

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-529902

(P2004-529902A)

(43) 公表日 平成16年9月30日(2004.9.30)

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/573

A 6 1 K 31/573

4 C O 7 6

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/20

4 C O 8 6

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/04

A 6 1 K 47/04

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/12

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 158 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-570993 (P2002-570993)

(86) (22) 出願日 平成14年3月13日 (2002.3.13)

(85) 翻訳文提出日 平成15年9月10日 (2003.9.10)

(86) 国際出願番号 PCT/US2002/007935

(87) 国際公開番号 W02002/072033

(87) 国際公開日 平成14年9月19日 (2002.9.19)

(31) 優先権主張番号 60/275,382

(32) 優先日 平成13年3月13日 (2001.3.13)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500175152

ペンウェスト ファーマシューティカルズ
カンパニーアメリカ合衆国 1 2 5 6 3 - 9 9 7 0
ニューヨーク州, パターソン, ルート 2
2 2 9 8 1

(74) 代理人 100091096

弁理士 平木 祐輔

(74) 代理人 100096183

弁理士 石井 貞次

(74) 代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(74) 代理人 100112346

弁理士 内藤 由美

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 グルココルチコステロイドを含有する時間治療 (chronotherapeutic) 投与形態

(57) 【要約】

活性物質 (例えば薬剤) を含有するコア、およびコア表面上に適用される天然または合成ガムを含有する遅延放出圧縮コーティングを含有する時間治療用医薬製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療的有効量のグルココルチコステロイド薬剤を含有するコア、及び該コア上に圧縮コーティングされる遅延放出剤を含有する遅延放出経口固形投与形態であって、該遅延放出剤が 1 つ以上の天然または合成ガムを含有し、該圧縮コーティングによって、該投与形態からの該薬剤の放出を、投与形態を水溶液に暴露した後約 2 時間から約 18 時間遅延させる、上記投与形態。

【請求項 2】

グルココルチコステロイド薬剤が、プレドニゾロン、プレドニゾン、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロン、製薬上許容されるそれらの塩、及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 記載の遅延放出経口固形投与形態。 10

【請求項 3】

上記グルココルチコステロイド薬剤がプレドニゾロンである、請求項 1 記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 4】

上記 1 つ以上の天然または合成ガムが、上記コア上に圧縮コーティングされる前に糖で凝集 (agglomerated) されている、請求項 1 記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 5】

上記グルココルチコステロイドの放出を、投与形態を水溶液に暴露した後少なくとも約 4 時間まで遅延させる、請求項 1 記載の遅延放出経口固形投与形態。 20

【請求項 6】

上記ガムがキサンタンガムとローカストビーンガムの混合物を含有する、請求項 1 記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 7】

上記遅延放出剤が、硫酸カルシウム、塩化ナトリウム、硫酸カリウム、炭酸ナトリウム、塩化リチウム、リン酸三カリウム、ホウ酸ナトリウム、臭化カリウム、フッ化カリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸カルシウム、硫酸マグネシウム、フッ化ナトリウム、及びこれらの混合物からなる群から選択されるイオン化可能なゲル強度増強剤を更に含有する、請求項 1 記載の遅延放出経口固形投与形態。 30

【請求項 8】

上記イオン化可能なゲル強度増強剤が硫酸カルシウムである、請求項 7 記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 9】

上記遅延放出剤が、陰イオン界面活性剤、陽イオン界面活性剤、両性（両親媒性／両親性 (amphophilic)）界面活性剤、及び非イオン性界面活性剤からなる群から選択される界面活性剤を更に含有する、請求項 1 記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 10】

上記遅延放出剤が、疎水性物質を更に含有する、請求項 1 記載の遅延放出経口固形投与形態。 40

【請求項 11】

上記疎水性物質が、環境液体に暴露した際にゲル化剤の水和を遅延させるのに効果的な量で、アルキルセルロース、アクリル酸エステル及びメタクリル酸エステルのコポリマー、ワックス、シェラック、ゼイン、硬化植物油、及びこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 10 記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 12】

上記疎水性物質がエチルセルロースである、請求項 11 記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 13】

上記糖が、スクロース、デキストロース、ラクトース、フルクトース、マンニトール、およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 4 記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 14】

上記コアが、約 5 ～ 約 20 重量 % の崩壊剤を更に含有する、請求項 1 記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 15】

上記崩壊剤が、デンプン、ビーガム (veegum)、クロスポビドン、セルロース、カオリン、微結晶セルロース、架橋ポリビニルピロリドン、及びこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 14 記載の遅延放出経口固形投与形態。

10

【請求項 16】

上記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、架橋カルボキシメチルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、及びこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 14 記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 17】

上記内部コアが、スクロース、デキストロース、ラクトース、微結晶セルロース、フルクトース、キシリトール、ソルビトール、マンニトール、デンプン、及びこれらの混合物からなる群から選択される不活性希釈剤を更に含有する、請求項 1 記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 18】

上記内部コアが即時放出コアである、請求項 1 記載の遅延放出経口固形投与形態。

20

【請求項 19】

上記内部コアが持続放出担体を更に含有する、請求項 1 記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 20】

治療的有効量のグルココルチコステロイド薬剤を含有するコア、及び該コア上に圧縮コーティングされる凝集した遅延放出剤を含有する遅延放出経口固形投与形態であって、該凝集した遅延放出剤はホモ多糖、ヘテロ多糖、及びホモ多糖及びヘテロ多糖の混合物からなる群から選択されるガムと、製薬上許容される添加剤とを含有し、該圧縮コーティングによって、該投与形態からの該薬剤の放出を、投与形態を水溶液に暴露した後、既定の時間遅延させる、上記投与形態。

30

【請求項 21】

上記ヘテロ多糖ガムが遅延放出コーティングの約 20 ～ 約 80 % の量であり、上記ホモ多糖ガムが遅延放出コーティングの約 80 ～ 約 20 % の量である、請求項 1 記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 22】

上記ヘテロ多糖ガムがキサントガムであり、上記ホモ多糖ガムがローカストビーンガムである、請求項 21 記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 23】

上記グルココルチコステロイドがプレドニゾロンである、請求項 20 記載の遅延放出経口固形投与形態。

40

【請求項 24】

上記コアが有効量の崩壊剤を更に含有する、請求項 20 記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 25】

治療的有効量のグルココルチコステロイド薬剤及び有効量の崩壊剤を含有するコア、及び該コア上に圧縮コーティングされる凝集した遅延放出剤を含有する遅延放出経口固形投与形態であって、該遅延放出剤が本質的に 1 つ以上の天然または合成の製薬上許容されるガムからなり、該圧縮コーティングによって、該投与形態からの該薬剤の放出を、投与形態を水溶液に暴露した後、既定の時間遅延させる、上記投与形態。

50

【請求項 26】

上記コアが約 5 ～ 約 20 重量 % の崩壊剤を更に含有する、請求項 25 記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 27】

上記崩壊剤が、デンプン、ビーガム、クロスポビドン、セルロース、カオリン、微結晶セルロース、架橋ポリビニルピロリドン、及びこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 26 記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 28】

上記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、架橋カルボキシメチルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、及びこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 27 記載の遅延放出経口固形投与形態。 10

【請求項 29】

上記グルココルチコステロイドの放出を、投与形態を水溶液に暴露した後少なくとも約 4 時間まで遅延させる、請求項 25 記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 30】

上記ガムがキサンタンガム及びローカストビーンガムの混合物を含有する、請求項 25 記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 31】

治療的有効量のグルココルチコステロイド薬剤及び崩壊剤を含有するコア、及び該コア上に圧縮コーティングされる遅延放出剤を含有する遅延放出経口固形投与形態であって、該遅延放出剤が 1 つ以上の天然または合成ガムを含有し、該圧縮コーティングによって、該投与形態からの該薬剤の放出を、投与形態を水溶液に暴露した後、既定時間遅延させるものであり、該崩壊剤が、該既定時間の後 1 時間以内に該薬剤の少なくとも約 50 % が該水溶液中に放出されるのに効果的な量で該コアに含有されている、上記投与形態。 20

【請求項 32】

上記崩壊剤がコアの約 5 ～ 約 20 重量 % で含有される、請求項 31 記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 33】

上記崩壊剤が上記経口固形投与形態の約 0.1 ～ 約 5 重量 % で含有される、請求項 27 記載の遅延放出経口固形投与形態。 30

【請求項 34】

上記崩壊剤が高度崩壊剤である、請求項 32 記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 35】

上記高度崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、架橋カルボキシメチルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、及びこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 34 記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 36】

上記ガムがキサンタンガム及びローカストビーンガムの混合物を含有する、請求項 34 記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 37】

上記キサンタンガム及び上記ローカストビーンガムが、上記コア上に圧縮コーティングされる前に糖で凝集されている、請求項 36 記載の遅延放出経口固形投与形態。 40

【請求項 38】

治療的有効量のグルココルチコステロイド薬剤を含有する錠剤コア、及び該コア上に圧縮コーティングされる遅延放出剤を含有する遅延放出経口固形錠剤であって、該遅延放出剤が 1 つ以上の天然または合成ガムを含有し、該ガムは錠剤の約 6.5 ～ 約 83 重量 % で含有され、該圧縮コーティングによって、該投与形態からの該薬剤の放出を、投与形態を水溶液に暴露した後約 2 時間から約 18 時間遅延させる、上記錠剤。

【請求項 39】

上記錠剤コアが約 5 ～ 約 20 % の高度崩壊剤を更に含有する、請求項 38 記載の遅延放出 50

経口固形投与形態。

【請求項 40】

約0.01mgから約40mgのグルココルチコステロイドを含有するコア、及び該コア上に圧縮コーティングされる遅延放出剤を含有する時間治療用遅延放出経口固形投与形態であって、該遅延放出剤が1つ以上の天然または合成ガムを含有し、該圧縮コーティングが経口固形投与形態の約75～約94重量%で含有され、コアと該圧縮コーティング中のガムの比率が重量比で約1:0.37から約1:5であり、該圧縮コーティングによって、該投与形態からの該グルココルチコステロイドの放出を、投与形態を水溶液に暴露した後約2時間から約18時間までの時間遅延させる、上記投与形態。

【請求項 41】

グルココルチコステロイドの時間治療用経口固形投与形態の調製方法であって、治療的有效量のグルココルチコステロイド、及びコアの約5～約20重量%の崩壊剤を含有するコアを調製し、1つ以上の天然または合成ガムを含有する遅延放出剤の顆粒物を調製し、該顆粒物を該コア上に圧縮コーティングする、ことを含み、該圧縮コーティングによって、該投与形態からの該グルココルチコステロイドの放出が、投与形態が水溶液に暴露した後約2～約18時間遅延する、上記方法。

【請求項 42】

更に、遅延放出剤の上記顆粒物を、1つ以上の天然または合成ガムを少なくとも1種の製薬上許容される添加剤と共に湿潤顆粒化し、得られた顆粒物を乾燥することによって調製し、上記遅延放出剤の凝集粒子を得ることを含む、請求項41記載の方法。

【請求項 43】

上記グルココルチコステロイド、上記崩壊剤、及び製薬上許容される不活性希釈剤を、上記圧縮コーティングステップの前に顆粒化することを更に含む、請求項42記載の方法。

【請求項 44】

上記崩壊剤が該コア中に組み込まれた高度崩壊剤であり、該遅延放出のための時間終了後1時間以内に該グルココルチコステロイドの少なくとも約50%が該水溶液中に放出されるのに効果的な量で該コアに含有される、請求項43記載の方法。

【請求項 45】

投与形態が胃腸液に暴露した後少なくとも約4時間までグルココルチコステロイドの放出を遅延させる、関節炎を時間治療的に治療するための医薬の製造における、請求項1、20、25、31、38、40、または41記載の経口固形投与形態の使用。

【請求項 46】

投与形態の経口投与後、グルココルチコステロイドが約4～約12時間の間、投与形態から放出されない、請求項45記載の遅延放出経口固形投与形態。

【請求項 47】

投与形態の経口投与後、遅延時間が終了後、少なくとも約4時間かけてグルココルチコステロイドが放出される、請求項45記載の遅延放出経口固形投与形態。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は治療的有效量の薬剤を含有する時間治療（chronotherapeutic）投与形態に関する。本発明は更に同製剤の調製法および同製剤を利用する治療法に関する。

【背景技術】

【0002】

医療による生体リズム（時間生物学）の調整は時間治療と呼ばれる。時間治療は投薬のタイミング、そして場合によってはその量の決定において個人の生体リズムを考慮に入れて、薬剤の所望の効果を最適化し、望ましくない効果を最小限にする。この新しい、絶えず発展し続けている分野の専門家によれば、投薬レベルと疾病活性の生体リズムに同時性を持たせることは、一般的な心血管症状、例えば高血圧、高コレステロール、アンギナ、卒

10

20

30

40

50

中、および虚血性心疾患の管理においてますます多くの役割を果たしている。例えばヒトにおいて、午前1時には術後の死亡が最も起こりやすく；午前2時には消化性潰瘍が再発し；午前3時には血圧が最低となり；午前4時には喘息が最悪の状態となる。枯草熱は起床時に最も苦痛が激しく、血圧が日中に適合するように上昇する朝の時間帯に心臓発作または卒中が最も起こりやすい。リウマチ性関節炎は日中は改善するが、骨関節炎は悪化する。アルコールはカクテル・アワーである午後5時頃、身体への毒性が最も低い。

【0003】

時間治療の最初の適用は1960年代であるが、これは合成コルチコステロイド錠剤（Medrol, Upjohn）であった。臨床医による発見によれば、薬剤を朝使用するとより効果的であり、副作用がより少ない。時間治療を使用する市販品の別の例は気管支拡張剤、Uniphyll（登録商標）であり、これはPurdue Frederickが製造する長期作用型テオフィリン製剤である（1989年にFDA認可）。1日1回、夕食時に摂取して夜間の喘息症状を制御する。Uniphyllによって、困難な午前の時間の間に血中テオフィリンレベルがそのピークに達し、肺機能を向上する。

【0004】

また経口制御放出運搬系は十二指腸、空腸、および回腸を含む全小腸管を通過することができるため、そのような部位特異的運搬が必要とされる場合、活性成分を直接結腸で放出することができる。これを行う一つの方法は活性医薬製剤コアの周りにコーティングを施与し、これによって製剤が胃管を通過する際に無傷であるようにすることによる。胃管の高酸性度と胃管中のタンパク分解酵素および他の酵素の存在によって高度の消化環境が生じており、これによって何らかのタイプの胃に耐性のある防御を有さない医薬製剤は容易に分解される。この分解は一般に活性物質の持続放出に対して不利益な影響を有する。それらのコーティングを施与した医薬製剤は、錠剤のコア内に含まれる活性物質の放出速度を遅延するのに加え、活性成分の放出を所望の期間遅らせて活性物質コアの溶解を遅延することもできる。遅延放出のためのコーティングを施与した医薬運搬系の例は米国特許第4,863,742号（Panozら）および5,891,474号（Busettiら）、並びにEP366 621、EP572 942、およびEP629 398に見られる。それらの文献のそれぞれに記載されている遅延放出錠剤では治療活性物質コアを少なくとも一層、場合によっては数層のコーティングで被覆するが、コーティングの層は、錠剤コア内の活性物質の患者の系への一定時間後の放出に直接影響を与える。

【0005】

当業者に考慮されるように、薬剤の運搬に適合できる経口制御放出運搬系を提供して放出速度および血漿中の薬剤プロファイルを生理学的小および時間治療的必要を満たすようにすることができるのが望ましい。

【発明の開示】

【0006】

発明の目的および概要

本発明の目的は、患者による経口摂取後、既定の時間に患者の体内にステロイド剤を放出する経口医薬投与形態を提供することである。

【0007】

本発明の更なる目的は経口医薬投与形態を提供することであり、同投与形態は経口摂取後、既定の時間に患者の胃腸管にステロイド剤を遅延放出させる。

【0008】

本発明のある実施形態の更なる目的はステロイド剤を含むコアを有する経口医薬投与形態を提供することであり、同コアはコーティングで圧縮コーティングされ、これによって投与形態を患者に経口投与した後に投与形態から薬剤が遅延放出される。

【0009】

本発明のある実施形態の更なる目的は薬剤を含むコアを有する経口医薬投与形態を提供することであり、同コアはコーティングで圧縮コーティングされ、これによって投与形態を患者に経口投与した際にステロイド剤が遅延放出される。

【0010】

本発明のある実施形態の更なる目的は、一般に概日リズムに対応して早朝により強く症状が現れる関節炎への時間特異的投与を可能とする投与形態を提供することである。

【0011】

本発明のある実施形態の更なる目的は投与形態を提供することであり、これにより投与形態からステロイド剤が遅延放出され、次いで、その後同投与形態が胃腸管を通過する際に薬剤が持続放出される。

【0012】

本発明のある実施形態の更なる目的は圧縮コーティングされた投与形態を提供することであり、同投与形態は圧縮コーティングされたコアを更にコーティングするグルコステロイド剤の即時放出層を有し、これによって同投与形態からグルココルチコステロイド剤が遅延放出され；同コアは必要により、その後同投与形態が胃腸管を通過する際にグルココルチコステロイド剤を持続放出する。 10

【0013】

本発明のある実施形態の更なる目的は、（例えば結腸への）ステロイド剤を部位特異的に運搬する経口投与形態を提供することである。

【0014】

本発明のある実施形態の更なる目的は、ステロイド剤を計画（programmed）放出させる経口投与形態を開発することである。

【0015】

本発明のある実施形態の更なる目的は、ステロイド剤を拍動的に（pulsatile）放出させる経口投与形態を開発することである。 20

【0016】

上記の本発明の目的に従って、本発明は一部には治療的有効量のステロイド剤を含有するコアおよび同コアに適用される圧縮コーティング剤を含む経口投与形態に関し、同圧縮コーティングはその表面上を圧縮コーティングする1つ以上の天然または合成ガムを含む遅延放出剤を含有し、これによって同投与形態の哺乳動物（例えばヒト患者）への経口投与後に、投与形態からの薬剤の放出が所望の時間遅延される。

【0017】

ある好ましい実施形態では、圧縮コーティングはキサントガム、ローカストビーンガム、および製薬上許容される糖質、例えば単糖、二糖、多価アルコール、またはそれらのいずれかを組み合わせたものの混合物（例えばマトリクス）を含有する。ある好ましい実施形態では、コアは薬剤を1つ以上の製薬上許容される添加剤と共に含有する即時放出コアである。 30

【0018】

更に本発明は一部には、治療的有効量のグルココルチコステロイド剤を含有するコアおよび該コア上に圧縮コーティングされる遅延放出剤を含む遅延放出経口固形投与形態に関し、同遅延放出剤は1つ以上の天然または合成ガムを含有し、同圧縮コーティングは該投与形態からの該薬剤の放出を、同投与形態の水溶液への暴露後約2時間から約18時間の間遅延させる。 40

【0019】

更に本発明は一部には、治療的有効量のグルココルチコステロイド剤を含有するコアおよび同コア上に圧縮コーティングされる凝集させた（agglomerated）遅延放出剤を含む遅延放出経口固形投与形態に関し、同塊状遅延放出剤は例えばホモ多糖、ヘテロ多糖、およびホモ多糖とヘテロ多糖との混合物から選択されるガムを製薬上許容される添加剤と共に含有し、同圧縮コーティングは同投与形態からの該薬剤の放出を、同投与形態の水溶液への暴露後、既定の時間遅延させる。

【0020】

更に本発明は一部には、治療的有効量のグルココルチコステロイドおよび崩壊剤を含有するコア、および同コア上に圧縮コーティングされる遅延放出剤を含む遅延放出経口固形投 50

