も好ましくは約25w/w%の量で存在する。中心核は、ビーズ重量の残り(すなわち50-80w/w%)をなす。

10

20

30

40

50

**【 0 0 3 5 】**

急速放出ペレットの重合体被膜は、製薬技術で典型的に使用される種々の被覆材料からつくられる。被覆は例えはエチルセルロース、セルロースアセテート、セルロースプロピオネート、セルロースアセテートブチレート、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンオキシド、ポリビニルアセテート、ポリビニルクロライド等のような種々の水不溶性重合体類からつくられる。小部分の水溶性重合体も重合体被膜に含めることができる。このような重合体類の例は、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン等を包含する。これらの被膜も、可塑剤、消泡剤、接着防止剤等のような慣用の付形剤を包含できる。急速放出ペレットの所望の放出特性を付与するのに必要な重合体被膜の量は、広く変化し得、選ばれる特定重合体又はその混合物に依存する。この量は、本明細書で教示されている溶解プロフィールを用いて、当業者が容易に決定できる。

10

**【 0 0 3 6 】**

急速放出ペレットの重合体被膜は、遅延放出ペレットについて上述されたとおり、重合化アクリレート又は有機シロキサンからも調製できる。急速放出ペレットの重合体被膜を、中性単量体類に対して約1:40の範囲でトリメチルアンモニウムエチルメタクリレートを含有するエチルアクリレートとメチルメタクリレートとの共重合体から調製するのが好ましい。また、中性単量体類に対して約1:20の範囲でトリメチルアンモニウムエチルメタクリレートを含有するエチルアクリレートとメチルメタクリレートとの共重合体の少量を混入することも好ましい。この被膜は、好ましくは遅延放出ペレットに対して上に述べた可塑剤の一つ、並びに接着防止剤と消泡剤を包含する。重合体被膜の調製に使用される重合化アクリレート、可塑剤、接着防止剤、及び消泡剤の特定量は、遅延放出ビーズに対して上に述べた範囲内に入るであろう。急速放出ペレットに適用されるこの重合体被膜の量は、適当な乾燥後、重合体被膜がジルチアゼムビーズの全重量の10-15w/w%、及び好ましくは約12-13w/w%を占める量であろう。中心核はジルチアゼムビーズの他の85-90w/w%を占めるであろう。

20

**【 0 0 3 7 】**

急速放出又は遅延放出ビーズの重合体被膜は、この技術で知られた方法及び手法を用いて中心核に適用できる。典型的には、重合体被覆剤の懸濁液、乳濁液、又は溶液がこの技術で知られるとおりに調製される。被覆法に必要な流動化重合体被覆剤の必要量は、乾燥ジルチアゼムビーズ中に所望される重合体被膜の量によって容易に計算できる。流体重合体被覆剤は、この技術で知られた幾つかの被覆法によって中心核に適用できる。適当な被覆装置の例は、流動床被覆機、パン被覆機等を包含する。重合体被膜が中心核に適用された後、ジルチアゼムビーズが上記の所望の溶解プロフィールをもつまで、ビーズを乾燥する。乾燥後、適当な比の急速放出及び遅延放出ビーズを、最終適量形式に混合するために配合する。急速放出ビーズと遅延放出ビーズとの特定の比は、典型的には、上記のガイドライン内に適合する。

30

**【 0 0 3 8 】**

配合されたジルチアゼムビーズは、この技術で知られた幾つかの適量形式によって投与できる。例えば、これらを硬軟双方のゼラチンカプセルに入れることができる。配合されたビーズを、微結晶セルロースのような結合剤と混合し、錠剤へ圧縮することもできる。その代わりに、これらを投与直前に液体へ入れて、懸濁液として投与できる。これらの種々の適量形式をつくる方法は、当業者に知られている。