与形態に関し、該遅延放出剤は1つ以上の天然または合成ガムを含有し、該圧縮コーティングは同投与形態からの同薬剤の放出を、同投与形態の水溶液への暴露後、既定の時間遅延させ、同崩壊剤は有効量でコアに含有され、これによって該既定時間後1時間以内に少なくとも約50%の同薬剤が該水溶液中に放出される。

【0021】

更に本発明は一部には、治療的有效量のグルココルチコステロイド剤を含有する錠剤コアおよび同コア上に圧縮コーティングされる遅延放出剤を含む遅延放出経口固形錠剤に関し、同遅延放出剤は1つ以上の天然または合成ガムを含有し、同ガムは錠剤の約6.5重量%から約83重量%含有され、該圧縮コーティングは同投与形態からの該薬剤の放出を、同投与形態の水溶液への暴露後、約2時間から約18時間遅延させる。

10

【0022】

更に本発明は、約0.01mgから約40mgのグルココルチコステロイドを含有するコアおよび同コア上に圧縮コーティングされる遅延放出剤を含む時間治療遅延放出経口固形投与形態に関し、同遅延放出剤は1つ以上の天然または合成ガムを含有し、同圧縮コーティングは同経口固形投与形態の約75から約94重量%含有され、同コアと同圧縮コーティング中のガムの比率は約1:0.37から約1:5(重量比)であり、同圧縮コーティングは同投与形態からの該グルココルチコステロイドの放出を、同投与形態の水溶液への暴露後約2時間から約18時間遅延させる。

【0023】

更に本発明は一部には、グルココルチコステロイドの時間治療経口固形投与形態の調製法に関し、同方法は治療的有效量のグルココルチコステロイドおよびコアの約5から約20重量%の崩壊剤を含有するコアの調製、1つ以上の天然または合成ガムを含有する遅延放出剤の顆粒の調製、該コアへの同顆粒の圧縮コーティングを含み、同圧縮コーティングは該グルココルチコステロイドの放出を、同投与形態の水溶液への暴露後約2時間から約18時間まで遅延させる。ある好ましい実施形態では、方法は1つ以上の天然または合成ガムを少なくとも1つの製薬上許容される添加剤と共に湿式造粒法によって顆粒化することによって遅延放出剤の顆粒を調製し、得られる顆粒を乾燥して遅延放出剤の塊状粒子を得ることを更に含む。ある実施形態では、方法は圧縮コーティング段階に先だってグルココルチコステロイド、崩壊剤、および製薬上許容される不活性希釈剤を顆粒化することを更に含む。

20

30

【0024】

ある好ましい実施形態では、遅延放出時間が終了して1時間以内に少なくとも約50%のグルココルチコステロイドを水溶液中に放出させるのに有効な量でコアに混合される高度崩壊剤(superintegrant)である。

【0025】

ある実施形態では、経口投与形態は(例えばヒト被験体または患者への)経口投与後約2から約18時間の遅延時間を与える(薬剤の放出を遅延する)。

【0026】

ある好ましい実施形態では、経口投与形態は、圧縮コーティングによって提供される遅延時間の終了後、同コア中に含有される薬剤の少なくとも約50%を約1時間以内に、好ましくは同コア中に含有される薬剤の少なくとも約80%を約1または2時間以内に放出する。

40

【0027】

ある実施形態では、経口投与形態は(例えばヒト患者への)経口投与後、約5時間から約8時間の遅延時間を与え、約8時間から約12時間で完全に放出する。

【0028】

ある好ましい実施形態では、経口投与形態は、同投与形態の経口投与後約6時間から約7時間の遅延時間を与え、約8時間から約9時間で完全に放出する。

【0029】

他の好ましい実施形態では、経口投与形態は経口投与後約6時間から約7時間の遅延時間

50

を与え、続いて約 7 時間から約 8 時間で同薬剤を完全に放出する。

【0030】

更に別の実施形態では、製剤は経口投与後約 9 時間から約 12 時間の遅延時間を与え、約 11 時間から約 13 時間で完全に放出し、好ましくは同投与形態の経口投与後約 10 時間から約 11 時間の遅延時間を与え、続いて約 11 時間から約 12 時間で完全に放出する。

【0031】

更に別の実施形態では、製剤は（例えば約 3 - 12 時間の）遅延時間を与え、24 時間後に同投与形態から同薬剤を完全に放出する。

【0032】

本発明の目的において“遅延放出”とは、薬剤の放出が遅延され、同薬剤が一定時間後まで製剤から実質的に放出されず、例えばそれによって患者による錠剤の摂取に際して直ちにではなく、特定の時間後（例えば 4 時間から 9 時間の遅延）になって初めて患者の血流中に同薬剤が放出されることを意味する。本発明の目的では、遅延放出は“一定時間遅延”もしくは遅延時間後の薬剤の放出、またはプログラム放出と同義である。

10

【0033】

本発明の目的において“持続放出”とは、一度薬剤が製剤から放出されると制御された速度で放出され、それによって医薬品の治療的に有益な血中レベル（しかし毒性レベル未満）が薬剤放出の開始から長時間にわたって保持され、例えば遅延時間以後の薬剤放出時点から一定時間（例えば約 4 時間から約 24 時間）にわたって放出を進行させることを意味する。

20

【0034】

本発明の目的において“環境液体（environmental fluid）”とは、例えば水溶液（例えば *in vitro* の溶解槽（dissolution bath））または胃腸液を含むことを意図する。

【0035】

ここで使用する米国薬局方器具 III 型という用語は、例えば米国薬局方 XXV（2002）に記載される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0036】

発明の詳細な説明

本発明を利用してステロイド（例えばグルココルチコステロイド）の時間遅延放出を実施してもよく、また、ある実施形態では 1 つ以上のグルココルチコステロイドの制御放出医薬製剤を提供してもよく、同グルココルチコステロイドは必要に応じて既定の時間にわたって運搬される。本発明の製剤は薬剤の時間遅延放出を提供し、必要に応じてその種類の薬剤で治療される症状（例えば関節炎）の治療に有用でありうる。例えば本発明の製剤は関節炎（その症状は一般に患者が眠りから覚める朝に、より激しい）のような朝の病状の治療に有用である。これらの症状を治療するために、本発明にかかる時間遅延放出製剤を就寝前に患者に投与し、ほぼ患者の起床時に薬剤の運搬を行うか、または好ましくは同薬剤が治療効果が得られる程度まで投与形態からすでに運搬（そして胃腸管から吸収）されていて、それによって朝の病状が軽減されていてよい。

30

【0037】

本発明の製剤は薬剤を含有するコア、および同コアを被覆する圧縮コーティング（これは 1 つ以上の製薬上許容される天然または合成ガムを含有する）を含有する。ある特定の好ましい実施形態では、圧縮コーティングはヘテロ多糖ガム（例えばキサンタンガム）およびホモ多糖ガム（例えばローカストビーンガム）を組み合わせたものを、製薬上許容される糖（例えばラクトース、デキストロース、マンニトールなど）と共に含有する。ある好ましい実施形態では、ガムを必要に応じた糖と共に湿式造粒法によって顆粒化し、例えばキサンタンガム、ローカストビーンガム、およびデキストロースの混合物を含む塊状粒子を形成する。

40

【0038】

本発明の圧縮コーティングの目的は活性物質の放出を既定の時間（当該分野ではこれを“

50

遅延時間”と呼ぶ)遅延させることである。ある実施形態では、活性物質の放出は投与形態の投与後約2時間から約12時間遅延される、またはその遅延時間を有する。

【0039】

活性物質を含有するコアは活性物質を即時放出または持続放出のいずれをするようにも調製できる。活性物質の即時放出および持続放出のための製剤はいずれも当業者に周知である。

【0040】

本発明では、薬剤を含有するコアを即時放出として調製する場合、当業者に周知の好適な錠剤製造法のいずれによっても調製できる。例えば薬剤を添加剤と混合し、慣例的な錠剤プレスまたは慣例的な湿式造粒法を使用して錠剤コアとしてもよい。本発明のある好ましい実施形態によれば、コアの成分をV-混合機で乾式混合し、回転式錠剤プレスで圧縮して錠剤コアとする。あるいはまた、ある実施形態では、コアの成分を湿式造粒法により顆粒化、乾燥し、その後圧縮して錠剤コアとすることができる。好ましくは、コアは更なる加工の際(例えばコーティング加工の際)に欠けたりバラバラにならない程度の硬度まで圧縮すべきである。ある実施形態では、コアを重量50mg、硬度2から8、好ましくは4から8、最も好ましくは4-5kPまで圧縮できる。更に錠剤コアのサイズは1/8インチから5/8インチ、好ましくは1/8インチから1/2インチ、より好ましくは3/16インチから1/4インチの範囲であるべきである。

【0041】

コアが湿式造粒段階を経ないで製造され、最終混合物を圧縮して錠剤コアとするある実施形態では、コア中の添加剤の全てまたは一部は既製の直接圧縮希釈剤を含有してもよい。それらの既製の直接圧縮希釈剤の例にはEmcocel(登録商標)(微結晶セルロース、米国国民医薬品集(N.F.))、Emdex(登録商標)(デキストレート(dextrates)(米国国民医薬品集))、およびTab-Fine(登録商標)(スクロース、フルクトース、およびデキストロースを含む多くの直接圧縮糖)があり、これらは全てPenwest Pharmaceuticals社(Patterson, New York)から販売されている。他の直接圧縮希釈剤には以下がある:無水ラクトース(ラクトース(米国国民医薬品集))、無水直接錠剤(direct tableting))(Sheffield Chemical, Union N.J. 07083);Elcems(登録商標)G-250(粉末セルロース(米国国民医薬品集)(Degussa, D-600 Frankfurt (Main) Germany);Fast-Flo Lactose(登録商標)(ラクトース(米国国民医薬品集)、噴霧乾燥物)(Foremost Whey Products, Banaboo, WI 53913);Maltrin(登録商標)(塊状マルトデキストリン)(Grain Processing社, Muscatine, IA 52761);Neosorb 60(登録商標)(ソルビトール(米国国民医薬品集)、直接圧縮物)(Roquet社, 645 5th Ave. New York, N.Y. 10022);Nu-Tab(登録商標)(圧縮性糖(米国国民医薬品集))(Ingredient Technology社, Pensauken, N.J. 08110);Polyplasdone XL(登録商標)(クロスポビドン(Crospovidone)(米国国民医薬品集)、架橋ポリビニルピロリドン)(GAF社, New York, N.Y. 10020);Primojel(登録商標)(デンプングルコール酸ナトリウム(米国国民医薬品集)、カルボキシメチルデンプン)(Generichem社, Little Falls, N.J. 07424);Solka Floc(登録商標)(綿状セルロース)(Penwest Pharmaceuticals社, Patterson N.Y. 10512);Spray-dried lactose(登録商標)(ラクトース(米国国民医薬品集)、噴霧乾燥物)(Foremost Whey Products, Banaboo, WI 53913、およびDMV社, Vehgel, Holland);およびSta-Rx 1500(登録商標)(Starch 1500)(α化デンプン(米国国民医薬品集)、圧縮性)(Colorcon社, West Point, PA 19486)。本発明のある実施形態では、本発明のコアに使用される直接圧縮可能な不活性希釈剤は米国特許第5,585,115号(1996年12月17日発行、“改善された圧縮性を有する医薬添加剤(Pharmaceutical Excipient Having Improved Compressibility)”)に開示される増強(augmented)微結晶セルロースであり、同特許は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。そこに記載される増強微結晶セルロースはProsolv(登録商標)の商品名でPenwest Pharmaceuticals社から販売されている。PROSOLV SMCC 50はケイ化微結晶である。この特定のグレードは、粒子サイズの中央値(ふるい分析による)が約50μmである。PROSOLV SMCC 90はケイ化微結晶セルロースである。こ

10

20

30

40

50

のグレードは、粒子サイズの中央値（ふるい分析による）が約90 μ mである。

【0042】

あるいはまた、ある実施形態では、薬剤を含有するコアを薬剤の持続放出のための持続放出コアとして調製することができる。薬剤を含有するコアを持続放出として調製する場合、当該分野で知られる多くの方法で同コアを調製することができる。例えば、薬剤を持続放出マトリクスに混合し、その後圧縮してコアとするか、または持続放出剤を即時放出コア上にコーティングして薬剤を持続放出させるか、または圧縮した持続放出マトリクスおよびコア上の持続放出コーティングを併用することができる。更に、活性物質を含有する球状物質、または持続放出コーティングを有し、薬剤を含有する多微粒子（multiparticles）を必要に応じた結合剤および他の添加剤と共に圧縮して持続放出コアとしてもよい。

10

【0043】

本発明のコアが持続放出マトリクスを含有する場合、同マトリクス製剤は一般に当該分野で周知の標準的な方法を使用して調製される。一般に、それらは持続放出剤、希釈剤、活性物質、および必要に応じた他の添加剤を乾式混合し、その後好適な顆粒が得られるまで混合物を顆粒化して調製する。顆粒化は当該分野で周知の方法によって行う。一般に湿式造粒法では、湿性顆粒をfluid bed dryerで乾燥し、ふるいにかけて、粉碎して好適なサイズとする。潤滑剤を乾燥した顆粒と混合して最終的なコア製剤を得る。

【0044】

出願人の米国特許第4,994,276号；5,128,143号；5,135,757号；5,455,046号；5,512,297号；5,554,387号；5,667,801号；5,846,563号；5,773,025号；6,048,548号；5,662,933号；5,958,456号；5,472,711号；5,670,168号；6,039,980号（これらは全て参照により本明細書に組み込まれる）で出願人が報告したように、相乗作用性ヘテロ分散多糖（例えばキサンタンガムのようなヘテロ多糖）のようなゲル化剤を（好ましくは同ヘテロ多糖と架橋を形成できる多糖ガム（例えばローカストビーンガム）と共に）含有する制御放出添加剤は、薬剤および潤滑剤粉末の添加後の直接圧縮、慣例的な湿式造粒法、またはその2つの併用で経口固形投与形態に加工することができる。これらの系（制御放出添加剤）はTIMEX（登録商標）の商品名で本発明の譲渡人であるPenwest Pharmaceuticals社（Patterson, N.Y.）から販売されている。

20

【0045】

本発明の、コアが活性物質を持続放出する実施形態では、同コアは出願人の上記の特許に開示されるような持続放出マトリクスを含有する。例えば本発明のある実施形態では、活性物質に加え、コアは、ヘテロ多糖ガムおよび環境液体に暴露した時に該ヘテロ多糖と架橋構造を形成できるホモ多糖ガムを含むゲル化剤を含む持続放出添加剤、および不活性な医薬希釈剤を含有する。好ましくはヘテロ多糖ガムとホモ多糖ガムの比率は約1：3から約3：1であり、活性物質とゲル化剤の比率は好ましくは約1：3から約1：8である。得られるコアは、好ましくは少なくとも約4時間、そしてある好ましい実施形態では約24時間の間、治療的に有効な血中レベルの活性物質を提供する。ある好ましい実施形態では、持続放出添加剤は以下に記載するような有効量の製薬上許容されるイオン化可能なゲル強度増強剤を更に含有し、コアが環境液体に暴露されると、活性物質が持続放出される。（必要に応じたイオン化可能なゲル強度増強剤を含有する、またはしない）持続放出添加剤を、親水性マトリクスを分解することなくガムの水和を遅延する疎水性物質の導入によって更に修飾してもよい。更にある態様では、コア中に製薬上許容される界面活性剤または湿潤剤を含有させることによって活性物質の2相または多相放出プロファイルを提供するように持続放出添加剤を修飾することができる。あるいはまた、持続放出添加剤は上記のガムの1つだけを含む。更に別の態様では、持続放出添加剤は別の製薬上許容されるガムを含む。

30

40

【0046】

上記に加え、他の持続放出物質を本発明の製剤の持続放出マトリクスコアに使用してもよい。本発明にかかる持続放出マトリクスに含有させてもよい好適な持続放出物質の非制限

50

的なリストには親水性および／または疎水性物質（例えば持続放出ポリマーガム、アクリル樹脂、タンパク質誘導物質、ワックス、シェラック）、およびオイル（例えば硬化ヒマシ油、硬化植物油）がある。好ましい持続放出ポリマーにはアルキルセルロース、例えばエチルセルロース、アクリル酸およびメタクリル酸ポリマーおよびコポリマー；およびセルロースエーテル、特にヒドロキシアルキルセルロース（特にヒドロキシプロピルメチルセルロース）およびカルボキシアルキルセルロースがある。好ましいワックスには例えば天然および合成ワックス、脂肪酸、脂肪族アルコール、およびそれらの混合物（例えば蜜蝋、カルナウバ蝋、ステアリン酸、およびステアリルアルコール）がある。ある実施形態では、コアのマトリクスに上記の持続放出剤のいずれかの混合物を使用する。しかしながら、活性物質を持続放出させる能力のある製薬上許容される疎水性または親水性持続放出物質のいずれを本発明に従って使用してもよい。

10

【0047】

あるいはまた、本発明のある実施形態では、十分量の疎水性コーティングを有する（上記のような）即時放出コアを使用して活性物質を即時放出コアから持続放出させることによって、活性物質の持続放出をさせるようにコアを調製してもよい。疎水性コーティングは当業者に周知の方法および技術を使用してコアに適用してもよい。好適なコーティング装置の例にはfluid bed coaters、pan coatersなどがある。それらの疎水性コーティングに使用してもよい疎水性物質の例には、例えばアルキルセルロース（例えばエチルセルロース）、アクリル酸およびメタクリル酸エステルのコポリマー、ワックス、シェラック、ゼイン、硬化植物油、それらの混合物などがある。

20

【0048】

更に持続放出マトリクスおよび持続放出コーティングを併用して、活性物質の持続放出のためにコアを調製してもよい。また持続放出コア（例えば持続放出マトリクス、持続放出コーティング、またはその組み合わせ）および即時放出コアは好適な量の更なる添加剤、例えば薬学分野で慣例的な潤滑剤、結合剤、顆粒化助剤、希釈剤、着色剤、着香剤、および平滑化剤（glidant）を含有してもよい。

【0049】

コアの調製に使用してもよい製薬上許容される希釈剤および添加剤の特定の例はHandbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986)に記載されており、同文献は参照によりここに組み込まれる。

30

【0050】

ある好ましい実施形態では、経口投与形態は1つ以上の崩壊剤を（好ましくはコアに混合して）含有する。それらの薬剤がコアに含有される場合、（圧縮コーティングによって起こる最初の遅延後の）薬剤の放出速度は即時パルス効果（an immediate pulse effect）である。ある実施形態では、崩壊剤が存在しない場合に制御されたプロフィールを生み出してもよい。好適な崩壊剤は当業者に知られており、それらには例えばデンプングリコール酸ナトリウム（Penwest Pharmaceuticals社からExplotab（登録商標）として販売されている）がある。

【0051】

崩壊の機構は崩壊剤の膨潤、ウィッキング（wicking）、および変形に基づく。圧縮錠剤を水溶液に配すると速やかに水分を吸収し、崩壊剤の膨潤によって速やかに錠剤が崩壊する。治療活性物質を即時放出のために調製するある実施形態で、崩壊剤が錠剤のコアに存在する場合、活性物質の放出速度は即時パルス効果である。治療活性物質を即時放出のために調製するある実施形態で、崩壊剤が存在しない場合、制御されたプロフィールを生み出してもよい。