40

**【 0 0 3 9 】**

各適量形式中に入れられるジルチアゼムビーズの量は、広く変化し得る。しかし典型的には、ジルチアゼム90mg-540mg、及びより好ましくは120mg-360mgを含有する最終適量形式をつくるある量のビーズが使用される。急速放出及び遅延放出ビーズを含有する最終適量形式は、1日1回の投与に適している。この技術で知られるように、狭心症、高血圧、不整脈等のような種々の心臓血管系の徵候に対して使用できる。本発明のジルチアゼム処方剤は、この技術で知られたその他の抗高血圧剤、抗不整脈剤、又は抗狭心症剤を含有でき

50

る。このような薬剤の例は、ヒドロクロロチゼス、フロセミド等のような利尿剤、カブトプリル、エナルプリル等のようなACE抑制剤、プロプラノロールのようなβ-遮断剤を包含する。

#### 【0040】

本出願で使用される用語について。

a) 明細書又は特許請求の範囲での生体外溶解プロフィールと述べている場合は全て、ジルチアゼムの全放出量が、2型(権型)装置及び0.1N HCl試験溶液を100rpm、37℃の温度で使用し、かつ正確な測定に十分なジルチアゼムビーズ量を使用して、米国薬局方、第XXII巻のとおりに測定される場合の、溶解試験をさすものと解釈されるべきである。

b) ジルチアゼムビーズ及びジルチアゼムペレットという用語は、同意語として使用され10、放出調節材料によって実質的に包まれたジルチアゼム含有中心核をさす。

c) 重合体被膜及び重合体被覆材料という用語は、同意語として使用され、中心核を囲む放出調節材料をさす。

#### 【0041】

##### 【実施例】

以下の実施例は、本発明を更に例示するために提示されているが、いかなる形でも本発明を制限するものと考えられてはならない。

#### 【0042】

##### 実施例1

次の実施例は本発明に包括される一つの処方剤を提示している。表VIIは、実施例1と220で調製される適量形式の組成を提示している。

表VII

| 項目                | カプセル当たりmg |
|-------------------|-----------|
| ジルチアゼムHCl         | 180.0*    |
| フマール酸、NF          | 45.00     |
| 滑石、USP            | 45.00     |
| 二酸化珪素、NF          | 1.355     |
| 砂糖球               | 38.75     |
| 白ろう、NF**          | 4.310     |
| エチルセルロース、NF**     | 8.598     |
| ヒマシ油、USP**        | 2.840     |
| ステアリン酸、NF**       | 1.420     |
| ユードラジットRS 30 D 固体 | 55.13     |
| ユードラジットRL 30 D 固体 | 2.823     |
| アセチルクエン酸トリプチル     | 11.39     |
| 滑石、USP            | 28.23     |
| シメチコーンエマルジョン、USP  | 0.100     |
| 計                 | 424.5     |

#### 【0043】

##### 製造法

###### I . 中心核の調製

A) ジルチアゼム配合物の調製

80立方フィートの配合機にジルチアゼムHCl(188kg)、フマール酸NF(94.0 kg)、滑石94 kg、二酸化珪素2.8 kg、及び追加のジルチアゼムHCl(188 kg)を仕込む。混合物を15分乾燥配合してから、0.013インチのふるいに通して粉碎する。

#### 【0044】

##### B) 結合剤の調製

300ガロンのタンクにイソプロピルアルコール(99%)652 kgを加える。そのアルコールを絶えずかきませ、55 の温度に暖める。かきませを維持しながら、エチルセルロース24.5 kg、ヒマシ油8 kg、ステアリン酸4 kg、及び溶融白ろう12.2 kgをそのアルコールに添加する。混合物を25 に冷却する。