40

【0052】

本発明に使用するためのそれらの崩壊剤の例には、例えばデンプン、ビーガム（veegum）、クロスボビドン、セルロース、カオリン、微結晶セルロース（例えばAvicel PH101およびPH102）、架橋ポリビニルピロリドン（例えばKollidon CL）、およびそれらの混合物がある。ある好ましい実施形態では、崩壊剤は高度崩壊剤、例えばクロスカルメロースナ

50

トリウム (croscarmellose sodium)、クロスポビドン、架橋カルボキシメチルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、およびそれらの混合物である。高度崩壊剤は通常の崩壊剤より低レベルで導入して水分含量を増加させることができる。本発明に使用するための商標名のついた高度崩壊剤にはAc-Di-Sol (登録商標)、Primojel (登録商標)、Explotab (登録商標)、およびCrospovidone (登録商標) がある。

【0053】

ある実施形態では、本発明のコアは崩壊剤に加えて、または崩壊剤の代わりにウィッキング (wicking) 剤を含む。必要により崩壊剤として既に記載した物質のようなウィッキング剤 (例えば微結晶セルロース) を含有させて水分吸収の速度を速めてもよい。ウィッキング剤として作用するのに好適な他の物質には、それに限定されるわけではないが以下がある：コロイド状二酸化ケイ素、カオリン、二酸化チタン、fumed 二酸化ケイ素、アルミナ、ナイアシンアミド、ラウリル硫酸ナトリウム、低分子量ポリビニルピロリドン、m-ピロール、ベントナイト、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ポリエステル、ポリエチレン、それらの混合物など。

10

【0054】

ある実施形態では、コア中に1つ以上の崩壊剤がコアの約5から約20重量パーセント、好ましくは約6から約10重量パーセント、最も好ましくは約8重量パーセントの量で含有される。錠剤全体の重量 (例えばコアおよび圧縮コーティング) に関しては、コア中に1つ以上の崩壊剤が錠剤 (製剤全体) の約0.1から約5重量パーセント、好ましくは約0.3から約2重量パーセントの量で含有される。

20

【0055】

本発明によれば、活性物質を含有するコアを圧縮コーティングで完全に、または実質的に包囲する。圧縮コーティングは好ましくは医薬的に活性な薬剤の放出を既定の時間遅延し、この時間はコーティングの処方およびコーティング層の厚さに依存する。活性成分の放出に好適な時間は製剤の調製に先立って決定することができ、コーティングの好適な厚さおよび組成を適用し、活性成分の放出前の所望の時間の遅延、および遅延時間に次ぐ活性成分の所望の放出速度となるように製剤を設計できる。

【0056】

好ましくは、圧縮コーティングはゲル化剤として機能する天然または合成ガムを含有し、これによって圧縮コーティングされた錠剤が環境液体 (例えば水または胃腸液) に暴露されるとコアはゲルで包囲され、それによって薬剤は、圧縮コーティングを通して環境液体が拡散し、環境液体に薬剤が溶解し、そして溶解した薬剤が圧縮コーティング錠剤の周囲の液体に溶出した後に放出される。

30

【0057】

ある実施形態では、圧縮コーティングに使用するためのガムには、例えば非制限的に以下がある：ヘテロ多糖、例えばキサンタンガム、ホモ多糖、例えばローカストビーンガム、ガラクトタン、マンナン、植物性ガム、例えばアルギネート、インドガム、ペクチン、寒天、トラガカント、アカシア、カラゲナン、トラガカント、キトサン、寒天、アルギン酸、他の多糖ガム (例えば親水コロイド)、および上記のいずれかの混合物。本発明の圧縮コーティングに有用でありうる特定のガムの更なる例には、限定されるわけではないが以下がある：アセンヤク、salai guggal、indian bodellum、コパイバガム、アギ、cambi gum、Enterolobium cyclocarpum、マスチックガム、ベンゾインガム、サンダラック、gambier gum、butea frondosa (Flame of Forest Gum)、ミルラ、コンニャクマンナン、グアールガム、welan gum、gellan gum、tara gum、ローカストビーンガム、カラゲナンガム、グルコマンナン、ガラクトタンガム、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、キトサン、キサンタンガム、脱アセチル化キサンタンガム、ペクチン、ポリペクチンナトリウム、グルテン、インドガム、タマリンドガム、ghatti gum、Accaroid/Yacca/Red gum、ダンマルガム、ネズノキガム、エステルガム、ipil-ipil seed gum、gum talha (acacia seyal)、および培養植物細胞ガム (以下の種類の植物のものを含む：アカシア、actinidia、aptenia、carbobrotus、chickorium、キュウリ (cucumis)、グリシン、ハイビスカス、hordeu

40

50

m、letuca、トマト (lycopersicon)、リンゴ (malus)、ウマゴヤシ (medicago)、mese mbryanthemum、oryza、panicum、phalaris、phleum、poliathus、ポリカルボフィル、sid a、ナス (solanum)、ジャジクソウ (trifolium)、trigonella、Afzelia africana seed gum、Treculia africana gum、detarium gum、カワラケツメイガム (cassia gum)、car ob gum、Prosopis africana gum、Colocassia esulenta gum、Hakea gibbosa gum、khaya gum、scleroglucan、トウモロコシ、上記のいずれかの混合物など。

【0058】

ある特に好ましい実施形態では、圧縮コーティングはヘテロ多糖（例えばキサンタンガム）、ホモ多糖（例えばローカストビーンガム）、または1つ以上のヘテロ多糖および1つ以上のホモ多糖の混合物を含有する。出願人の米国特許第4,994,276号、5,128,143号、および5,135,757号で持続放出錠剤マトリクスとして既に開示したヘテロ分散 (heterodisperse) 添加剤を本発明の圧縮コーティングに利用してもよい。例えば本発明のある実施形態では、相乗作用を示すヘテロおよびホモ多糖の両方のゲル化剤、例えば2つ以上の多糖ガムの組み合わせで、同ガムのいずれか単独で予期されるものより粘性が高く、水和が早く、得られるゲルがより早く形成され、より固いものを本発明の圧縮コーティングに使用してもよい。

10

【0059】

本発明で使用する“ヘテロ多糖”という用語は2種類以上の糖単位を含有する水溶性多糖と定義し、同ヘテロ多糖は分枝またはらせん構造を有し、優れた吸水 (water-wicking) 性および非常に高い増粘性を有する。

20

【0060】

特に好ましいヘテロ多糖はキサンタンガムであり、これは高分子量 ($> 10^6$) のヘテロ多糖である。他の好ましいヘテロ多糖にはキサンタンガムの誘導体、例えば脱アシル化キサンタンガム、カルボキシメチルエーテル、およびプロピレングリコールエステルがある。

【0061】

本発明に使用されるホモ多糖でヘテロ多糖と架橋構造を形成できるものにはガラクトマンナン、すなわちマンノースおよびガラクトースのみから成る多糖がある。ガラクトマンナンおよびヘテロ多糖間の相互作用の考えられる機構はヘテロ多糖のらせん領域とガラクトマンナンの未置換マンノース領域間の相互作用に関係する。未置換マンノース領域の比率が高いガラクトマンナンほど、ヘテロ多糖との相互作用がより高くなることが明らかになっている。従って、ガラクトースに対するマンノースの比率がより高いローカストビーンガムは、他のガラクトマンナン（例えばグアールガムおよびヒドロキシプロピルグアールガム）に比較して特に好ましい。

30

【0062】

ある好ましい実施形態では、ヘテロ多糖は圧縮コーティングの約1から約50重量パーセント、ホモ多糖物質は圧縮コーティングの約50から約1重量パーセント含有される。ある好ましい実施形態では、ヘテロ多糖とホモ多糖物質の比率は約1:3から3:1、好ましくは約2:3から3:2、または1:1である。

【0063】

ある好ましい実施形態では、圧縮コーティングは約5から約70重量パーセント以上の親水性物質（例えばガム）を含有する。本発明のある好ましい実施形態では、圧縮コーティング中のガムのパーセンテージが高いほど活性物質の放出の遅延または“遅延時間”が長くなる。

40

【0064】

ある実施形態では、圧縮コーティング中のガムのパーセンテージは活性物質の遅延放出に相関するが、これはpHには依存しない。例えばある好ましい実施形態では、圧縮コーティングが約25%未満のガムである（好ましくは約5から約15%のガムを含有する）場合、遅延放出は約25%より高いガム（例えば30、40、または50%のガム）を含有する圧縮コーティングより更にpHに非依存的である。

【0065】

50

ある好ましい実施形態では、圧縮コーティングはまた、製薬上許容される添加剤、例えば糖、例えば単糖、二糖、もしくは多価アルコール、および／または上記のいずれかの混合物、あるいは微結晶セルロースもしくはデンプンを含む。好適なそれらの添加剤の例にはスクロース、デキストロース、ラクトース、フルクトース、キシリトール、ソルビトール、マンニトール、デンプン、それらの混合物などがある。ある実施形態では、可溶性医薬添加剤、例えばラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、またはそれらの混合物が圧縮コーティングに使用される物質に含有されるのが好ましい。ある好ましい実施形態では、ガムを製薬上許容される添加剤と共に湿式造粒法によって顆粒化した後、本発明の内部コアの表面上の圧縮コーティングとして使用する。圧縮コーティングは、例えば約 95 重量%までの製薬上許容される添加剤を含有してもよい。

10

【0066】

ある実施形態では、圧縮コーティングに含有されるガムの量は錠剤全体の約 1 重量パーセントから約 90 重量パーセント、好ましくは約 6.5 重量パーセントから約 83 重量パーセントである。

【0067】

ある実施形態では、湿式造粒段階を使用せずに圧縮（遅延放出）コーティングの成分を乾式混合することができる。湿式造粒段階を行わずに混合物を製造し、最終混合物を成型済みの錠剤コア上に圧縮コーティングする場合、製薬上許容される添加剤の全部または一部に十分な圧縮性をもたせて製薬上許容される製品を提供すべきである。本発明に従って調製される特定の添加剤系の性質および特性は、一部には、（例えばホモ多糖およびヘテロ多糖成分の）ポリマー溶解度、ガラス遷移温度などに関する個々の特性に依存し、同様に溶解液-添加剤相互作用の修飾では別のホモ多糖とヘテロ多糖間、およびホモ多糖およびヘテロ多糖と不活性な糖成分間の相互作用に依存しうる。

20

【0068】

圧縮コーティングがヘテロ多糖、ホモ多糖、またはその両方を含む本発明のある実施形態では、持続放出マトリクスにおけるそれらの物質の使用に関する出願人の過去の特許に記載するような放出修飾物質を圧縮コーティングに使用することもできる。それらの放出修飾物質および既製の添加剤（出願人の米国特許第 5,455,046 号；5,512,297 号；5,554,387 号；5,677,801 号；5,846,563 号；5,773,025 号；6,048,548 号；5,662,933 号；5,958,456 号；5,472,711 号；5,670,168 号；6,039,980 号に開示）を本発明の圧縮コーティングに使用してもよい。

30

【0069】

従って、例えば放出修飾物質はイオン化可能なゲル強度増強剤を含むてもよい。本発明に関連して必要に応じて使用されるイオン化可能なゲル強度増強剤は単価または多価金属カチオンであってもよい。好ましい塩は無機塩であり、それらには種々のアルカリ金属および／またはアルカリ土類金属の硫酸塩、塩化物、ホウ酸塩、臭化物、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩などがある。好適なイオン化可能なゲル強度増強剤の特定の例には以下がある：硫酸カルシウム、塩化ナトリウム、硫酸カリウム、炭酸ナトリウム、塩化リチウム、リン酸三カリウム、ホウ酸ナトリウム、臭化カリウム、フッ化カリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸カルシウム、硫酸マグネシウム、およびフッ化ナトリウム。多価金属カチオンを使用してもよい。しかしながら、好ましいイオン化可能なゲル強度増強剤は二価である。特に好ましい塩は硫酸カルシウムおよび塩化ナトリウムである。本発明のイオン化可能なゲル強度増強剤は、ゲル化剤（例えばヘテロ多糖およびホモ多糖ガム）の架橋形成によって所望の強化されたゲル強度を得るのに有効な量で添加する。別の実施形態では、イオン化可能なゲル強度増強剤は本発明の遅延放出添加剤に、遅延放出添加剤の約 1 から約 20 重量%の量で、そして最終投与形態の 0.5 から約 16 重量%の量で含有される。ある実施形態では、イオン化可能なゲル強度増強剤の含有によって活性物質の放出が遅延されるだけでなく、活性物質の持続放出が提供される。

40

【0070】

50

本発明のある実施形態では、コア上にコーティングされる（遅延放出）圧縮コーティングは約1から約90重量パーセントのゲル化剤（ヘテロ多糖およびホモ多糖ガムを含有）、約0から約20重量パーセントのイオン化可能なゲル強度増強剤、そして約10から約95重量パーセントの製薬上許容される添加剤を含有する。他の実施形態では、圧縮コーティング物質は約5から約75パーセントのゲル化剤（ガム）、約0から約15パーセントのイオン化可能なゲル強度増強剤、そして約30から約95パーセントの製薬上許容される添加剤（例えば不活性な希釈剤）を含有する。更に別の実施形態では、圧縮コーティング物質は約7.5から約50パーセントのゲル化剤、約0から約10パーセントのイオン化可能なゲル強度増強剤、そして約30から約95パーセントの製薬上許容される添加剤を含有する。

10

【0071】

本発明に使用してもよい界面活性剤には一般に製薬上許容される陰イオン界面活性剤、陽イオン界面活性剤、両性（両親媒性／両親性（amphophilic））界面活性剤、および非イオン性界面活性剤がある。好適な製薬上許容されるイオン性界面活性剤には例えば以下がある：一価アルキルカルボキシレート、アシルラクチレート、アルキルエーテルカルボキシレート、N-アシルサルコシネート、多価アルキルカーボネート、N-アシルグルタメート、脂肪酸-ポリペプチド縮合物、硫酸エステル、アルキルスルフェート（ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）を含む）、エトキシ化アルキルスルフェート、エステル結合スルホネート（ドクセートナトリウムまたはコハク酸ジオクチルナトリウム（DSS）を含む）、 α オレフィンスルホネート、およびリン酸化エトキシ化アルコール。

20

【0072】

好適な製薬上許容される陽イオン界面活性剤には例えばモノアルキル4級アンモニウム塩、ジアルキル4級アンモニウム化合物、アミドアミン、およびアミンイミドがある。

【0073】

好適な製薬上許容される両性（両親媒性／両親性（amphophilic））界面活性剤には例えばN-置換アルキルアミド、N-アルキルベタイン、スルホベタイン、およびN-アルキル β -アミノプロピオネート（aminopropionates）がある。

【0074】

本発明に関する使用に好適な他の界面活性剤にはエステルまたはエーテルとしてのポリエチレングルコールがある。例としてポリエトキシ化ヒマシ油、ポリエトキシ化硬化ヒマシ油、ヒマシ油由来のポリエトキシ化脂肪酸、または硬化ヒマシ油由来のポリエトキシ化脂肪酸がある。使用できる市販の界面活性剤はCremophor、Myrj、Polyoxyl 40ステアレート、Emerest 2675、Lipal 395、およびPEG 3350の商標名で知られている。

30

【0075】

溶解速度を変化させる特定の能力のために好適な量で添加してもよい製薬上許容される他の放出修飾物質には例えば以下がある：ステアリン酸、金属ステアリン酸塩、ステアリルアルコール、硬化綿実油、塩化ナトリウム、および以下に記載するある種の崩壊剤。

【0076】

使用するそれらの放出修飾物質の量は必要とされる放出特性および物質の性質に依存する。本発明にかかる遅延放出製剤では、使用する放出修飾物質のレベルは総組成物の約0.1から約25重量%、好ましくは約0.5から約10重量%であってもよい。

40

【0077】

本発明のある別の実施形態では、圧縮コーティングはpH調整剤を含む。pH調整剤は圧縮コーティング中に、最終投与形態の約1重量%から約10重量%含有されてもよい。好ましい実施形態では、pH調整剤はクエン酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、マレイン酸、グルタル酸、または乳酸のような有機酸である。

【0078】

ある好ましい実施形態では、環境水溶液（例えば投与形態を取り巻く水または胃腸液など）が投与形態の圧縮コーティングを通して拡散し、コアの水および薬剤の溶解が起こると薬剤が放出され、その後これはコアの周囲の液体中に通過できる。

50

【0079】

ある好ましい実施形態では、薬剤の遅延放出（遅延時間）は圧縮コーティングの厚さの増加（遅延時間の増加）または圧縮コーティングの厚さの減少（遅延時間の減少）によって変化する。遅延放出は例えば以下によっても変化する：遅延放出圧縮コーティングに含有されるガムの変化（特定のガムの組み合わせの選択）、圧縮コーティング中の製薬上許容される添加剤（例えば糖（多糖を含む）または糖（または多糖）の組み合わせ）の含有または未含有、圧縮コーティング（例えばマトリクス）を通して内部コアに水（または胃腸液）が拡散すること（これによって内部コアの水和が可能となる）を更に遅延させるための圧縮コーティングへの更なる物質の変化または添加。更に、圧縮コーティングを適用するのに使用される圧縮力を使用して活性成分の放出速度を変化させてもよい。また、圧縮コーティングに更なる顆粒添加剤（extragranular excipient）を添加することによって放出を変化させることもできる。それらの成分は、例えば微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングルコールなどを含有してもよい。

10

【0080】

薬剤の遅延放出は更に、（i）コアおよび圧縮コーティング間；（ii）圧縮コーティング上；または（iii）コアと圧縮コーティング間および圧縮コーティング上の両方への更なるコーティングの使用によって変化する。それらのコーティングは、例えば親水性ポリマー（例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース）および／または疎水性ポリマー（例えばアクリルポリマー、アクリル酸およびメタクリル酸エステルのコポリマー、アルキルセルロース、例えばエチルセルロースなど）を含んでもよい。そのような状況では、投与形態からの薬剤の放出は液体が圧縮コーティングを通して拡散した時に起こるだけでなく、この段落に記載する更なるコーティングの浸食によっても薬剤の放出が遅延されうる。

20

【0081】

本発明の溶解速度を（上記の必要に応じた修飾物質を用いて、または用いないで）、親水性マトリクスを崩壊させずにガムの水和を遅延する疎水性物質を圧縮コーティングに混合することによって更に修飾してもよい。これは、本発明の別の実施形態で、遅延放出添加剤を疎水性物質の溶液または分散液と共に顆粒化してからコアを圧縮コーティングすることによって行われる。疎水性ポリマーは以下から選択してもよい：アルキルセルロース、例えばエチルセルロース、他の疎水性セルロース物質、アクリル酸またはメタクリル酸エステルのコポリマー、ゼイン、ワックス、シェラック、硬化植物油、および当業者に周知の他の製薬上許容される疎水性物質。疎水性物質のための溶媒は水性もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物であってもよい。遅延放出添加剤に混合される疎水性物質の量は、環境液体への暴露時に生成される親水性マトリクスを崩壊させずにガムの水和を遅延するのに有効な量である。本発明のある好ましい実施形態では、疎水性物質は圧縮コーティング中に約1から約20重量パーセントの量で含有される。

30

【0082】

圧縮コーティングは好適な量の、例えば以下に記載する、製薬業界で慣例的である潤滑剤、結合剤、顆粒化助剤、希釈剤、着色剤、着香剤、および平滑化剤を含有してもよい。

40

【0083】

圧縮コーティングに含有させる物質が既製品である好ましい実施形態では、ガム質ゲル化剤（例えばキサンタンガムおよびローカストビーンガムの混合物）と医薬添加剤を組み合わせ、放出修飾剤を含有させるか、または含有させずに、既製の圧縮コーティング製品を提供し、調製者は圧縮コーティングによって同物質をコア上に適用するだけで所望の時間治療投与形態を得ることができる。圧縮コーティングはガムと可溶性添加剤（例えば圧縮性スクロース、ラクトース、デキストロースなど）との物理的混合物を含んでもよいが、ガムを混合物を含まない製薬上許容される添加剤（すなわち結晶）スクロース、ラクトース、デキストロース、マンニトールなどと共に顆粒化または凝集させて圧縮コーティングに使用する遅延放出添加剤を生成するのが好ましい。顆粒形態はある種の利点を有するが