#### 【0045】

10

##### C) ジルチアゼム配合物の固体担体への結合

次の逐次被覆法を使用して、ジルチアゼム配合物を不活性担体に結合する(それによって中心核をつくる)。被覆パンに上でつくったジルチアゼム配合物80 kg、上でつくった結合剤72.6 kg、及び35-45メッシュの砂糖球80 kgを仕込む。被覆を開始し、結合剤の供給がなくなるまで続ける。次に、生ずる中心核(段階1)を被覆パン中で乾燥し、必要に応じてふるい分ける。これらの段階1中心核82 kgをジルチアゼム配合物の追加80 kg及び結合剤72.6 kgとともに被覆パンに入れる。被覆を開始し、結合剤の供給がなくなるまで続ける。生ずる中心核(段階2)を被覆パン中で乾燥し、必要に応じてふるい分ける。これらの段階2中心核82 kgをジルチアゼム配合物の追加80 kg及び結合剤72.6 kgとともに被覆パン中に入れる。被覆を開始し、結合剤の供給がなくなるまで続ける。生ずる中心核(段階3)をパン中で乾燥し、必要に応じてふるい分ける。

#### 【0046】

##### II. 重合体被膜の調製

ステンレス製のタンクに、純水371 kg、滑石40 kgを仕込み、混合して滑石懸濁液をつくる。第二の鋼鉄製タンクにユードラジット(Eudragit)RS 30D(アクリレート重合体)259.5 kgとシメチコンエマルジョンUSP(0.14 kg)を仕込む。混合物を徐々にかきませる。かきませを維持しながら、ユードラジット(Eudragit)RL 30D(アクリレート重合体)13.3 kg及びアセチルクエン酸トリプチル16.1 kgを第二のタンクに添加する。次に、上でつくられる滑石懸濁液を第二のタンクに加え、60分かきませる。

#### 【0047】

30

##### III. 急速放出ビーズの調製

ウースター(Wurster)被覆機に、上でつくられる段階3中心核175 kgと上でつくられる重合体被覆剤144.45 kgを仕込む。重合体被覆剤の供給がなくなるまで、被覆工程を続ける。次に、生ずるジルチアゼムビーズに滑石4.2 kgを散布し、50 の炉内で少なくとも144時間、又は米国薬局方XXIIの方法によって、2型(権型)装置で100rpmで測定される時に、ビーズが0.1N HCl中で次の溶解プロフィールを示すまで、乾燥する。

| 時間 | 溶解%   |
|----|-------|
| 3  | 0-15  |
| 6  | 60-90 |

40

#### 【0048】

##### IV. 遅延放出ビーズの調製

ウースター被覆機に、上でつくられる段階3中心核145 kgと上でつくられる重合体被覆剤285.95 kgを仕込む。重合体被覆剤の供給がなくなるまで、被覆工程を続ける。次に、生ずるジルチアゼムビーズに滑石4.2 kgを散布し、50 の炉内で少なくとも168時間、又は米国薬局方XXIIの方法で、2型(権型)装置を100rpmで使用して測定される時に、ビーズが0.1N HCl中で次の溶解プロフィールを示すまで乾燥する。

| 時間 | 溶解%   |
|----|-------|
| 6  | 0-5   |
| 12 | 0-10  |
| 18 | 0-35  |
| 24 | 50-90 |

## 【0049】

## V. ジルチアゼム適量形式の調製

急速放出ジルチアゼムビーズ208.2 kgと遅延放出ジルチアゼムビーズ363 kgを配合機に入れて、15分混合する。次に、カプセル充填機を用いて、ジルチアゼムビーズをカプセルに包み、ジルチアゼム180 mgを含有する最終適量形式をつくる。

## 【0050】

## VI. 生体外(インビトロ)溶解特性

急速放出ビーズ、遅延放出ビーズ、及び配合されたジルチアゼムビーズを含有するジルチアゼムカプセルの生体外溶解プロフィールは、0.1N HCl中37°C、100rpmで2型(樞型)装置を使用して、米国薬局方XXIIの方法によって測定される。放出されるジルチアゼムの量は、HP-ダイオード光線によって測定された。

| 時間 | 配合処方剤 | 急速放出ビーズ | 遅延放出ビーズ |
|----|-------|---------|---------|
| 3  | 2.0   | 3.1     | 1.2     |
| 6  | 25.7  | 79.4    | 1.4     |
| 9  | 29.2  | 92.2    | 1.5     |
| 12 | 30.3  | 94.5    | 2.0     |
| 15 | 32.3  | 95.8    | 4.2     |
| 18 | 44.9  | 96.8    | 21.7    |
| 21 | 68.3  | 97.6    | 55.7    |
| 24 | 82.9  | 98.4    | 76.2    |
| 30 | 91.3  | 99.7    | 87.0    |