50

、それには流動性および圧縮性に関して最適化できるということが含まれる。

【0084】

圧縮コーティングに使用されるガムおよび必要に応じた医薬添加剤は、好ましくは凝集技術に従って調製し、許容される添加剤産物を得る。湿式造粒法では、所望の量の親水性物質（例えばヘテロ多糖ガムおよび／またはホモ多糖ガム）および不活性希釈剤を混合し、その後湿潤剤（例えば水、プロピレングリコール、グリセロール、アルコールなど）を添加して湿った塊を調製する。次に湿った塊を乾燥する。続いて乾燥した塊を慣例的な装置で粉碎して顆粒とする。その後、添加剤産物はいつでも使用できる状態となる。

【0085】

既製の遅延放出添加剤は好ましくは流動性があり、直接圧縮することができる。従って、治療的に活性な医薬品の成型済みの内部コア上に添加剤を直接圧縮してコーティング錠を生成してもよい。成型済みの錠剤コア上に均一にコーティングするのに十分な量の遅延放出コーティング混合物を、慣例的な生産スケールの錠剤製造機で、通常の圧縮圧、すなわち約2000-1600ポンド／平方インチで錠剤化する。しかしながら混合物は、その後胃腸液に暴露される際にその水和が困難になるほど圧縮すべきではない。

10

【0086】

本発明の顆粒化遅延放出添加剤の平均粒子サイズは約50ミクロンから約400ミクロン、好ましくは約185ミクロンから約265ミクロンの範囲である。顆粒の粒子サイズは厳密に重要ではなく、重要なパラメーターは顆粒の平均粒子サイズが医薬的に活性な錠剤コアをコーティングする、直接圧縮できる添加剤の生成を可能にするものであることである。本発明の顆粒の所望の特質（tap）およびかさ密度は通常、約0.3から約0.8g／mlの間であり、平均密度は約0.5から約0.7g／mlである。

20

【0087】

本発明の圧縮コーティングは、好ましくは種々の粒子サイズ分布の範囲にわたって均一の充填性を有し、潤滑剤の添加に次いで、直接圧縮を使用して成型済みの錠剤コア上に加工を施与することが可能である。

【0088】

錠剤コアに（必要に応じて）使用されるのに加え、ある実施形態では1つ以上の製薬上許容される潤滑剤を（好ましくはあらかじめ凝集させた）圧縮コーティング物質に添加し、その後混合物をコアの表面上に圧縮コーティングするのが好ましい。本発明のコアおよび圧縮コーティングに使用するのに好適な潤滑剤の例には、例えば非制限的にタルク、ステアリン酸、植物油、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸マグネシウムなどがある。好ましくは有効量の一般的に許容される医薬潤滑剤（カルシウムまたはマグネシウム石鹸を含む）を好ましくは成分の混合物に添加した後、成型済みの固形錠剤コア上に同混合物を圧縮する。特に好ましい潤滑剤はステアリルフルマル酸ナトリウム（米国国民医薬品集）であり、Penwest Pharmaceuticals社からPruv（登録商標）の商標名で販売されている。

30

【0089】

ある実施形態では、本発明は更に本発明の遅延放出固形経口投与形態（例えば錠剤）を製造する方法に関する。ある好ましい実施形態では、本発明の遅延放出経口固形投与形態を調製するための段階は以下を含んでもよい：

40

内部コア製剤の調製：

1. （A）活性成分（例えば薬剤）を必要に応じた添加剤と共に湿式造粒法で顆粒化した後、乾燥および粉碎（必要により）して顆粒を得る；または
（B）活性成分を必要に応じた添加剤と、必要によって幾何学的希釈剤を使用して乾式混合して顆粒を得る；
2. 必要により、更に顆粒化するために添加剤を段階1で調製した物質に、好適な混合で添加する；
3. 好ましくは、段階1または2で調製した粉末混合物を潤滑化する；
4. 段階3で調製した粉末混合物を使用し、好適な圧縮機でコアを圧縮する；

50

5. 必要により、段階4で調製した錠剤コア上に機能性フィルムコーティングを適用する；

遅延放出（圧縮）コーティングの調製は、例えば以下のように行ってもよい：

6. (A) ガム（例えばヘテロ多糖ガムおよびホモ多糖ガム）を必要に応じた添加剤と共に湿式造粒法で顆粒化して遅延放出剤（塊状粒子）を生成し、その後遅延放出剤を乾燥する；または

(B) ガムを必要に応じた添加剤と共に乾式混合して遅延放出剤（顆粒）を生成する；

7. 好ましくは、段階6で調製した遅延放出剤を粉碎する；

8. 好ましくは、段階6または7で調製した遅延放出剤を平滑化する；

内部コアのコーティング：

9. 段階6-8で調製した遅延放出剤を段階1-5で調製した錠剤コア上に圧縮コーティングする；

10. 必要により、最終投与形態をフィルムでコーティングする（所望の場合）。

【0090】

ある実施形態では、例えば以下に記載するDry-Cota Pressを使用する際、段階4および10を合わせて単一ユニット操作とする。錠剤コアの機能性コーティングは、圧縮機を改造してコア錠剤投入システムを装着すればDry-Cota Pressを使用して行いうる。

【0091】

Manesty Dry-Cota Press圧縮機は、2つの並んで互いに連結した錠剤プレスから成り、一方のプレスでコアが生成され、次いで自動的に次のプレスに移動されて圧縮コーティングが行われる。それぞれの“プレス”は独立した粉末投入機構を有し、それによってコア混合物は一方の機械に、そしてコーティング混合物は他方に導入される。自動移動アームは機械間を回転し、一方のプレスからコアを取り出し、コーティングプレスにそれらを移動する。使用してもよい他の、およびより現代的なタイプのプレス（例えばElizabeth Hata HT-AP 44-MSU-C、Killian RUD、Fette PT 4090）はコーティング混合物と成型済みのコアの同時投入システムを有する。この形状はよりフレキシブルであり、コアを圧縮コーティングの前に機能性または見た目を良くするための（cosmetic）コーティングでパンコーティングすることができる。更にこれにより、既に圧縮コーティングした錠剤を循環させることによって複数の圧縮コーティング層を施与することが可能となる。どちらのタイプのプレスも、垂直方向にも完全に（both vertically and radically）コーティング内で錠剤を中心に位置させるような機構を有する。当業者に理解されるように、他の錠剤プレスを使用して本発明の最終投与形態を提供してもよい。

【0092】

一般に圧縮コーティングはコア全体を包囲するが、本発明のある実施形態では、圧縮コーティングは錠剤コアを実質的に包囲するが、完全には包囲しない。そのような場合、内部コアの圧縮コーティングされていない部分から最初に錠剤コアからの薬剤の放出が起こる。本発明の他の実施形態では、圧縮コーティングを内部コア全体に同じ厚さで適用せず、そのため他の部分より早く（および遅く）薬剤を放出する圧縮投与形態の部分ができる。これは、例えばプレス中で中央にならないように圧縮コーティングをそのコアに適用することによって行ってもよい。

【0093】

最善の結果を得るには、コアの圧縮コーティングから生成される錠剤は約4から約25 kP、好ましくは約5から約15 kP、最も好ましくは約8から約9 kPの硬度である。ある好ましい実施形態では、円形圧縮コーティング錠では直径が5/8インチ以上までであってもよく、caplet型圧縮コーティング錠では直径が3/4インチ以上までであってもよい。本発明に従って調製する（非圧縮）コーティングの平均流動度（flow）は約25から約40 g/秒である。

【0094】

本発明のある実施形態では、その後圧縮コーティング錠を腸溶性コーティング物質または疎水性物質で更にコーティングしてもよい。好適な腸溶性ポリマーの例には酢酸フタル酸

10

20

30

40

50

セルロース、ヒドロキシプロピル-フタル酸メチルセルロース (hydroxypropyl-methylcellulose phthalate)、ポリビニルアセテートフタレート (polyvinylacetate phthalate)、メタクリル酸コポリマー、シェラック、コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸セルローストリメリテート、および上記のいずれかの混合物がある。好適な市販の腸溶性物質の一例として、Eudragit (登録商標) L30D55の商標名で入手できるものがある。

【0095】

更なる実施形態では、投与形態を上記の腸溶性コーティングまたは疎水性コーティングに加え、またはその代わりに親水性コーティングでコーティングしてもよい。それらの親水性コーティングに使用してもよい好適な物質の一例としてヒドロキシプロピルメチルセルロース (例えばOpadry (登録商標)、Colorcon, West Point, Pennsylvaniaから販売) がある。

10

【0096】

更に別の実施形態では、必要に応じた腸溶性および／または疎水性および／または親水性コーティングをコアおよび圧縮コーティング間の中間層として、代替として、または更に適用してもよい。

【0097】

必要に応じた腸溶性および／または疎水性および／または親水性コーティングは当業者に周知の製薬上許容される様式で適用してもよい。例えばある実施形態では、fluidized bedを介して、またはコーティングパン中でコーティングを適用する。例えば、コーティングした錠剤を、例えば約60-70℃で約3-4時間コーティングパンで乾燥してもよい。疎水性ポリマーまたは腸溶性コーティングのための溶媒は有機溶媒、水性溶媒、または有機溶媒と水性溶媒の混合物であってもよい。有機溶媒は、例えば水を含む、または含まないイソプロピルアルコール、エタノールなどであってもよい。

20

【0098】

本発明の更なる実施形態では、サポートプラットフォーム (support platforms) を本発明に従って製造した錠剤に適用する。好適なサポートプラットフォームは当業者に周知である。好適なサポートプラットフォームの例は、例えば米国特許第4,839,177号に記載されており、これは参照により本明細書に組み込まれる。同特許では、サポートプラットフォームは錠剤を部分的にコーティングし、水溶液に不溶なポリマー物質から成る。サポートプラットフォームは、例えば治療的に活性な医薬品の移動の際に、その不浸透性を維持するように設計してもよい。サポートプラットフォームは、例えば錠剤表面の一部への圧縮コーティングを介して、サポートプラットフォームを含むポリマー物質を錠剤表面の全部または一部にスプレーするか、またはポリマー物質の溶液に錠剤を浸漬することによって錠剤に適用してもよい。

30

【0099】

サポートプラットフォームは、例えば、圧縮によって適用する場合は約2mm、スプレーコーティングまたは浸漬コーティングによって適用する場合は約10μmの厚さであってもよい。一般に、遅延放出コーティングを覆って疎水性ポリマーまたは腸溶性コーティングを錠剤に適用する本発明の実施形態では錠剤を約1から約20%、ある好ましい実施形態では約5%から約10%の重量増加となるまでコーティングする。

40

【0100】

本発明の疎水性コーティングおよびサポートプラットフォームに有用な物質にはアクリル酸の誘導体 (例えばアクリル酸、メタクリル酸のエステル、およびそれらのコポリマー)、セルロースおよびその誘導体 (例えばエチルセルロース)、ポリビニルアルコールなどがある。

【0101】

上記のように、コアおよび／または圧縮コーティングは好適な量の、例えば潤滑剤、結合剤、顆粒化助剤、希釈剤、着色剤、着色剤、および平滑化剤で、薬学分野で慣例的なものを含むてもよい。

50

【0102】

本発明における使用に好適な結合剤の例には、例えば非制限的にポビドン、ポリビニルピロリドン、キサンタンガム、セルロースガム、例えばカルボキシメチルセルロース、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、ヒドロキシセルロース、ゼラチン、デンプン、およびα化デンプンがある。

【0103】

本発明における使用に好適な平滑化剤の例にはタルク、二酸化ケイ素、およびコーンスターチがある。

【0104】

本発明のある実施形態では、錠剤コアは更なる用量の薬剤（または治療的有效量の別の薬剤）を含有し、これは（必要に応じた）疎水性もしくは腸溶性コーティングのいずれかに含有されるか、または（疎水性または腸溶性コーティングを有さない）錠剤コアの外表面上を被覆する更なる（必要に応じた）コーティング、もしくは圧縮コーティング（および、適用できる場合には疎水性および／または腸溶性コーティング物質）を含むベースとなるコーティングの表面上を被覆する更なるコーティング層として含有される。これは、例えば薬剤の負荷量が、製剤が最初に胃液に暴露される時に治療的に有効な血中レベルの活性物質を提供することを必要とされる場合に所望されうる。コーティング層に含有される薬剤の負荷量は、例えば製剤中に含有される薬剤の総量の約10%から約40%であってもよい。

10

【0105】

関節炎の痛みに関して、時間生物学的パターンが観察されている。骨関節炎（関節炎の最も一般的な型）に罹患した人は朝に痛みがより少なく、夜に強い傾向がある。ところがリウマチ性関節炎に罹患した人では通常、痛みは朝にピークとなり、1日の経過と共に減少する。ラットにおける関節炎が24時間にわたって変動することを示す最近の動物実験は、これらの観察を患者および医師の両方によって支持している。この治療分野における可能性のある薬剤候補には（全ての型の関節炎のための）標準的な治療であるグルココルチコステロイドなどがある。好ましくは、薬剤の血中レベルが最も高くなる時が痛みのピークと確実に同時になるように投与の時間を設定すべきである。骨関節炎では、グルココルチコステロイドの最適時間はおよそ正午または午後の中頃である。リウマチ性関節炎では、グルココルチコステロイドを摂取するのに最適な時間は夕食後である。

20

30

【0106】

ある好ましい実施形態では、活性物質はグルココルチコイドである。グルココルチコイドはリウマチ性関節炎の症状、例えば早朝硬直、関節痛、および関節腫脹（joint swelling）に非常に好ましい効果を有する。本発明に使用するためのグルココルチコイドには、例えばプレドニゾロン、プレドニゾン、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロン、それらの混合物、および製薬上許容されるそれらの塩がある。プレドニゾロンは特に好ましい。プレドニゾロンは有効な医薬品であり、長年にわたって販売されている。プレドニゾロンは局所または全身投与した時の顕著な抗炎症活性を特徴とする。プレドニゾロンは抗炎症剤および抗リウマチ剤として知られる。好ましくは、活性物質がプレドニゾロンの場合、プレドニゾロンの量は約0.1から約20mg、好ましくは約1から約6mg、そして最も好ましい実施形態では約1、2、または5mgである。

40

【0107】

他のグルココルチコイドの相当する用量は以下のチャートに基づいて算出できる：

【0108】

（表）

グルココルチコイド	ほぼ相当する用量 (mg)
コルチゾン	25
ヒドロコルチゾン	20
プレドニゾン	5
プレドニゾロン	5
トリアムシノロン	4
メチルプレドニゾロン	4
デキサメタゾン	0.75
ベタメタゾン	0.6-0.75

10

治療すべき疾病状態の兆候（例えば関節炎による痛み）が起床時に最大であるような本発明のある好ましい実施形態では、時間治療製剤を好ましくは就寝時（例えばおよそ午後9または10時）に患者に経口投与し、約5または6時間の遅延時間があり、それによって例えば圧縮コーティングされた遅延放出経口投与形態中の実質的な部分の薬剤は例えば午前2-3時の間、または午前3-4時の間に放出され、薬剤は胃腸管から吸収され、疾病状態の兆候のピークに相關した時間に治療的效能を提供する。

【0109】

時間治療の利点には、安全かつ慣例的な療法より効果の高い治療であるという点がある。これは疾病のリスクが大きいほどより多くの薬剤を運搬し、疾病症状の可能性が低いほどより少ない薬剤を運搬することによるものである。本発明の他の利点には、クオリティオブライフが高く、1日1回の薬剤運搬系であって患者のコンプライアンス（compliance）が高められるということがある。

20

【0110】

治療すべき疾病状態の兆候（例えば関節炎による痛み）が起床時に最大であるような本発明のある好ましい実施形態では、時間治療製剤を好ましくは就寝時（例えばおよそ午後9または10時）に患者に経口投与し、約5または6時間の遅延時間があり、それによって例えば圧縮コーティングされた遅延放出経口投与形態中の実質的な部分の薬剤は例えば午前2-3時の間、または午前3-4時の間に放出され、薬剤は胃腸管から吸収され、疾病状態の兆候のピークに相關した時間に治療的效能を提供する。

30

【0111】

本発明の好ましい実施形態では、錠剤の総重量は約220mgから約900mgであり；コアの重量は好ましくは約50mgから約170mgである。好ましくはコアは錠剤の総重量の約5から約23重量パーセント、最も好ましくは約18から約20重量パーセントである。圧縮コーティングは好ましくは約150mgから約850mgである。好ましくは、圧縮コーティングは錠剤の総重量の約75から約94重量パーセント、最も好ましくは約78から80重量パーセントである。好ましくはコアとガム（圧縮コーティング中の）の比率は約1：0.37から約1：5、好ましくは約1：0.37から約1：1.12、最も好ましくは約1：0.75である。コアと圧縮コーティング物質（全成分）の比率は好ましくは約1：2から約1：9であり、ある好ましい実施形態ではより好ましくは約1：4である。

40

【0112】

添付する実施例において、一般に、回転式錠剤プレスで手動によって、活性成分を含有するコアをコーティング製剤で圧縮コーティングする。それらの工程では、およそ半分の外側コア物質を最初に鋳型に添加する。一般に内部コア錠剤を粉末ベッド上で中央に配し、もう半分の外側コーティング粉末で被覆する。しかしながら、当業者に認識されるように、圧縮コーティングは、商業化のために自動錠剤プレスによって行ってもよい。錠剤プレスでの圧縮コーティングに先立って、好ましくは0.75%のPruv（登録商標）（ステアリン酸ナトリウム（米国国民医薬品集））または他の好適な潤滑剤を圧縮コーテ

50

ィング物質に添加する。コーティングがガムを必要とするある実施例では、例えば50%キサンタンガム(XG)の場合、コーティングはデキストロースで希釈した50%キサンタンガムを含有し；例えば50%ローカストビーンガム(LBG)の場合、コーティングはデキストロースで希釈した50%ローカストビーンガムを含有する。

【0113】

好ましい実施形態の詳細な説明

以下の実施例によって本発明の種々の観点を例証する。それらは特許請求の範囲をいかようにも制限しないものと解釈される。

【実施例】

【0114】

10

(実施例1)

本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を以下の表1に記載する処方で調製する：

【表1】

成分	パーセンテージ
1.キサンタンガム	12
2.ローカストビーンガム	18
3.デキストロース	70
4.水*	q. s.

20

* 加工中に除去

工程：

1. 必要量のキサンタンガム、ローカストビーンガム、およびデキストロースを高速混合機／造粒機で3分間乾式混合する。

【0115】

2. 水(125-150ml)を同乾式混合物に添加し、更に3分間顆粒化する。

【0116】

3. その後、顆粒をfluid bed dryerで、約10重量%未満のLOD(乾燥減量)(例えば4-7% LOD)まで乾燥する。

30

【0117】

(実施例2)

本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を以下の表2に記載する処方で調製する：

【表2】

成分	パーセンテージ
1.キサンタンガム	25
2.ローカストビーンガム	25
3.デキストロース	35
4.硫酸カルシウム二水和物	10
5.エチルセルロース	5
5.アルコール、SD3A、無水*	20
6.水*	q. s.