## 【0051】

## 実施例2

この実施例は、本発明処方剤の調製を例示している。最終適量形式は、上の表VIIと同じ組成をもっている。

## I. 中心核の調製

## A) ジルチアゼム配合物の調製

80立方フィートの配合機に、ジルチアゼムHCl(188.0 kg)、フマール酸NF(94.0 kg)、滑石94.0 kg、二酸化珪素2.8 kg、及び追加のジルチアゼムHCl(188.0 kg)を仕込む。混合物を15分乾燥配合してから、慣用の粉碎機を使用して、平均約75ミクロンの十分に微細な粒度まで、0.013インチのふるいに通して粉碎する。

## 【0052】

## B) 結合剤の調製

300ガロンのタンクにイソプロピルアルコール(99%)652.0 kgを加える。そのアルコールを絶えずかきませ、55°Cの温度に暖める。かきませを維持しながら、エチルセルロース24.2 kg、ヒマシ油8.0 kg、ステアリン酸4.0 kg、及び溶融白ろう12.2 kgをそのアルコールに添加する。混合物を25°Cに冷却する。

## 【0053】

## C) ジルチアゼム配合物の固体担体への結合

次の逐次被覆法を使用して、ジルチアゼム配合物を不活性担体に結合する（それによって中心核をつくる）。被覆パンに35-45メッシュの砂糖球80.0 kgを仕込み、回転を開始する。砂糖球に上でつくられる結合剤を噴霧し、上でつくられるジルチアゼム配合物の適用が可能となるほど十分な接着性となるまで噴霧する。ジルチアゼム配合物80.0 kgを結合剤及び73 kgと同時に適用する。ビーズ床の温度は、粉末配合物と結合剤の適用中、16-20、好ましくは17-18 の範囲に保持された。被覆を続け、ジルチアゼム配合物の供給がなくなるまで続ける。次に、生ずる中心核（段階1）を被覆パン中で乾燥し、大きすぎる材料や小さすぎる材料を除くために、適当なサイズのふるいに通してふるい分ける。段階1 10 中心核82.0 kgを被覆パンに入れ、回転を開始する。段階1 中心核に上でつくられる結合剤を噴霧し、これらがすぐ上でつくられる追加のジルチアゼム配合物の適用が可能となるほど十分な接着性となるまで噴霧する。追加のジルチアゼム配合物80.0 kgを結合剤およそ73 kgと同時に適用する。ビーズ床の温度は、粉末配合物と結合剤の適用中、16-20、好ましくは17-18 の範囲に保持される。ジルチアゼム配合物の供給がなくなるまで被覆を続ける。生ずる中心核（段階2）を被覆パン中で乾燥し、大きすぎる材料や小さすぎる材料を除くために、適当なサイズのふるいに通してふるい分ける。段階2 中心核82.0 kgを被覆パン中に入れ、回転を開始する。段階2 中心核に上でつくられる結合剤を噴霧し、これらがすぐ上でつくられる追加のジルチアゼム配合物の適用が可能となるほど十分な接着性となるまで噴霧する。追加のジルチアゼム配合物80.0 kgを結合剤およそ73 kgと同時に適用する。ビーズ床の温度は、粉末配合物と結合剤の適用中、16-20、好ましくは17-18 の範囲に保持される。ジルチアゼム配合物の供給がなくなるまで被覆を続ける。生ずる中心核（段階3）を被覆パン中で乾燥し、大きすぎる材料や小さすぎる材料を除くために、適当なサイズのふるいに通してふるい分ける。 20 20

## 【0054】

## II. 重合体被膜の調製

ステンレス製のタンクに、純水371.0 kg、滑石40.0 kgを仕込み、混合して滑石懸濁液をつくる。第二の鋼鉄製タンクにユードラジット(Eudragit)RS 30D(アクリレート重合体)259.5 kgとシメチコンエマルジョンUSP(0.14 kg)を仕込む。混合物を徐々にかきませる。かきませを維持しながら、ユードラジット(Eudragit)RL 30D(アクリレート重合体)13 30 .3 kg及びアセチルクエン酸トリブチル16.1 kgを第二のタンクに添加する。次に、上でつくられる滑石懸濁液を第二のタンクに加え、60分かきませる。

## 【0055】

## III. 急速放出ビーズの調製

ウースター被覆機に、上でつくられる段階3中心核175 kgを仕込み、上でつくられる重合体被覆剤約145 kgで核を被覆する。重合体被覆剤の供給がなくなるまで、被覆工程を続ける。20-35、好ましくは26-30 の範囲の生成物温度を保持しながら、ジルチアゼムビーズを被覆する。生ずるジルチアゼムビーズに滑石4.25 kgを散布し、50 の炉内で少なくとも144時間、又は米国薬局方XXIIの方法によって、2型(権型)装置を用いて100rpmで測定される時に、ビーズが0.1N HCl中で次の溶解プロフィールを示すまで、乾燥する。 40

| 時間 | 溶解%   |
|----|-------|
| 3  | 0-15  |
| 6  | 60-90 |

## 【0056】

## IV. 遅延放出ビーズの調製

ウースター被覆機に、上でつくられる段階3中心核145 kgを仕込み、上でつくられる重合体被覆剤約286 kgで核を被覆する。重合体被覆剤の供給がなくなるまで、被覆工程を続ける。20-35、好ましくは26-30 の範囲の生成物温度を保持しながら、ジルチアゼムビー 50

ズを被覆する。次に、生ずるジルチアゼムビーズに滑石4.2 kgを散布し、50 の炉内で少なくとも168時間、又は米国薬局方XXIIの方法で、2型（樞型）装置を使用して100rpmで測定される時に、ビーズが0.1N HCl中で次の溶解プロフィールを示すまで、乾燥する。

| 時間 | 溶解%   |    |
|----|-------|----|
| 6  | 0-5   |    |
| 12 | 0-10  |    |
| 18 | 0-35  |    |
| 24 | 50-90 | 10 |

### 【0057】

#### V. ジルチアゼム適量形式の調製

急速放出ジルチアゼムビーズ202.8 kgと遅延放出ジルチアゼムビーズ363.4 kgを配合機に入れて、15分混合する。次に、カプセル充填機を用いて、ジルチアゼムビーズをカプセルに包み、カプセルがジルチアゼム180 mgを含有するような量のビーズを含有する最終適量形式をつくる。充填量はビーズ配合物の薬剤効力に基づいて決定された。

### 【0058】

#### VI. 生体内溶解特性

急速放出ビーズ、遅延放出ビーズ、及び配合されたジルチアゼムビーズを含有するジルチアゼムカプセルの生体外溶解プロフィールは、0.1N HCl中37 、100rpmで2型（樞型）装置を使用して、米国薬局方XXIIの方法によって決定される。放出されるジルチアゼムの量は、HP-ダイオード光線によって測定された。

| 時間 | 急速放出ビーズ | 遅延放出ビーズ | 配合処方剤 |    |
|----|---------|---------|-------|----|
| 3  | 1.3     | 0.0     | 0.3   |    |
| 6  | 70.1    | 0.9     | 23.8  |    |
| 9  | 93.1    | 2.4     | 32.6  |    |
| 12 | 96.6    | 3.9     | 34.6  | 30 |
| 15 | 98.2    | 6.0     | 36.8  |    |
| 18 | 99.4    | 17.4    | 43.8  |    |
| 21 | 100.4   | 52.5    | 66.9  |    |
| 24 | 101.1   | 79.6    | 87.0  |    |
| 30 | 102.1   | 92.1    |       |    |