40

* 加工中に除去

工程：

1. 必要量のキサンタンガム、ローカストビーンガム、硫酸カルシウム、およびデキストロースを高速混合機／造粒機で3分間乾式混合する。

【0118】

50

2. エチルセルロースをエチルアルコールに溶解して疎水性ポリマー（エチルセルロース）のスラリーを調製する。

【0119】

3. スラリーを同乾式混合物に添加し、更に3分間顆粒化する。

【0120】

4. その後、顆粒をfluid bed dryerで、約10重量%未満のLOD（乾燥減量）（例えば4-7% LOD）まで乾燥する。

【0121】

（実施例3）

本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を以下の表3に記載する処方で調製する： 10

【表3】

成分	パーセンテージ
1. キサンタンガム	15
2. ローカストビーンガム	15
3. デキストロース	60
4. 硫酸カルシウム二水和物	10
5. 水*	q. s.

* 加工中に除去

20

工程：

1. 必要量のキサンタンガム、ローカストビーンガム、硫酸カルシウム、およびデキストロースを高速混合機／造粒機で3分間乾式混合する。

【0122】

2. 水（125-150ml）を同乾式混合物に添加し、更に3分間顆粒化する。

【0123】

3. その後、顆粒をfluid bed dryerで、約10重量%未満のLOD（乾燥減量）（例えば4-7% LOD）まで乾燥する。

【0124】

（実施例4）

本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を以下の表4に記載する処方で調製する： 30

【表4】

成分	パーセンテージ
1. キサンタンガム	16
2. ローカストビーンガム	24
3. デキストロース	60
4. 水*	q. s.

* 加工中に除去

40

工程：

実施例1と同じ工程を使用して実施例4の遅延放出コーティングを調製する。

【0125】

（実施例5）

本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を以下の表5に記載する処方で調製する：

【表5】

成分	パーセンテージ
1. キサンタンガム	20
2. ローカストビーンガム	30
3. デキストロース	45
4. 硫酸カルシウム二水和物	5
5. 水*	q. s.

* 加工中に除去

工程：

実施例 3 と同じ工程を使用して実施例 5 における本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を調製する。

【0126】

(実施例 6)

本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を以下の表 6 に記載する処方で調製する：

【表 6】

成分	パーセンテージ
1. キサンタンガム	12
2. ローカストビーンガム	18
3. デキストロース	65
4. 硫酸カルシウム二水和物	5
5. 水*	q. s.

* 加工中に除去

工程：

実施例 3 と同じ工程を使用して実施例 6 における本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を調製する。

【0127】

(実施例 7)

本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を以下の表 7 に記載する処方で調製する：

【表 7】

成分	パーセンテージ
1. キサンタンガム	10
2. ローカストビーンガム	15
3. デキストロース	75
4. 水*	q. s.

* 加工中に除去

工程：

実施例 1 と同じ工程を使用して実施例 7 における本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を調製する。

【0128】

(実施例 8)

本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を以下の表 8 に記載する処方で調製する：

【表 8】

10

20

30

40

50

成分	パーセンテージ
1. キサンタンガム	8
2. ローカストビーンガム	12
3. デキストロース	80
4. 水*	q. s.

* 加工中に除去

工程：

実施例 1 と同じ工程を使用して実施例 8 における本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を調製する。 10

【0129】

(実施例 9)

本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を以下の表 9 に記載する処方で調製する：

【表 9】

成分	パーセンテージ
1. キサンタンガム	20
2. ローカストビーンガム	30
3. ラクトース	50
4. 水*	q. s.

* 加工中に除去

工程：

実施例 1 と同じ工程を使用し、デキストロースの代わりにラクトースを使用して、実施例 5 における本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を調製する。

【0130】

(実施例 10)

本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を以下の表 10 に記載する処方で調製する。 30

【表 10】

成分	パーセンテージ
1. キサンタンガム	20
2. ローカストビーンガム	30
3. マンニトール	45
4. ヒドロキシプロピルメチルセルロース	5
5. 水*	q. s.

* 加工中に除去

工程：

1. 必要量のキサンタンガム、ローカストビーンガム、マンニトール、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースを高速混合機／造粒機で 3 分間乾式混合する。

【0131】

2. 水 (125 - 150 ml) を同乾式混合物に添加し、更に 3 分間顆粒化する。

【0132】

3. その後、顆粒を fluid bed dryer で、約 10 重量%未満の LOD (乾燥減量) (例えば 4 - 7 % LOD) まで乾燥する。

【0133】

20

40

50

(実施例 1 1)

本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を以下の表 1 1 に記載する処方で調製する：

【表 1 1】

成分	パーセンテージ
1. キサンタンガム	1 2
2. ローカストビーンガム	1 8
3. マンニトール	7 0
4. 水*	q. s.

* 加工中に除去

10

工程：

実施例 1 と同じ工程を使用し、デキストロースの代わりにマンニトールを使用して、実施例 1 1 における本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を調製する。

【0 1 3 4】

(実施例 1 2)

本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を以下の表 1 2 に記載する処方で調製する：

【表 1 2】

成分	パーセンテージ
1. キサンタンガム	9
2. ローカストビーンガム	1 3. 5
3. マンニトール	7 7. 5
4. 水*	q. s.

* 加工中に除去

20

工程：

実施例 1 0 と同じ工程を使用して、実施例 1 2 における本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を調製する。

【0 1 3 5】

(実施例 1 3)

本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を以下の表 1 3 に記載する処方で調製する：

【表 1 3】

成分	パーセンテージ
1. キサンタンガム	8
2. ローカストビーンガム	1 2
3. マンニトール	8 0
4. 水*	q. s.

* 加工中に除去

40

工程：

実施例 1 2 と同じ工程を使用して、実施例 1 3 における本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を調製する。

【0 1 3 6】

(実施例 1 4)

本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を以下の表 1 4 に記載する処方で調製

50

する：

【表 1 4】

成分	パーセンテージ
1. キサンタンガム	6
2. ローカストビーンガム	9
3. マンニトール	8 5
4. 水*	q. s.

* 加工中に除去

10

工程：

実施例 1 2 と同じ工程を使用して、実施例 1 4 における本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を調製する。

【0 1 3 7】

(実施例 1 5)

本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を以下の表 1 5 に記載する処方で調製する：

【表 1 5】

成分	パーセンテージ
1. キサンタンガム	4
2. ローカストビーンガム	6
3. マンニトール	9 0
4. アルコール、SD3A、無水*	-
5. 水*	q. s.

* 加工中に除去

20

工程：

実施例 1 2 と同じ工程を使用して、実施例 1 5 における本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を調製する。

【0 1 3 8】

(実施例 1 6)

遅延放出コーティングを以下の表 1 6 に記載する処方で調製する：

【表 1 6】

成分	パーセンテージ
1. キサンタンガム	3
2. ローカストビーンガム	4. 5
3. マンニトール	9 2. 5
4. 水*	q. s.

* 加工中に除去

30

40

工程：

実施例 1 2 と同じ工程を使用して、実施例 1 6 における本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を調製する。

【0 1 3 9】

(実施例 1 7)

本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を以下の表 1 7 に記載する処方で調製する：

【表 1 7】

50

成分	パーセンテージ
1. キサンタンガム	8
2. ローカストビーンガム	12
3. デキストロース	40
4. 微結晶セルロース	40
5. 水*	q. s.

* 加工中に除去

工程：

10

1. 必要量のキサンタンガム、ローカストビーンガム、デキストロース、および微結晶セルロースを高速混合機／造粒機で3分間乾式混合する。

【0140】

2. 水（125-150ml）を同乾式混合物に添加し、更に3分間顆粒化する。

【0141】

3. その後、顆粒をfluid bed dryerで、約10重量%未満のLOD（乾燥減量）（例えば4-7% LOD）まで乾燥する。

【0142】

（実施例18）

本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を以下の表18に記載する処方で調製する：

20

【表18】

成分	パーセンテージ
1. キサンタンガム	8
2. ローカストビーンガム	12
3. デキストロース	-
4. 微結晶セルロース	80
5. 水*	q. s.

* 加工中に除去

30

工程：

実施例1と同じ工程を使用し、デキストロースの代わりに微結晶セルロースを使用して、実施例18における本発明の圧縮コーティングに使用される遅延放出剤を調製する。

【0143】

（実施例19）

プレドニゾロン・コア組成物を表19に記載する製剤成分で調製する：

【表19】

成分	パーセント	量 (mg)
1. プレドニゾロン	2.0	1.0
2. Prosolv SMCC (商標) 50	32.75	16.4
3. Prosolv SMCC (商標) 90	50	25.0
4. Explotab (登録商標)	10	5.0
5. カルボキシメチルセルロースナトリウム	5	2.5
6. Pruv	0.25	0.1
合計	100	50
コアサイズおよび形状	3/16インチ 丸形 SC*	

* SCは標準的な凹形を意味する

40

50

工程：

1. 必要量のプレドニゾロンおよびProsolv（商標） SMCC 50をV-混合機を使用して5分から10分間混合する。

【0144】

2. 必要量のProsolv（商標） SMCC 90、Explotab（登録商標）、およびカルボキシメチルセルロースナトリウムを同混合物に添加し、更に5分間混合を続ける。

【0145】

3. 必要量のPruvを同混合物に添加し、更に5分間混合する。

【0146】

4. 錠剤プレスを使用して錠剤コアを圧縮する。

10

【0147】

（実施例20）

プレドニゾロン・コア組成物を表20に記載する製剤成分で調製する：

【表20】

成分	パーセント	量 (mg)
1.プレドニゾロン	10	5
2.Prosolv SMCC（商標） 50	NA	NA
3.Prosolv SMCC（商標） 90	81.75	40.875
4.Explotab（登録商標）	6	3
5.カルボキシメチルセルロースナトリウム	NA	NA
6.Pruv	0.25	0.125
7.PVP	2	1
合計	100	50
コアサイズおよび形状	3/16インチ 丸形 FF*	

20

* FF=平面

工程：

1. 必要量のプレドニゾロン、Prosolv（商標） SMCC 90、Explotab（登録商標）を5分から10分間混合する。

30

【0148】

2. 必要量のPruvおよびPVPを同混合物に添加し、更に5分間混合する。

【0149】

3. 錠剤プレスを使用して錠剤コアを圧縮する。

【0150】

（実施例21）

プレドニゾロン・コア組成物を表21に記載する製剤成分で調製する：

【表21】

成分	パーセント	量 (mg)
1.プレドニゾロン	10	5
2.Prosolv SMCC（商標） 50	NA	NA
3.Prosolv SMCC（商標） 90	75.75	37.375
4.Explotab（登録商標）	10	5
5.カルボキシメチルセルロースナトリウム	5	2.5
6.Pruv	0.25	0.1
合計	100	50
コアサイズおよび形状	3/16インチ 丸形 FF	

40

工程：

50

1. 必要量のプレドニゾロン、Prosolv（商標）SMCC 90、Explotab（登録商標）、およびカルボキシメチルセルロースナトリウムを5分から10分間混合する。

【0151】

2. 必要量のPruvおよびPVPを同混合物に添加し、更に5分間混合する。

【0152】

3. 錠剤プレスを使用して錠剤コアを圧縮する。

【0153】

（実施例22）

プレドニゾロン・コア組成物を表22に記載する製剤成分で調製する：

【表22】

成分	パーセント	量 (mg)
1. プレドニゾロン	2	1.0
2. Prosolv SMCC（商標） 50	40	20.0
3. Prosolv SMCC（商標） 90	47.75	23.9
4. Explotab（登録商標）	6	3.0
5. PVP	2	1.0
6. タルク	2	1.0
7. Pruv	0.25	0.1
合計	100	50
コアサイズおよび形状	3/16インチ 丸形 SC	

10

20

工程：

1. 必要量のプレドニゾロンおよびProsolv（商標）SMCC 50をV-混合機を使用して5分から10分間混合する。

【0154】

2. 必要量のProsolv（商標）SMCC 90、Explotab（登録商標）、PVP、およびタルクを同混合物に添加し、更に5分間混合を続ける。

【0155】

3. 必要量のPruvを同混合物に添加し、更に5分間混合する。

30

【0156】

4. 錠剤プレスを使用して錠剤コアを圧縮する。

【0157】

（実施例23）

プレドニゾロン・コア組成物を表23に記載する製剤成分で調製する：

【表23】

成分	パーセント	量 (mg)
1. プレドニゾロン	2	3.4
2. Prosolv SMCC（商標） 50	40	68
3. Prosolv SMCC（商標） 90	47.75	81.75
4. Explotab（登録商標）	6	10.2
5. カルボキシメチルセルロースナトリウム	2	3.4
6. タルク	2	3.4
7. Pruv	0.25	0.425
合計	100	170
コアサイズおよび形状	1/4インチ 丸形 FF	

40

工程：

1. 必要量のプレドニゾロンおよびProsolv（商標）SMCC 50をV-混合機を使用して5分

50

から 10 分間混合する。

【0158】

2. 必要量のProsolv（商標）SMCC 90、Explotab（登録商標）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびタルクを同混合物に添加し、更に 5 分間混合を続ける。

【0159】

3. 必要量のPruvを同混合物に添加し、更に 5 分間混合する。

【0160】

4. 錠剤プレスを使用して錠剤コアを圧縮する。

【0161】

（実施例 24）

プレドニゾン・コア組成物を表 24 に記載する製剤成分で調製する：

【表 24】

成分	パーセント	量 (mg)
1. プレドニゾン	2	1
2. Prosolv SMCC（商標） 50	40	20
3. Prosolv SMCC（商標） 90	47.75	23.875
4. Explotab（登録商標）	6	3
5. カルボキシメチルセルロースナトリウム	2	1
6. タルク	2	1
7. Pruv	0.25	0.125
合計	100	50
コアサイズおよび形状	3/16インチ 丸形 SC	

工程：

実施例 23 と同じ工程を使用して実施例 24 のコアを調製する。

【0162】

（実施例 25）

プレドニゾン・コア組成物を表 25 に記載する製剤成分で調製する：

【表 25】

成分	パーセント	量 (mg)
1. プレドニゾン	2	1
2. Prosolv SMCC（商標） 50	40	20
3. Prosolv SMCC（商標） 90	55.75	27.875
4. Explotab（登録商標）	NA	NA
5. カルボキシメチルセルロースナトリウム	NA	NA
6. タルク	2	1
7. Pruv	0.25	0.125
合計	100	50
コアサイズおよび形状	3/16インチ 丸形 SC	

工程：

実施例 23 と同じ工程を使用し、Explotab（登録商標）およびカルボキシメチルセルロースナトリウムを含有させずに、実施例 25 のコアを調製する。

【0163】

（実施例 26）

プレドニゾン・コア組成物を表 26 に記載する製剤成分で調製する：

【表 26】

成分	パーセント	量 (mg)
1. プレドニゾロン	2	1
2. Prosolv SMCC (商標) 50	40	20
3. Prosolv SMCC (商標) 90	52.75	26.375
4. Explotab (登録商標)	3	1.5
5. カルボキシメチルセルロースナトリウム	NA	NA
6. タルク	2	1
7. Pruv	0.25	0.125
合計	100	50
コアサイズおよび形状	3/16インチ 丸形 SC	

10

工程：

実施例 23 と同じ工程を使用し、カルボキシメチルセルロースナトリウムを含有させずに、実施例 26 のコアを調製する。

【0164】

(実施例 27)

プレドニゾロン・コア組成物を表 27 に記載する製剤成分で調製する：

【表 27】

成分	パーセント	量 (mg)
1. プレドニゾロン	2	1
2. Prosolv SMCC (商標) 50	40	20
3. Prosolv SMCC (商標) 90	51.75	25.875
4. Explotab (登録商標)	3	1.5
5. カルボキシメチルセルロースナトリウム	1	0.5
6. タルク	2	1
7. Pruv	0.25	0.125
合計	100	50
コアサイズおよび形状	3/16インチ 丸形 SC	

20

30

工程：

実施例 23 と同じ工程を使用して実施例 27 のコアを調製する。

【0165】

(実施例 28)

プレドニゾロン・コア組成物を表 28 に記載する製剤成分で調製する：

【表 28】

成分	パーセント	量 (mg)
1. プレドニゾロン	2	1
2. Prosolv SMCC (商標) 50	40	20
3. Prosolv SMCC (商標) 90	53.75	26.875
4. Explotab (登録商標)	NA	NA
5. カルボキシメチルセルロースナトリウム	2	1
6. タルク	2	1
7. Pruv	0.25	0.125
合計	100	50
コアサイズおよび形状	3/16インチ 丸形 SC	

40

工程：

50

実施例 23 と同じ工程を使用し、Explotab（登録商標）を含有させずに、実施例 28 のコアを調製する。

【0166】

（実施例 29）

プレドニゾン・コア組成物を表 29 に記載する製剤成分で調製する：

【表 29】

成分	パーセント	量 (mg)
1. プレドニゾン	2	1
2. Prosolv SMCC（商標） 50	40	20
3. Prosolv SMCC（商標） 90	47.75	23.875
4. Explotab（登録商標）	2	1
5. カルボキシメチルセルロースナトリウム	6	3
6. タルク	2	1
7. Pruv	0.25	0.125
合計	100	50
コアサイズおよび形状	3/16インチ 丸形 SC	

10

工程：

実施例 23 と同じ工程を使用して実施例 29 のコアを調製する。

20

【0167】

（実施例 30）

プレドニゾン・コア組成物を表 30 に記載する製剤成分で調製する：

【表 30】

成分	パーセント	量 (mg)
1. プレドニゾン	2	1
2. Prosolv SMCC（商標） 50	40	20
3. Prosolv SMCC（商標） 90	49.75	24.875
4. Explotab（登録商標）	NA	NA
5. カルボキシメチルセルロースナトリウム	6	3
6. タルク	2	1
7. Pruv	0.25	0.125
合計	100	50
コアサイズおよび形状	3/16インチ 丸形 SC	

30

工程：

実施例 23 と同じ工程を使用し、Explotab（登録商標）を含有させずに、実施例 30 のコアを調製する。

【0168】

（実施例 31）

プレドニゾン・コア組成物を表 31 に記載する製剤成分で調製する：

【表 31】

40

成分	パーセント	量 (mg)
1. プレドニゾロン	2	1
2. Prosolv SMCC (商標) 50	26	13
3. Prosolv SMCC (商標) 90	49.75	24.875
4. Explotab (登録商標)	20	10
5. カルボキシメチルセルロースナトリウム	NA	NA
6. タルク	2	1
7. Pruv	0.25	0.125
合計	100	50
コアサイズおよび形状	3/16インチ	丸形 SC

10

工程：

実施例 23 と同じ工程を使用し、カルボキシメチルセルロースナトリウムを含有させずに、実施例 31 のコアを調製する。

【0169】

(実施例 32)

プレドニゾロン・コア組成物を表 32 に記載する製剤成分で調製する：

【表 32】

成分	パーセント	量 (mg)
1. プレドニゾロン	2	1
2. Prosolv SMCC (商標) 50	26	13
3. Prosolv SMCC (商標) 90	49.75	24.875
4. Explotab (登録商標)	20	10
5. カルボキシメチルセルロースナトリウム	NA	NA
6. タルク	2	1
7. Pruv	0.25	0.125
合計	100	50
コアサイズおよび形状	3/16インチ	丸形 SC

20

30

工程：

実施例 23 と同じ工程を使用し、カルボキシメチルセルロースナトリウムを含有させずに、実施例 32 のコアを調製する。

【0170】

(実施例 33)