### 【0059】

#### 実施例3 ファーマコカイネティック試験

#### I. ジルチアゼム適量形式の調製

急速放出ビーズと遅延放出ビーズを配合し、実施例2のものと同様な方法で調製されたカプセルに充填した。充填カプセルがジルチアゼム120 mgを含有するような量のビーズを、カプセルに充填した。充填量は、ビーズ配合物の薬剤効力に基づいて決定された。

### 【0060】

配合されたジルチアゼムビーズを含有するジルチアゼムカプセルの生体外溶解プロフィールは、0.1N HCl中37 、100rpmで2型（樞型）装置を使用して、米国薬局方XXIIの方法によって決定される。放出されるジルチアゼムの量は、HP-ダイオード光線によって測定された。時間の経過におけるジルチアゼム放出の%は、下の表VIIIに挙げられている。

表VIII  
配合処方剤の

| 時間 | 120mgカプセル |    |
|----|-----------|----|
| 3  | 7.4%      |    |
| 6  | 36.2%     |    |
| 9  | 43.2%     |    |
| 12 | 45.4%     | 10 |
| 15 | 48.1%     |    |
| 18 | 58.4%     |    |
| 24 | 92.4%     |    |

## 【0061】

## II. ファーマコカイネティック的生物利用率試験

ヒトの患者で試験を行なった時に、1日1回のカプセル処方剤からのジルチアゼムの相対的生物利用率を決定するために、上記のジルチアゼムカプセルで試験を行なった。この試験は、19才から45才までの健康な男性ボランティア24名を対象とし、無作為で四通りの交差研究設計に参加してもらった。持続放出処方剤の7つの投与量で、120mgのカプセルとしてジルチアゼムを投与し、また標準として、1日3回40mgの投与量で21回分の経口溶液(120 mg)を使用した。

## 【0062】

血液(血漿)試料を第1回投与の直前に採取した。追加の試料は、以下のように複数経口投与量に統いて得られた。

40mgの経口溶液標準の場合、第16回目投与の直前、第19回目投与の直前、及び第19回目投与後0、0.5、1、1.5、2、4、6、及び8時間後、及び第20回目投与後の0.5、1、1.5、2、4、6、及び8時間後、及び第21回目投与の0.5、1.0、1.5、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0、12.0、及び14.0時間後。持続放出カプセル処方剤の場合は、第6回目投与の直前、第7回目投与の直前、及び第7回目投与後2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、及び30時間後。

## 【0063】

ジルチアゼム及び代謝物の血漿濃度をHPLC分析によって決定した。生ずる血漿ジルチアゼム濃度 - 時間データについて、モデル依存性ファーマコカイネティクスデータ分析を行なった。第19回目、第20回目、及び第21回目投与後の経口溶液の血漿濃度 / 時間データを表IXに示す。第6回目投与後の上記の1日1回カプセル処方剤についての血漿濃度 / 時間データを表IIに示す。挙げられたデータは、患者22名の平均値である。図1は処置の第7日に24時間にわたる上記の経口溶液と1日1回カプセル処方剤のジルチアゼム血漿濃度 - 時間プロフィールをプロットしたものである。

## 【0064】

10

20

30

40

表IX

平均血漿濃度

経口溶液(ng·ml)

時間

第19回目投与

|     |      |
|-----|------|
| 0   | 20.1 |
| 0.5 | 50.1 |
| 1   | 71.3 |
| 1.5 | 71.7 |
| 2   | 67.1 |
| 4   | 42.7 |
| 6   | 36.1 |
| 8   | 19.3 |