プレドニゾロン・コア組成物を表 33 に記載する製剤成分で調製する：

【表 33】

成分	パーセント	量 (mg)
1. プレドニゾロン	2	1
2. Prosolv SMCC (商標) 50	40	20
3. Prosolv SMCC (商標) 90	52.75	26.375
4. Explotab (登録商標)	3	1.5
5. カルボキシメチルセルロースナトリウム	NA	NA
6. タルク	2	1
7. Pruv	0.25	0.125
合計	100	50
コアサイズおよび形状	3/16インチ	丸形 SC

40

50

工程：

実施例 2 3 と同じ工程を使用し、カルボキシメチルセルロースナトリウムを含有させずに、実施例 3 3 のコアを調製する。

【0 1 7 1】

(実施例 3 4)

プレドニゾロン・コア組成物を表 3 4 に記載する製剤成分で調製する：

【表 3 4】

成分	パーセント	量 (mg)
1. プレドニゾロン	2	1
2. Prosolv SMCC (商標) 50	40	20
3. Prosolv SMCC (商標) 90	51.75	25.875
4. Explotab (登録商標)	3	1.5
5. カルボキシメチルセルロースナトリウム	1	0.5
6. タルク	2	1
7. Pruv	0.25	0.125
合計	100	50
コアサイズおよび形状	3/16インチ 丸形 SC	

10

工程：

実施例 2 3 と同じ工程を使用して実施例 3 4 のコアを調製する。

【0 1 7 2】

(実施例 3 5)

プレドニゾロン・コア組成物を表 3 5 に記載する製剤成分で調製する：

【表 3 5】

成分	パーセント	量 (mg)
1. プレドニゾロン	2	1
2. Prosolv SMCC (商標) 50	40	20
3. Prosolv SMCC (商標) 90	53.75	26.875
4. Explotab (登録商標)	NA	NA
5. カルボキシメチルセルロースナトリウム	2	1
6. タルク	2	1
7. Pruv	0.25	0.125
合計	100	50
コアサイズおよび形状	3/16インチ 丸形 SC	

30

工程：

実施例 2 3 と同じ工程を使用し、Explotab (登録商標) を含有させずに、実施例 3 5 のコアを調製する。

【0 1 7 3】

(実施例 3 6)

プレドニゾロン・コア組成物を表 3 6 に記載する製剤成分で調製する：

【表 3 6】

40

成分	パーセント	量 (mg)
1. プレドニゾロン	4	2
2. Prosolv SMCC (商標) 50	40	20
3. Prosolv SMCC (商標) 90	45.75	22.875
4. Explotab (登録商標)	6	3
5. カルボキシメチルセルロースナトリウム	2	1
6. タルク	2	1
7. Pruv	0.25	0.125
合計	100	50
コアサイズおよび形状	3/16インチ 丸形 SC	

10

工程：

実施例 23 と同じ工程を使用して実施例 36 のコアを調製する。

【0174】

(実施例 37-39)

実施例 37-39 では、実施例 21 に記載するコア製剤および実施例 3 に記載するコーティング製剤を有するプレドニゾロン錠剤を調製した。実施例 37-39 の錠剤処方を以下の表 37 に記載する。

【表 37】

20

成分	実施例 37	実施例 38	実施例 39
	<u>量 (mg)</u>	<u>量 (mg)</u>	<u>量 (mg)</u>
1. 実施例 21 のコア	50	50	50
2. 実施例 3 のコーティング	150	250	350
錠剤総重量	200	300	400
錠剤のサイズおよび形状	9/32インチ丸形 標準凹形	3/8インチ丸形 標準凹形	3/8インチ丸形 標準凹形
圧縮力	8-9 k P	8-9 k P	8-9 k P

30

工程：

1. 必要量の即時放出コアを秤量し、置いておく。

【0175】

2. 0.75 重量% の Pruv (登録商標) ステアリルフマル酸ナトリウム (米国国民医薬品集)、(Edward Mendell 社から販売されている) を必要量のコーティングと 5 分間混合する。

【0176】

3. 圧縮コーティングの約半量を秤量する。

【0177】

40

4. 圧縮コーティングの下層を鋳型の下側のパンチに注入する。

【0178】

5. 圧縮コーティングの中央に即時放出コアを配する。

【0179】

6. 上層を鋳型に注入する。

【0180】

7. パンチステーション (punch station) を回転させて圧縮する。

【0181】

8. 完成した錠剤を秤量して適切な重量となっていることを確認する。

【0182】

50

実施例 37-39 の錠剤を、米国薬局方器具 III 型を使用し、250 mL の脱イオン水を用いて 15 回浸漬／分 (d p m) で試験し、以下の表 38 に示す結果を得た：

【表 38】

時間 (時間)	0	2	4	6	8	10	12	16
実施例 37 %溶解	0	0	0	0	18.6	-	-	-
実施例 38 %溶解	0	0	0	0	0	35.6	100	100
実施例 39 %溶解	0	0	0	0	0	0	6.8	100

10

実施例 37-39 の錠剤の結果は表 39 に記載するように以下の遅延時間（錠剤からプレドニゾロンが放出される時間）および完全放出時間（錠剤から全てのプレドニゾロンが放出される時間）であった：

【表 39】

	実施例 37	実施例 38	実施例 39
遅延時間 (時間)	6-7	8-9	10-12
完全放出 (時間)	8-9	10-12	14-16

20

【0183】

(実施例 40-42)

実施例 40-42 では、実施例 21 に記載するコア製剤および実施例 2 に記載するコーティング製剤を有するプレドニゾロン錠剤を調製した。実施例 40-42 の錠剤処方を以下の表 40 に記載する。

【表 40】

成分	実施例 40	実施例 41	実施例 42
	<u>量 (mg)</u>	<u>量 (mg)</u>	<u>量 (mg)</u>
1. 実施例 21 のコア	50	50	50
2. 実施例 2 のコーティング	150	250	350
錠剤総重量	200	300	400
錠剤のサイズおよび形状	9/32 インチ丸形 標準凹形	3/8 インチ丸形 標準凹形	3/8 インチ丸形 標準凹形
圧縮力	8-9 k P	8-9 k P	8-9 k P

30

工程：

実施例 37-39 と同じ工程を使用して実施例 40-42 の錠剤を調製する。

40

【0184】

実施例 40-42 の錠剤を、米国薬局方器具 III 型を使用し、250 mL の脱イオン水を用いて 15 回浸漬／分 (d p m) で試験し、以下の表 41 に示す結果を得た：

【表 41】

時間 (時間)	0	2	4	6	8	10	12	16
実施例40 %溶解	0	-	22.7	40.6	100	-	-	-
実施例41 %溶解	0	0	0	0	0	0	100	100
実施例42 %溶解	0	0	0	0	0	0	19.5	19.5

10

実施例40-42の錠剤の結果は表42に記載するように以下の遅延時間（錠剤からプレドニゾロンが放出される時間）および完全放出時間（錠剤から全てのプレドニゾロンが放出される時間）であった：

【表42】

	実施例40	実施例41	実施例42
遅延時間 (時間)	6-7	10-11	10-11
完全放出 (時間)	7-8	11-12	11-12

ここに見られるように、錠剤の総重量が（コーティング重量の増加によって）増加するほど、遅延時間および相当する放出時間が増加する傾向がある。 20

【0185】

（実施例43）

実施例43では、種々の遅延放出コーティング製剤を調製し、コーティング製剤中のガムのパーセンテージが錠剤コア中の活性物質の放出時間および放出速度に与える影響を確認した。

【0186】

種々のガム・パーセンテージを有するこの実施例の種々の遅延放出コーティング顆粒の成分は以下の通りである：

【表43a】

30

処方:	実施例2の コーティング	実施例3の コーティング	実施例8の コーティング	キシタン
1. a. コア(実施例24コア)	% -	% -	% 22.73%	% 22.73%
b. コア(実施例22コア)	mg/錠剤 50	mg/錠剤 50	mg/錠剤 50	mg/錠剤 50
2. 実施例2コーティング	22.73%	22.73%	-	-
3. 実施例3コーティング	76.69%	-	-	-
4. 実施例8コーティング	168.725	168.725	-	-
5. キサンタンガム	-	-	76.69%	76.69%
6. ステアリルマリン酸	-	-	168.725	168.7
ナトリウム	0.58%	0.58%	0.58%	0.58%
錠剤重量 (mg)	1.275	1.275	1.275	1.275
錠剤硬度 (k P)	220	220	220	220
	8-9	8-9	8-9	8-9

遅延放出圧縮コーティング中のガムの種々のパーセンテージの影響を以下の表に示す：
【表 4 3 b】

10

20

30

キサンタンガムコーティング 220mg錠剤	
時間 (時間)	正規化した 平均値
0	0.0
1	0.0
2	0.0
3	0.0
4	66.7
5	100.0
6	100.0

実施例8のコーティング 220mg錠剤	
時間 (時間)	正規化した 平均値
0	0.0
1	28.4
2	100.0
3	100.0
4	100.0
5	100.0
6	100.0

10

実施例2のコーティング 220mg錠剤	
時間 (時間)	正規化した 平均値
0	0.0
4	0.0
6	0.0
8	0.0
10	0.0
12	33.3
16	100.0

実施例3のコーティング 220mg錠剤	
時間 (時間)	正規化した 平均値
0	0.0
2	0.0
4	0.0
6	33.3
8	50.0
10	100.0
12	100.0

20

表43bに示すように、20%のガムを含有する製剤は30%または50%のガムを含有する製剤より速く活性物質を放出した。結果は、顆粒化した遅延放出の実施例ではガムの%のランク順位に従った。キサンタンガム（未顆粒化）はこの実施例における他の遅延放出コーティング（顆粒化ガムを含有）と同様にはならなかった（例えば同じ遅延放出を起こさなかった）。

30

【0187】

上記の結果に見られるように、製剤中の薬剤に関するガムの量が増えるほど、それに対応して薬剤放出前の遅延時間の増加が観察される。

【0188】

（実施例44）

実施例44では、種々の例の遅延放出圧縮コーティング製剤を調製し、錠剤中の薬剤とコーティング製剤中のガムの比率の、錠剤コア中の活性物質の放出時間および放出速度に対する影響を確認した。

【0189】

種々の遅延放出コーティング顆粒の成分を上記の実施例に示す。種々の薬剤とガムの比率の影響を以下の表に記載する。

40

【表44】

実施例 8 のコーティング 220mg 錠剤	
時間 (時間)	正規化した 平均値
0	0.0
1	28.4
2	100.0
3	100.0
4	100.0
5	100.0
6	100.0

キサンタンガムコーティング 220mg 錠剤	
時間 (時間)	正規化した 平均値
0	0.0
1	0.0
2	0.0
3	0.0
4	66.7
5	100.0
6	100.0

キサンタンガムコーティング 300mg 錠剤	
時間 (時間)	正規化した 平均値
0	0.0
3	0.0
4	0.0
5	38.8
6	100.0
7	100.0
8	100.0

10

実施例 2 のコーティング 220mg 錠剤	
時間 (時間)	正規化した 平均値
0	0.0
4	0.0
6	0.0
8	0.0
10	0.0
12	33.3
16	100.0

実施例 3 のコーティング 220mg 錠剤	
時間 (時間)	正規化した 平均値
0	0.0
2	0.0
4	0.0
6	33.3
8	50.0
10	100.0
12	100.0

20

この実施例では、実施例 8 のコーティング（薬剤：ガムの比率が 1：33.75）のガムは実施例 3 のコーティング製剤（薬剤：ガムの比率が 1：50.6）および実施例 2 のコーティング（薬剤：ガムの比率が 1：84.4）のいずれよりも速い放出時間を示した。キサンタンガムはそのものに関してはランク順位に従ったが（例えばより多くのガム総量を含むより大きな錠剤はより長い遅延を示す）、顆粒化物質（実施例 8、2、および 3 のコーティング）に関しては従わなかった。薬剤に対してガムの量が増加するほど、それに対応して遅延時間の増加が観察される。達した結論によれば、薬剤に対するガムの比率が増加するほど、薬剤の放出前の放出遅延時間が増加（延長）される。

30

【0190】

（実施例 45）

実施例 45 では、種々のロットの遅延放出コーティング製剤を調製し、持続放出コーティングの厚さが錠剤コア中の活性物質の放出時間および放出速度に与える影響を確認した。

【0191】

種々の内部コア製剤の成分を上記の実施例に示し、種々の遅延放出コーティング顆粒の成分を表 45 に示す。遅延放出コーティングの厚さの影響を以下の表に示す。

【表 45】

40

実施例 3 のコーティング 300mg錠剤	
時間 (時間)	正規化した 平均値
0	0.0
4	100.0
6	100.0
8	100.0
10	100.0
12	100.0
16	100.0

実施例 3 のコーティング 200mg錠剤	
時間 (時間)	正規化した 平均値
0	0.0
4	49.0
6	100.0
8	100.0
10	100.0
12	100.0
16	100.0

実施例 2 のコーティング 300mg錠剤	
時間 (時間)	正規化した 平均値
0	0.0
4	0.0
6	0.0
8	17.9
10	51.7
12	100.0
16	100.0

10

キサンタンガムコーティング 220mg錠剤	
時間 (時間)	正規化した 平均値
0	0.0
1	0.0
2	0.0
3	0.0
4	66.7
5	100.0
6	100.0

キサンタンガムコーティング 300mg錠剤	
時間 (時間)	正規化した 平均値
0	0.0
3	0.0
4	0.0
5	38.8
6	100.0
7	100.0
8	100.0

実施例 8 のコーティング 220mg錠剤	
時間 (時間)	正規化した 平均値
0	0.0
1	28.4
2	100.0
3	100.0
4	100.0
5	100.0
6	100.0

20

実施例 8 のコーティング 300mg錠剤	
時間 (時間)	正規化した 平均値
0	0.0
1	0.0
2	50.0
3	100.0
4	100.0
5	100.0
6	100.0

30

この実施例で、実施例 8 のコーティングを 170mg 含有する錠剤は実施例 8 のコーティングを 250mg 含有する錠剤より放出が速いことが観察された。従って、錠剤においてコーティングの厚さが増加するほどそれに対応して遅延時間の増加が観察される。達した結論によれば、コーティングが厚い錠剤ほど薬剤の放出前の遅延時間が長い。

【0192】

(実施例 46)

実施例 46 では、実施例 2 の遅延放出コーティングへの更なる顆粒添加剤の添加の影響を測定した。この実施例において、添加した添加剤のタイプは微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、およびポリエチレングリコールであり、これらの添加剤を 0、5%、および 10% のレベルで添加した。

40

【0193】

この実施例の内部コア製剤の成分を上記の実施例 24 に示し、この実施例の種々の遅延放出コーティング顆粒の成分を上記の実施例 2 に示す。添加した更なる顆粒添加剤の量またはパーセンテージを以下の表 46a および 46b に記載する：

【表 46a】

処方：	対 照		5% PVPの添加		10% PVPの添加	
	%	mg/錠剤	%	mg/錠剤	%	mg/錠剤
コア (実施例24)	22.72%	50	22.73%	50	22.73%	50
遅延放出コーティング (実施例2)	76.69%	168.725	73%	160.225	68.97%	151.725
ポリビニルピロリドン K-30	na	na	3.86%	8.5	7.73%	17
ポリエチレングリコール6000	na	na	na	na	na	na
微結晶セルロース	na	na	na	na	na	na
ステアリル脂肪酸トリウム	0.58%	1.275	0.58%	1.275	0.58%	1.275
錠剤重量 (mg)		220		220		220
錠剤硬度 (k P)		8-9		8-9		8-9

【表 4 6 b】

10

20

30

処方:	5% PEGの添加 % mg/錠剤	10% PEGの添加 % mg/錠剤	5% MCCの添加 % mg/錠剤	10% MCCの添加 % mg/錠剤
コア (実施例 2 4) 遅延放出コーティング (実施例 2) ポリビニルピロリドン K-30 ポリエチレングリコール6000 微結晶セルロース ステアрилアルファマル酸トリウム	22.73% 73% na 3.86% na 0.58%	22.73% 68.97% na 0.077272 na 0.58%	22.73% 73% na na 3.86% 0.58%	22.73% 68.97% na na 7.73% 0.58%
錠剤重量 (mg)	220	220	220	220
錠剤硬度 (k P)	8-9	8-9	8-9	8-9

10

20

30

40

持続放出コーティングへの更なる顆粒添加剤の添加の影響を以下の表に示す。

【表 4 6 c】

対照 220mg錠剤	
時間 (時間)	正規化した 平均値
0	0.0
4	0.0
6	0.0
8	0.0
10	0.0
12	33.3
16	100.0

5% PVPの添加 220mg錠剤	
時間 (時間)	正規化した 平均値
0	0.0
2	0.0
4	0.0
6	0.0
8	0.0
10	0.0
12	16.7

10% PVPの添加 220mg錠剤	
時間 (時間)	正規化した 平均値
0	0.0
2	0.0
4	0.0
6	0.0
8	0.0
10	16.7
14	100.0

10

5% MCCの添加 220mg錠剤	
時間 (時間)	正規化した 平均値
0	0.0
8	0.0
9	0.0
10	0.0
11	0.0
12	0.0
14	42.4

10% MCCの添加 220mg錠剤	
時間 (時間)	正規化した 平均値
0	0.0
2	0.0
4	0.0
6	0.0
8	0.0
10	0.0
14	100.0

5% PEGの添加 220mg錠剤	
時間 (時間)	正規化した 平均値
0	0.0
8	0.0
9	1.8
10	1.8
11	41.8
12	61.8

20

10% PEGの添加 220mg錠剤	
時間 (時間)	正規化した 平均値
0	0.0
8	0.0
9	0.0
10	22.1
11	83.3
12	100.0

30

この実施例において、5%および10%のポリエチレングリコール6000を添加すると活性物質の放出がわずかに速まることが観察された。5% PVP K-30を含有する錠剤も、対照に比較してわずかに短い遅延時間を示している。10% PVP K-30を含有する錠剤の放出速度および遅延時間は変化しなかった。10% MCCで調製した錠剤は遅延時間については変化を示さなかったが、5% MCCではより遅かった。達した結論によれば、遅延時間は持続放出コーティング中への更なる添加剤の添加によって変化する。

【0194】

40

(実施例47)

実施例47では、スケールアップした持続放出コーティングの生成を行って、生産スケールで製造した錠剤が、実験スケールで生成した錠剤のものと同様の放出プロファイルを示すかどうかを確認した。

【0195】

この実施例では、Elizabeth Hataの製造プレスでコアをコーティングした錠剤を製造した。HT-AP44MSU-C44ステーション コアコーティングプレスを使用して錠剤を圧縮した。錠剤の内部コアは1/4インチの平丸形で斜めのエッジ (beveled edge) とし、170mgおよび8-10kPの錠剤とした。最終錠剤は9mmの丸凹形であり、525および560mg、8-10kPの錠剤とした。

50

【0196】

生産スケールの混合物は以下の組成であった：

内部コア：

2 % プレドニゾロン

40 % Prosolv SMCC 50

47.75 % Prosolv SMCC 90

6 % クロスカルメロースナトリウム

2 % デンプングリコールエステルナトリウム

2 % タルク

0.25 % ステアリルフマル酸ナトリウム

外部コーティング混合物：

実施例2（0.75 % ステアリルフマル酸ナトリウムを含有）

錠剤の生産では、プレス速度は9から12rpmであった。

【0197】

遅延放出コーティングのスケールアップした生産の影響を以下の表47に記載するデータポイントに示す。

【表47】

生産スケール 525mg錠剤重量		生産スケール 560mg錠剤重量	
時間 (時間)	正規化した 平均値	時間 (時間)	正規化した 平均値
	0.0	0	0.0
13.5	23.7	12	10.1
14	38.2	13	10.7
14.5	65.0	14	35.4
15	72.9	15	65.0
15.5	85.9	16	79.0
16	100.0	17	100.0