第20回目投与

|     |      |
|-----|------|
| 0.5 | 27.1 |
| 1   | 44.6 |
| 1.5 | 49.5 |
| 2   | 52.0 |
| 4   | 41.7 |
| 6   | 26.6 |
| 8   | 19.1 |

第21回目投与

|     |      |
|-----|------|
| 0.5 | 29.2 |
| 1   | 49.3 |
| 1.5 | 50.6 |
| 2   | 50.6 |
| 4   | 35.5 |
| 6   | 26.5 |
| 8   | 19.6 |
| 10  | 16.5 |
| 12  | 12.6 |
| 14  | 9.4  |

表X  
平均血漿濃度

| 時間            |      |    |
|---------------|------|----|
| (本発明)         |      |    |
| <b>第7回目投与</b> |      |    |
| 0             | 26.6 |    |
| 2             | 24.9 | 10 |
| 4             | 29.6 |    |
| 6             | 56.8 |    |
| 8             | 50.2 |    |
| 10            | 43.4 |    |
| 12            | 39.1 |    |
| 14            | 40.4 |    |
| 16            | 39.1 | 20 |
| 18            | 33.4 |    |
| 20            | 27.5 |    |
| 22            | 24.2 |    |
| 24            | 22.4 |    |
| 26            | 20.1 |    |
| 28            | 17.7 |    |
| 30            | 15.2 | 30 |

## 【0066】

以下のファーマコカイネティックスパラメータの平均値は、血漿濃度 / 時間プロフィールから決定された。AUC - 曲線下の区域 (area under the curve)、C<sub>max</sub> - 最高血漿濃度、谷 - 最低血漿濃度、比 - C<sub>max</sub>とC<sub>min</sub>との比、T<sub>max</sub> - 最高濃度までの時間、及びF - 経口溶液標準と比較した相対的生物利用率。上記の経口溶液と1日1回ジルチアゼムカプセルの平均値は表XIに記載されている。

## 【0067】

表XI

## ファーマコカイネテ

## イックスパラメータ

|                  | <u>経口溶液</u>      | <u>1日1回カプセル</u>  |
|------------------|------------------|------------------|
| AUC              | 910.3 ng/ml x hr | 849.1 ng/ml x hr |
| C <sub>max</sub> | 78.6 ng/ml       | 54.4 ng/ml       |
| 谷                | 19.8 ng/ml       | 24.7 ng/ml       |
| 比                | 4.7              | 2.9              |
| T <sub>max</sub> | 1.3時間            | 7.3              |
| F                | 1.0              | 0.93             |

## 【0068】

急速放出ビーズと遅延放出ビーズとの配合物を含有する本発明の上記の処方剤は、許容できる生物利用率、許容できる最低濃度、及び許容できる最高対最低濃度比に基づいて、1日1回処方剤であると考える。1日1回投与されるこの処方剤の相対的生物利用率は、1日3回投与される40mg溶液に比べると、93.3%であった。定常状態の谷平均値は、標準溶液の19.8 ng/mlに比べて、1日1回処方剤では24.7 ng/mlであった。1日1回処方剤に対する平均 ( $C_{max} / C_{min}$ ) の比は、標準処置の4.7に比べ、2.9であり、良好な持続放出プロフィールを示す。平均最高血漿濃度は、標準溶液の78.6 ng/mlに対し、1日1回の本願処方剤では54.5 ng/mlであった。

## 【0069】

上の表で、谷値が試験日の6、7、8日に対する平均谷水準であることに注意されたい。比 ( $C_{max} / C_{min}$ ) は、個々の患者内で決定され、Fは設計に合う患者に基づいている。図3は、表XIとXIIに含まれるデータをグラフ表示したものである。

## 【0070】

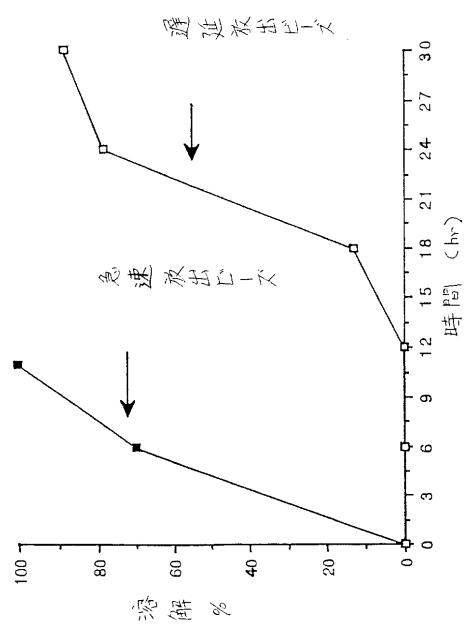
## 【図面の簡単な説明】

図1は、本発明に含まれる好ましい処方剤の急速放出ビーズと遅延放出ビーズの典型的な個々の生体外溶解プロフィールを示すグラフである。

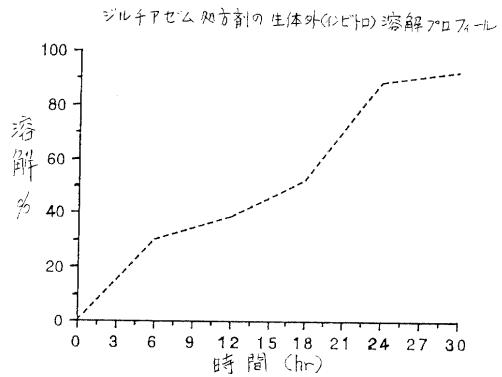
図2は、急速放出ビーズと遅延放出ビーズの配合物を含有する本発明の処方剤の典型的な生体外溶解プロフィールを示すグラフである。

図3は、表XIとXIIに含まれるデータを表示したグラフである。

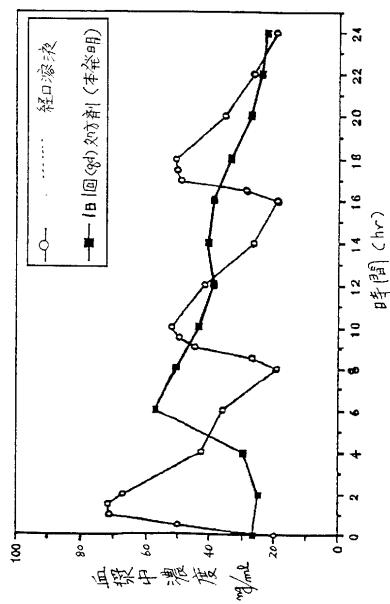
【図1】



【図2】



【図3】



---

フロントページの続き

(72)発明者 デニス エル . ヘンドリックソン  
アメリカ合衆国 66213 カンザス州 オ - バ - ランド パ - ク ペリ - 12005

(72)発明者 ダン シ - . ディミット  
アメリカ合衆国 64012 ミズリ - 州 ベルトン イ - スト 203ア - ルディ - ストリ -  
ト 5500

(72)発明者 マ - ク エス . ウィリアムズ  
アメリカ合衆国 64138 ミズリ - 州 カンザスシティ - イ - スト 89ス ストリ - ト  
9204

(72)発明者 ポ - ル エフ . スクルテティ -  
アメリカ合衆国 66209 カンザス州 リ - ウッドウェスト 130ス テラス 4444

(72)発明者 マイケル ジェイ . バリテゾ - ル  
アメリカ合衆国 64064 ミズリ - 州 リ - ス サミット ロング リッジ ロ - ド 121  
5

合議体

審判長 森田 ひとみ

審判官 吉住 和之

審判官 谷口 博

(56)参考文献 特開平1 - 132521 (JP, A)  
特開平1 - 216934 (JP, A)  
国際公開第91 / 01722 (WO, A1)  
特開平2 - 202 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31/55, A61K9/50, A61K47/32