この実施例では、生産スケールで生産された錠剤は実験スケールで生成された錠剤と同様の放出プロファイルを示すことが観察された。従って、達した結論によれば、調製および生成技術は問題なくスケールアップできる。

【0198】

（実施例48-57）

実施例48-57では、種々の量の崩壊剤を含有するコア製剤および実施例10に記載するコーティング製剤を含むようにプレドニゾロン錠剤を調製した。それぞれの錠剤は同じコア重量、同じコーティング重量、および同じ錠剤総重量であった。実施例48-57の錠剤処方を以下の表48および49に記載する：

【表48】

成分	実施例48	実施例49	実施例50	実施例51	実施例52
使用したコア処方	実施例25のコア	実施例28のコア	実施例26のコア	実施例27のコア	実施例31のコア
崩壊剤	なし	2% Ac-Di-Sol	3% Explotab	3% Explotab 及び 2% Ac-Di-Sol	6% Ac-Di-Sol
1. コア	量 (mg) 50	量 (mg) 50	量 (mg) 50	量 (mg) 50	量 (mg) 50
2. 実施例10のコロatering	450	450	450	450	450
錠剤総重量	500	500	500	500	500

10

20

30

40

【表 49】

成分	実施例53	実施例54	実施例55	実施例56	実施例57
使用したコア処方	実施例29のコア	実施例29のコア	実施例31のコア	実施例30のコア	実施例32のコア
崩壊剤	2% Explotab V17 及び6% Ac-Di-Sol	2% Explotab V17 及び6% Ac-Di-Sol	6% Ac-Di-Sol	20% Explotab	20% Explotab
1. コア	量 (mg) 50	量 (mg) 50	量 (mg) 50	量 (mg) 50	量 (mg) 50
2. 実施例10のコアティング	450	450	450	450	450
錠剤総重量	500	500	500	500	500

実施例48-57の錠剤を、米国薬局方溶解器具III型を使用し、250 mLの水を用いて15回浸漬／分（dpm）で試験し、以下の表50に記載する結果を得た：

【表50】

10

20

30

40

時間 (時間)	0	3	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	8
実施例 48 %溶解	0	0	0	-	0	-	8.3	-	12	12
実施例 49 %溶解	0	0	0	-	73.7	-	100	-	100	100
実施例 50 %溶解	0	0	0	-	78.3	-	100	-	100	100
実施例 51 %溶解	0	0	0	-	14.9	-	100	-	100	100
実施例 52 %溶解	0	0	0	-	0	-	65.8	-	100	100
実施例 53 %溶解	0	0	0	-	2.7	-	96.8	-	100	100
実施例 54 %溶解	0	-	9.2	56.9	100	100	100	100	-	-
実施例 55 %溶解	0	-	17.3	50.6	64.6	66.7	100	100	-	-
実施例 56 %溶解	0	0	0	0	14.9	40.8	60.6	-	-	-
実施例 57 %溶解	0	0	0	-	0	-	66.7	-	100	100

10

20

30

結果は、コア中に崩壊剤が含有されることにより活性物質がより迅速に製剤から放出されることを示した。

40

【0199】

(実施例 58-60)

実施例 58-60では、実施例 24のコア製剤、および実施例 2、4、および実施例 2と4を組み合わせた(実施例 2が52%、実施例 4が75%)コーティング製剤を含有するようにプレドニゾロン錠剤を調製した。それぞれの錠剤は同じコア重量、同じコーティング重量、および同じ錠剤総重量であった。実施例 58-60の錠剤処方を経下の表 51に記載する:

【表 51】

成分	実施例 58	実施例 59	実施例 60
	量 (mg)	量 (mg)	量 (mg)
1. コア (実施例 24)	50	50	50
2. 実施例 2 のコーティング	250	-	-
3. 実施例 4 のコーティング	-	250	-
4. 実施例 2 のコーティング 25% および実施例 4 のコーティング 75% からなるコーティング	-	-	250
錠剤総重量	300	300	300

10

実施例 58 - 60 に記載する製剤を含有する錠剤を、米国薬局方器具 III 型を使用し、250 mL の水を用いて 15 回浸漬 / 分の溶解試験を行った。結果を以下の表 52 に示す。

【表 52】

実施例 58		実施例 59		実施例 60	
時間 (時間)	%溶解	時間 (時間)	%溶解	時間 (時間)	%溶解
0	0	0	0	0	0
8	3	2	0	4	0.3
10	6.9	3	0	6	4
12	23.8	4	59.4	8	39.6
14	52.3	5	99.6	10	99.4
16	99	6	100	12	100
20	100	7	100	14	100

20

【0200】

(実施例 61)

実施例 61 では、実施例 59 に記載する製剤を含有するプレドニゾロン錠剤を、pH、イオン強度、および浸漬速度に関して溶解の変化を試験した。評価した pH は 1.5、7.5、および pH 変化であった。 30

【0201】

pH 変化法では、1 つの溶解容器から次の容器へと pH を上昇させて行き、胃腸管を通じる投与形態の移動をシミュレーションする。最初、pH は 1.5 で 1 時間である。第 2 ステーションの pH は 3.5 で更に 2 時間であり、その後第 3 ステーションは 5.5 で更に 2 時間である。最後に 3 つの最終ステーションは pH 7.5 である。3 つの最終ステーションの時間の長さは、その投与形態で予期される放出に依存して変化させることができる。

【0202】

結果を以下の表 53 および 54 に示す。結果は、実施例 59 に従って調製した製剤の溶解プロファイルを示し、溶解する溶解媒体の pH およびイオン強度は種々であった。 40

【表 53】

時間	pH 1.5 (0.25M)	pH 7.5 (0.01M)	pH 7.5 (0.1M)	pH 7.5 (0.25M)	pH変化 (0.1M)
0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0
3	9.3	98.1	5.9	3	0
5	20.8	100	28.9	8.8	0
10	44.6	100	88.1	42.8	11.2
15	87.9	100	92	93.9	70
20	100	100	100	95	100

10

【表 5 4】

時間	pH変化 イオンなし
0	0
1	0
3	0
5	0
7	7.7
9	17.7
11	100

20

以下の表 5 5 および 5 6 に記載する結果は、実施例 5 9 に従って調製した製剤の溶解プロフィールの標準化した平均値を提供し、ここでは pH 変化法 (0.1 M) で 15 および 30 dpm をそれぞれ使用した。

【表 5 5】

pH 変化法 (0.1 M) 使用、15 dpm での標準化した平均値

正規化した平均	正規化したSD	正規化した%CV
0.0	0.0	#DIV/0!
0.0	0.0	#DIV/0!
0.0	0.0	#DIV/0!
0.0	0.0	#DIV/0!
11.2	0.7	6.0
70.0	36.7	52.4
100.0	0.0	0.0

30

【表 5 6】

pH 変化法 (0.1 M) 使用、30 dpm での標準化した平均値

正規化した平均	正規化したSD	正規化した%CV
0.0	0.0	#DIV/0!
0.0	0.0	#DIV/0!
0.0	0.0	#DIV/0!
16.7	40.8	244.9
100.0	0.0	0.0
100.0	0.0	0.0
100.0	0.0	0.0

40

【0203】

(実施例 62)

50

実施例 6 2 では、2 m g のプレドニゾロンコア組成物を、コア中のプレドニゾロンの量を増加させ、Prosolv SMCC 90の量を減少させ、以下の表 5 7 に記載する製剤を含有させて、実施例 2 4 と同様に調製した：

【表 5 7】

成分	パーセント	量 (m g)
1. プレドニゾロン	4	2. 0
2. Prosolv SMCC (商標) 50	4 0	2 0. 0
3. Prosolv SMCC (商標) 90	4 5. 7 5	2 2. 8 7 5
4. Explotab (登録商標)	6	3. 0
5. カルボキシメチルセルロースナトリウム	2	1. 0
6. タルク	2	1. 0
7. Pruv	0. 2 5	0. 1 2 5
合計	1 0 0	5 0
コアサイズおよび形状	3/16インチ 丸形 SC	

10

【0 2 0 4】

(実施例 6 3 - 6 8)

実施例 6 3 - 6 8 では、実施例 6 2 のコア製剤を実施例 1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、および 1 6 に従って調製したコーティングで被覆した。それらの実施例の処方表を以下の表 5 8 に示す：

20

【表 5 8】

成分	実施例63	実施例64	実施例65	実施例66	実施例67	実施例68
	量(mg)	量(mg)	量(mg)	量(mg)	量(mg)	量(mg)
1. コア (実施例 6 2)	5 0	5 0	5 0	5 0	5 0	5 0
2. 実施例11のコーティング	2 5 0	-	-	-	-	-
3. 実施例12のコーティング	-	2 5 0	-	-	-	-
4. 実施例13のコーティング	-	-	2 5 0	-	-	-
5. 実施例14のコーティング	-	-	-	2 5 0	-	-
6. 実施例15のコーティング	-	-	-	-	2 5 0	-
7. 実施例16のコーティング	-	-	-	-	-	2 5 0
錠剤総重量	3 0 0	3 0 0	3 0 0	3 0 0	3 0 0	3 0 0

30

米国薬局方器具 3 を使用し、2 5 0 m l の溶解媒体、1 5 d p m で、各製剤について溶解試験を行った。異なる溶解媒体 (1) D I 水および (2) p H 変化を使用して 2 つの溶解法を実施した。表 5 9 は D I 水での溶解の結果であり、表 6 0 は p H 変化 (0. 1 M) での溶解の結果である。

40

【表 5 9】

時間 (時間)	実施例63 (30%ガム)	実施例64 (22.5%ガム)	実施例65 (20%ガム)	実施例66 (15%ガム)	実施例67 (10%ガム)	実施例68 (7.5%ガム)
0	0	0	0	0	0	0
1	0	1.2	0	0	0	0
1.5	0	33.4	0	30.8	64.5	98.8
2	30.1	98.6	64.5	99.3	98.4	100
2.5	98.7	100	99.5	100	100	100
3	100	100	100	100	100	100
3.5	100	100	100	100	100	100

10

【表 6 0】

時間 (時間)	実施例63 (30%ガム)	実施例64 (22.5%ガム)	実施例65 (20%ガム)	実施例66 (15%ガム)	実施例67 (10%ガム)	実施例68 (7.5%ガム)
0	0	0	0	0	0	0
1	0	0.8	0	0	0	32
3	5.8	1	0	0.8	0.7	98.9
5	6.7	3.4	3.3	5.6	91.3	100
8	10.8	19.4	11	96.8	100	100
11	15.7	37.6	69.5	100	100	100
14	67.8	93	100	100	100	100

20

データの分析により、得られたデータの linear fit に基づく遅延時間の概算が可能となる。データは遅延時間が製剤中のガムのレベルに依存して 0 から 8 時間まで変化することを示している。表 6 1 は実施例、使用したガムの比率（％）、および概算した放出前の遅延時間の概要である。

【表 6 1】

概算した放出前の遅延時間

実施例番号	ガムの比率（％）	遅延時間（時間）
68	7.5	0.7
67	10.0	1.7
66	15.0	3.6
65	20.0	5.0
64	22.5	7.4
63	30.0	9.2

30

【0205】

（実施例 6 9）

実施例 6 9 では、他の製剤を調製し、米国薬局方器具 3 型を使用し、250 ml の溶解媒体を用い、表 6 2 に示す浸漬／分で試験した。

40

【0206】

特定の溶解媒体を以下に示す：

D I 水：米国薬局方 純水；

pH 変化 NI（“イオン未含有”）、または、pH 変化：実施例 6 1 に記載する pH 変化法で、イオンを使用しないで pH 調整する；

pH 変化（0.1 M）：実施例 6 1 に記載する pH 変化法で、塩を使用してイオン強度を 0.1 モルとする；

pH 7.5：pH 7.5 である溶解媒体；

50

pH 7.5 (0.1M) : pH 7.5、イオン強度 0.1M である溶解媒体 ;
 SGI : 胃液をシミュレーションしたもの ;
 ピーナッツ油 pH 7.5 : pH 7.5 のピーナッツ油 ;
 記載する他の溶解媒体は、上記を考慮して、当業者に容易に理解される (例えば pH 1.5 : pH 1.5 である溶解媒体、など)。

【0207】

コメント部分に記載するある種の添加剤に関しては、それらの添加剤はコアをコーティングする前に圧縮コーティングに添加した。

【表62】

試験	コーティング	コア	コーティング	錠剤	コーティング	溶解	溶解	溶解時間(時間、陰影つき)						
	実施例	実施例	量	重量	サイズ	媒体	時間	VS%溶解						
			(mg)	(mg)	(in.)			0	1	2	3	4	5	6
1	Ex. 14	Ex. 22	250	300	5/16	DI 水	15	0	0	100	100	100	100	100
2	Ex. 14	Ex. 22	250	300	5/16	pH 変化 NI	15	0	0	33	100	100	100	100
3	Ex. 14	Ex. 22	250	300	5/16	pH 変化 (0.1M)	15	0	0	0.8	15	90	100	100
4	Ex. 14	Ex. 22	250	300	5/16	pH 1.5	15	0	0	6.3	81	98	100	100
5	Ex. 14	Ex. 22	250	300	5/16	pH 7.5	15	0	0	0	56	95	100	100
6	Ex. 14	Ex. 22	180	230	5/16	pH 1.5 (0.1M)	15	0	0	11	98	100	100	100
7	Ex. 14	Ex. 22	180	230	5/16	pH 変化	15	0	0	0	81	100	100	100
8	Ex. 14	Ex. 22	180	230	5/16	DI 水	15	0	0	83	100	100	100	100
9	75% Ex. 2 及び 25% Ex. 4	Ex. 22	250	300	5/16	DI 水	15	0	0	0.9	17.1	65.1	85.8	100

10

20

30

10	75% Ex. 2 及び25% Ex. 4	Ex. 22	250	300	5/16	DI 水	30	0	0	50	82	100	100	100
11	75% Ex. 2 及び25% Ex. 4	Ex. 22	250	300	5/16	DI 水	5	0	0	0	0	0	2.7	7.8
12	75% Ex. 2 及び25% Ex. 4	Ex. 22	250	300	5/16	pH 7.5 (0.1M)	15	0	0	0	0	0	0	0
13	75% Ex. 2 及び25% Ex. 4	Ex. 22	250	300	5/16	pH 7.5 (0.01M)	15	0	0	50	100	100	100	100
14	75% Ex. 2 及び25% Ex. 4	Ex. 24	250	300	5/16	DI 水	15	0	0	0	7.5	16.7	35.4	50
15	75% Ex. 2 及び25% Ex. 4	Ex. 22	250	300	5/16	ピーナッツ油	15	0	0	0.4	80	86	100	100
16	75% Ex. 2 及び25% Ex. 4	Ex. 24	250	300	5/16	DI 水	15	0	0	0	3.7	55.8	77.8	100
17	Ex. 2	Ex. 24	170	220	9/32	DI 水	15	0	0	0	0	0	0	17
18	Ex. 2	Ex. 24	170	220	9/32	DI 水	15	0	0	0	0	0	17	100
19	Ex. 2	Ex. 24	170	220	9/32	DI 水	15	0	0	0	0	0	0	100
20	Ex. 2	Ex. 24	170	220	9/32	DI 水	15	0	0	0	0	0	0	42
21	Ex. 2	Ex. 24	170	220	9/32	DI 水	15	0	0	0	22	84	100	100
22	Ex. 2	Ex. 24	170	220	9/32	DI 水	15	0	0	1.8	1.8	42	62	100
23	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 1.5	15	0	0	0	0	0	0	0
24	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 7.5	15	0	0	0	0	0	0	0
25	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 1.5	15	0	0	0	0	0	0	0
26	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 7.5	15	0	0	0	0	0	0	0

10

20

30

40

27	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 1.5	15	0	0	0	0	0	0	0
								0	6	8	10	12	14	16
28	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 7.5	15	0	0	0	0	0	0	0
								0	6	8	10	12	14	16
29	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 1.5	15	0	0	0	0	0	0	0
								0	6	8	10	12	14	16
30	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 1.5	15	0	0	0	0	0	0	0
								0	6	8	10	12	14	16
31	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 1.5	15	0	0	0	0	0	0	0
								0	8	10	12	14	16	18
32	Ex. 6	Ex. 24	450	500	3/8	DI 水	15	0	1.6	6.9	13	46	67	100
								0	8	10	12	14	16	18
33	Ex. 6	Ex. 24	450	500	3/8	DI 水	15	0	0	0	0	3.3	4.9	37

								0	8	10	12	14	16	18
34	Ex. 6	Ex. 24	450	500	3/8	DI 水	15	0	0	0	0	0	2.3	
								0	8	10	12	14	16	18
35	Ex. 6	Ex. 24	450	500	3/8	DI 水	15	0	0	0	0	0	64	67
								0	8	10	12	14	16	18
36	Ex. 6	Ex. 24	450	500	3/8	DI 水	15	0	4.8	10	16	56	99	100
								0	8	10	12	14	16	18
37	Ex. 6	Ex. 24	450	500	3/8	DI 水	15	0	4.8	10	16	56	99	100
								0	10	14	16	18	20	22
38	Ex. 6	Ex. 24	450	500	3/8	DI 水	15	0	7.3	17	47	62	99	100
								0	12	14	16	18	20	24
39	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	DI 水	15	0	2.9	5.1	7.6	10	27	73
								0	1	2	3	4	5	6
40	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	DI 水	15	0	0	0.5	0.5	0.5	99	100
								0	10	14	16	18	20	22
41	Ex. 6	Ex. 24	450	500	3/8	DI 水	15	0	4.1	13	40	69	83	83
								0	5	4	5	6	7	8
42	Ex. 10	Ex. 25	450	500	3/8	DI 水	15	0	0	0	0	8.3	12	12
								0	4	8	12	16	20	24
43	Ex. 10	Ex. 25	450	500	3/8	pH 1.5	15	0	0	0	0	0	0	14
								0	3	4	5	6	7	8
44	Ex. 10	Ex. 28	450	500	3/8	DI 水	15	0	0	0	74	100	100	100
								0	3	4	5	6	7	8
45	Ex. 10	Ex. 26	450	500	3/8	DI 水	15	0	0	0	78	100	100	100

10

20

30

40

46	Ex. 10	Ex. 28	450	500	3/8	pH 1.5	15	0	4	8	12	16	20	24	29
47	Ex. 10	Ex. 26	450	500	3/8	pH 1.5	15	0	0	0	0	0	0	0	16
48	Ex. 10	Ex. 27	450	500	3/8	DI 水	15	0	0	0	15	100	100	100	
49	Ex. 2	Ex. 27	250	300	5/16	DI 水	15	0	0	0	0	0	16	100	
50	Ex. 2	Ex. 28	250	300	5/16	DI 水	15	0	0	0.5	0.5	0.5	0.5	38	
51	Ex. 2	Ex. 27	250	300	5/16	pH 1.5	15	0	0	0	0	0	0	12	
52	Ex. 2	Ex. 28	250	300	5/16	pH 1.5	15	0	0	0	0	0	0	15	
53	Ex. 10	Ex. 27	450	500	3/8	pH 1.5	15	0	0	0	0	0	1.9	26	
54	Ex. 10	Ex. 31	450	500	3/8	DI 水	15	0	8.6	25.3	32.3	66.7	82.9	100	
55	Ex. 10	Ex. 29	450	500	3/8	DI 水	15	0	0	0	2.7	97	100	100	
56	Ex. 10	Ex. 31	450	500	3/8	pH 変化	15	0	0	0	0	0	0	16	
57	Ex. 10	Ex. 29	450	500	3/8	pH 変化	15	0	0	0	0	0	0	18	
58	Ex. 10	Ex. 29	450	500	3/8	pH 変化	15	0	0	0	0	19	19	88	
59	Ex. 10	Ex. 18	450	500	3/8	DI 水	15	0	9.2	57	100	100	100	100	
60	Ex. 10	Ex. 31	450	500	3/8	pH 変化	15	0	0	0	0	19	19	23	
61	Ex. 10	Ex. 31	450	500	3/8	DI 水	15	0	0	0	0	15	41	61	
62	Ex. 10	Ex. 31	450	500	3/8	pH 変化	15	0	0	0	0	0	33	33	
63	Ex. 10	Ex. 31	450	500	3/8	pH 変化	15	0	0	0	0	0	33	100	
64	Ex. 10	Ex. 31	450	500	3/8	pH 変化	15	0	0	0	0	11	13	48	

10

20

30

40

								0	2	4	6	10	20	24
65	Ex. 10	Ex. 29	450	500	3/8	pH 変化	15	0	0	0	0	11	11	69
								0	3	4	5	6	7	8
66	Ex. 10	Ex. 31	450	500	3/8	水	15	0	0	0	0	67	100	100
								0	2	4	6	16	20	24
67	Ex. 10	Ex. 35	450	500	3/8	pH 変化	15	0	0	0	0	7.1	37	100
								0	2	4	6	16	20	24
68	Ex. 10	Ex. 32	450	500	3/8	pH 変化	15	0	0	0	0	150	28	100
								0	2	4	6	16	20	24
69	Ex. 10	Ex. 34	450	500	3/8	pH 変化	15	0	0	0	0	0	18	70
								0	3	4	5	6	7	8
70	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 1.5	15	0	0	0	0	0	0	0
								0	2	3	4	5	6	7
71	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 5.5	15	0	0	0	0	52	100	100
								0	2	3	4	5	6	7
72	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 7.5	15	0	0	0	0	20	100	100
								0	2	3	4	5	6	7
73	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 7.5 緩衝液	15	0	0	0	0	0	0	0
								0	3	4	5	6	7	8
74	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 3.5	15	0	0	0	0	65	95	100
								0	3	4	5	6	7	8
75	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 5.5	15	0	0	0	0	100	100	100
								0	1	2	3	4	5	6
76	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 変化	15	0	0	0	0	0	78	100
								0	3	4	5	6	7	8
77	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	SGI	15	0	0	0	0	0	0	0
								0	8	10	12	14	16	18
78	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 1.5	15	0	0	0	0	0	0	57
								0	8	10	12	14	16	18
79	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 1.5	30	0	0	0	49	49	49	100
								0	8	10	12	14	16	18
80	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 7.5	15	0	0	0	0	0	0	45
								0	8	10	12	14	16	18
81	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 7.5	30	0	0	12	41	41	41	100
								0	2	4	6	8	10	12
82	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	ピーナツ油 pH1.5	15	0	0	0	0	0	0	0
								0	2	4	6	8	10	12
83	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	ピーナツ油 pH1.5	15	0	0	0	100	100	100	100

10

20

30

40

84	Ex. 1	Ex. 24	250	300	5/16	DI 水	15	0	2	4	5	6	7	8
								0	0	86	100	100	100	100
85	Ex. 10	Ex. 24	250	300	5/16	DI 水	15	0	2	3	4	5	6	7
								0	0	0	18	97	100	100
86	Ex. 10	Ex. 24	400	450	5/16	DI 水	5	0	8	9	10	11	12	14
								0	0	16	37	99	100	100
87	Ex. 10	Ex. 24	400	450	5/16	DI 水	15	0	2	3	4	5	6	7
								0	0	0	0	98	100	100
88	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	DI 水	15	0	4	4.5	5	5.5	6	6.8
								0	0	0	0	51	83	100
89	Ex. 10	Ex. 24	550	600	7/16	DI 水	10	0	6	7	8	9	10	11
								0	0	0	89	100	100	100
90	Ex. 10	Ex. 24	550	600	7/16	DI 水	15	0	5	5.5	6	6.5	7	7.5
								0	0	11.5	87.1	100	100	100
91	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	DI 水	5	0	10	10.5	11	11.5	12	12.5
								0	0	0	4.3	49.1	97.1	100
92	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	DI 水	10	0	7	8	9	10	11	12
								0	0	45.4	66.7	83.3	100	100
93	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	DI 水	15	0	5	5.5	5.75	6	6.25	6.75
								0	0	33.3	33.3	66.7	83.3	100
94	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	DI 水	20	0	5	5.5	6	6.5	7	7.5
								0	0	0	39	99.3	100	100
95	Ex. 10	Ex. 22	250	300	5/16	DI 水	15	0	2	3	4	5	6	7
								0	0	0	67	100	100	100
96	Ex. 2	Ex. 20	850	900	1/2	DI 水	15	0	2	3	4	5	6	7
								0	37	48	48	48	48	98
97	Ex. 3	Ex. 20	250	300	3/8	DI 水	15	0	2	3	4	5	6	7
								0	0.8	42	42	97	100	100
98	Ex. 2	Ex. 21	250	300	3/8	DI 水	15	0	4	6	8	10	12	16
								0	0	0	0	0	100	100
99	Ex. 2	Ex. 21	350	400	3/8	DI 水	15	0	4	6	8	10	12	16
								0	0	0	0	0	20	20
100	Ex. 2	Ex. 21	150	200	9/32	DI 水	15	0	3	3	4	5	6	8
								0	17	17	23	36	41	100
101	Ex. 2	Ex. 19	150	200	9/32	DI 水	15	0	2	3	4	5	6	8
								0	0	0	0	0	0	0
102	Ex. 3	Ex. 19	150	200	9/32	DI 水	15	0	4	5	6	8	10	12
								0	55.6	55.6	66.7	66.7	85.7	100

10

20

30

40

								0	4	6	8	10	12	16
103	Ex. 3	Ex. 19	250	300	3/8	DI 水	15	0	0	100	100	100	100	100
								0	4	6	8	10	12	16
104	Ex. 3	Ex. 19	250	300	3/8	DI 水	15	0	0	0	18	52	100	100
								0	4	6	8	10	12	16
105	Ex. 2	Ex. 19	150	200	9/32	DI 水	15	0	0	0	0	0	46	67
								0	4	6	8	10	12	16
106	Ex. 2	Ex. 22	175	225	9/32	DI 水	15	0	0	0	0	0	25	100
								0	4	6	8	10	12	16
107	Ex. 2	Ex. 22	170	220	9/32	DI 水	15	0	0	0	0	0	17	100
								0	14	15	16	17	18	19
108	Ex. 2	Ex. 23	355	525	5/16	DI 水	15	0	7.5	55	100	100	100	100
								0	14	15	16	17	18	19
109	Ex. 2	Ex. 23	390	560	5/16	DI 水	15	0	35	56	76	80	93	100
								0	12	15	14	15	16	17
110	Ex. 2	Ex. 23	330	500	3/8	DI 水	15	0	11	33	52	75	90	100
								0	8	10	12	14	16	18
111	Ex. 2	Ex. 24	250	300	7/16	DI 水	15	0	0	0	0	0	0	33
								0	8	10	12	14	16	18
112	Ex. 2	Ex. 24	250	300	5/16	DI 水	15	0	3	6.6	11	16	34	87
								0	8	10	12	14	16	20
113	Ex. 2	Ex. 31	250	300	5/16	DI 水	15	0	1.1	5.9	44	92	100	100
								0	4	6	8	10	12	16
114	Ex. 3	Ex. 21	350	400	3/8	DI 水	15	0	0	0	0	6.8	34	100
								0	4	6	8	10	12	16
115	Ex. 3	Ex. 21	250	300	3/8	DI 水	15	0	0	0	0	36	100	100
								0	2	5	4	5	6	8
116	Ex. 2	Ex. 19	150	200	9/32	DI 水	15	0	0	0	0	0	0	0
								0	4	6	8	10	12	16
117	Ex. 2	Ex. 19	150	200	9/32	DI 水	15	0	0	0	0	20	67.7	100
								0	4	6	8	10	12	16
118	Ex. 3	Ex. 19	250	300	3/8	DI 水	15	0	100	100	100	100	100	100
								0	4	6	8	10	12	16
119	Ex. 2	Ex. 19	250	300	3/8	DI 水	15	0	0	0	18	52	100	100
								0	4	6	8	10	12	16
120	Ex. 3	Ex. 19	170	220	9/32	DI 水	15	0	0	30	65	95	95	100
								0	2	4	6	8	10	12
121	Ex. 3	Ex. 19	170	220	9/32	pH 変化	15	0	0	0	0	0	0	5

10

20

30

40

122	Ex. 3	Ex. 24	450	500	5/16	DI 水	15	0	6	8	10	12	14	16
								0	0	33	33	100	100	100
123	Ex. 3	Ex. 24	250	300	5/16	DI 水	15	0	2	4	6	8	10	14
								0	0	0	5.6	25	68	91
124	Ex. 9	Ex. 24	250	300	5/16	DI 水	15	0	2	3	4	5	6	7
								0	0	0	32	100	100	100
125	Ex. 9	Ex. 24	450	500	3/8	DI 水	15	0	2	3	4	5	6	7
								0	0	0	0	0.7	86	100
126	Ex. 4	Ex. 24	250	300	5/16	DI 水	15	0	2	3	4	5	6	7
								0	0	22	100	100	100	100
127	Ex. 4	Ex. 24	250	300	5/16	DI 水	15	0	2	3	4	5	6	7
								0	11	73	100	100	100	100
128	Ex. 4	Ex. 22	250	300	5/16	DI 水	15	0	3	15	14	45	5	55
								0	0	52	100	100	100	100
129	Ex. 4	Ex. 22	250	300	5/16	DI 水	15	0	3.5	3.7	13	4	42	45
								0	0	23	36	45	64	97
130	Ex. 4	Ex. 22	250	300	5/16	DI 水	15	0	3	3.5	4	45	5	55
								0	3.8	74	100	100	100	100
131	Ex. 4	Ex. 22	250	300	5/16	DI 水	15	0	2	3	4	5	6	7
								0	0	8.1	55	100	100	100
132	Ex. 4	Ex. 22	250	300	5/16	pH 変化 イオンなし	15	0	1	1	1	5	7	10
								0	0	0	0	7.7	18	100
133	Ex. 4	Ex. 22	250	300	5/16	DI 水	15	0	1	2	3	4	5	6
								0	0	0	0	32	100	100
134	Ex. 4	Ex. 22	250	300	5/16	pH 変化	15	0	1	2	3	5	8	11
								0	0	0	0	0	0	0
135	Ex. 4	Ex. 22	250	300	5/16	pH 変化	15	0	1	3	5	8	15	20
								0	0	0	0	11	70	100
136	Ex. 4	Ex. 22	250	300	5/16	pH 変化	30	0	1	3	5	10	15	10
								0	0	0	17	100	100	100
137	Ex. 8	Ex. 22	170	220	9/32	DI 水	15	0	2	4	6	8	10	12
								0	92	100	100	100	100	100
138	Ex. 8	Ex. 24	170	220	9/32	DI 水	15	0	1	2	3	4	5	6
								0	28	100	100	100	100	100
139	Ex. 8	Ex. 24	250	300	5/16	DI 水	15	0	1	2	3	4	5	6
								0	0	50	100	100	100	100
140	Ex. 7	Ex. 24	250	300	5/16	DI 水	15	0	1	2	3	4	5	6
								0	0	13.1	71.3	94.1	96	96

10

20

30

40

								0	1	2	3	4	5	6
141	Ex. 7	Ex. 24	350	400	3/8	DI 水	15	0	0	0	25	100	100	100
								0	2	4	6	8	10	12
142	Ex. 6	Ex. 24	250	300	5/16	DI 水	15	0	0	100	100	100	100	100
								0	1	2	3	4	5	6
143	Ex. 5	Ex. 24	250	300	5/16	DI 水	15	0	0	0	0	0	100	100
								0	3	4	5	6	7	8
144	Ex. 5	Ex. 24	400	450	3/8	DI 水	15	0	0	0	0	75	91	100
								0	1	2	3	4	5	6
145	Ex. 6	Ex. 24	400	450	3/8	DI 水	15	0	0	0	17	83	100	100
								0	3	10	12	14	16	20
146	50% LBG	Ex. 24	400	450	3/8	DI 水	15	0	2.8	6	9.5	57	87.3	100
								0	3	10	12	14	16	20
147	30% LBG	Ex. 24	400	450	3/8	DI 水	15	0	5.7	12	19	98	100	100
								0	10	14	16	18	20	22
148	30% LBG	Ex. 24	450	500		DI 水	15	0	4.1	13	40	69	83	83
								0	2	3	4	5	6	7
149	50% Ex. 4 及び 50% Ex. 2	Ex. 22	250	300	5/16	DI 水	15	0	0	0	0	0	0	0
								0	3	15	21	25	3	6
150	キサントゲム	Ex. 22	170	220	9/32	DI 水	15	0	0	0	55.9	100	100	100
								0	3	1	2	3	4	5
151	キサントゲム	Ex. 24	170	220	9/32	DI 水	15	0	0	0	0	67	100	100
								0	3	14	23	26	27	28
152	キサントゲム	Ex. 24	250	300	5/16	DI 水	15	0	0	0	38	100	100	100
								0	2	3	4	5	6	8
153	30% キサントゲム	Ex. 24	250	300	5/16	DI 水	15	0	0	80	100	100	100	100
								0	2	4	6	8	10	12
154	50% キサントゲム	Ex. 24	250	300	5/16	DI 水	15	0	0	0	100	100	100	100
								0	4	5	5.5	6	6.5	7
155	50% キサントゲム	Ex. 24	250	300	5/16	DI 水	15	0	2.6	99	100	100	100	100
								0	6	8	10	12	14	15
156	キサントゲム	Ex. 24	250	300	5/16	pH 1.5	15	0	0	0	0	0	0	52
								0	1	3	5	8	11	14
157	Ex. 11	Ex. 36	250	300	5/16	pH 変化	15	0	0	5.8	6.7	11	16	68
								0	1	3	5	8	11	14
158	Ex. 12	Ex. 36	250	300	5/16	pH 変化	15	0	0.8	1	3.4	19	38	93

10

20

30

40

									0	1	3	5	8	11	14
159	Ex. 14	Ex. 36	250	300	5/16	pH 変化	15		0	0	0.8	5.6	97	100	100
									0	1	3	5	8	11	14
160	Ex. 16	Ex. 36	250	300	5/16	pH 変化	15		0	3.2	99	100	100	100	100
									0	0.5	1	1.5	2	2.5	3
161	Ex. 16	Ex. 36	250	300	5/16	DI 水	15		0	0	98	100	100	100	100
									0	0.5	1	1.5	2	2.5	3
162	Ex. 14	Ex. 36	250	300	5/16	DI 水	15		0	0	31	99	100	100	100
									0	1	1.5	2	2.5	3	3.5
163	Ex. 15	Ex. 36	250	300	5/16	DI 水	15		0	1	33	99	100	100	100
									0	1	1.5	2	2.5	3	3.5
164	Ex. 11	Ex. 36	250	300	5/16	DI 水	15		0	0	0	30	99	100	100
									0	1	1.5	2	2.5	3	3.5
165	Ex. 16	Ex. 36	250	300	5/16	pH 7.5 [0.1M]	15		0	0	98	100	100	100	100
									0	1	3	5	8	11	14
166	Ex. 14	Ex. 36	250	300	5/16	pH 7.5 [0.1M]	15		0	0	0	42	100	100	100
									0	1	3	5	8	11	14
167	Ex. 12	Ex. 36	250	300	5/16	pH 7.5 [0.1M]	15		0	0	0	0	6.4	100	100
									0	1	3	5	8	11	14
168	Ex. 11	Ex. 36	250	300	5/16	pH 7.5 [0.1M]	15		0	0	0	0	4.3	11	97
									0	1	3	5	8	11	14
169	Ex. 16	Ex. 36	250	300	5/16	pH 1.5 [0.1M]	15		0	0	98	100	100	100	100
									0	1	3	5	8	11	14
170	Ex. 14	Ex. 36	250	300	5/16	pH 1.5 [0.1M]	15		0	0	0	33	99	100	100
									0	1	3	5	8	11	14
171	Ex. 12	Ex. 36	250	300	5/16	pH 1.5 [0.1M]	15		0	0	0	2.2	9.6	61	100
									0	1	3	5	8	11	14
172	Ex. 11	Ex. 36	250	300	5/16	pH 1.5 [0.1M]	15		0	0	0	0	6	13	73
									0	0.5	1	1.5	2	2.5	3
173	Ex. 15	Ex. 36	250	300	5/16	DI 水	15		0	0	65	99	100	100	100
									0	0.5	1	1.5	2	2.5	3
174	Ex. 13	Ex. 36	250	300	5/16	DI 水	15		0	0	0	65	100	100	10
									0	1	3	5	8	11	14
175	Ex. 15	Ex. 36	250	300	5/16	pH 変化	15		0	0	0.7	91	100	100	100
									0	1	3	5	8	11	14
176	Ex. 13	Ex. 36	250	300	5/16	pH 変化	15		0	0	0	3.3	11	70	100
									0	1	3	5	8	11	14
177	Ex. 15	Ex. 36	250	300	5/16	pH 7.5 [0.1M]	15		0						

10

20

30

40

178	Ex. 13	Ex. 36	250	300	5/16	pH 7.5 [0.1M]	15	0						
179	Ex. 15	Ex. 36	250	300	5/16	pH 1.5 [0.1M]	15	0						
180	Ex. 13	Ex. 36	250	300	5/16	pH 1.5 [0.1M]	15	0						

【0208】

10

コメント：

1. 試験 9 は平均した統合データである。
2. 試験 14 は平均した統合データである。
3. 試験 16 は平均した統合データである。
4. 試験 17 は更なる添加剤として 5 % PVP をコーティングに添加した。
5. 試験 18 は更なる添加剤として 10 % PVP をコーティングに添加した。
6. 試験 19 は更なる添加剤として 5 % MCC をコーティングに添加した。
7. 試験 20 は更なる添加剤として 5 % MCC をコーティングに添加した。
8. 試験 21 は更なる添加剤として 10 % PEG をコーティングに添加した。
9. 試験 22 は更なる添加剤として 5 % PEG をコーティングに添加した。
10. 試験 23 は更なる添加剤として 10 % MCC をコーティングに添加した。
11. 試験 24 は更なる添加剤として 20 % MCC をコーティングに添加した。
12. 試験 25 は更なる添加剤として 5 % PEG をコーティングに添加した。
13. 試験 26 は更なる添加剤として 5 % PEG をコーティングに添加した。
14. 試験 27 は更なる添加剤として 10 % PVP をコーティングに添加した。
15. 試験 28 は更なる添加剤として 10 % PVP をコーティングに添加した。
16. 試験 29 は更なる添加剤として 10 % PEG をコーティングに添加した。
17. 試験 30 は更なる添加剤として 5 % PVP をコーティングに添加した。
18. 試験 31 は更なる添加剤として 15 % PEG をコーティングに添加した。
19. 試験 32 は更なる添加剤として 5 % 硫酸カルシウムをコーティングに添加した。
20. 試験 33 は更なる添加剤として 10 % 硫酸カルシウムをコーティングに添加した。
21. 試験 34 は更なる添加剤として 10 % 硫酸カルシウムをコーティングに添加した。
22. 試験 35 は更なる添加剤として 30 % 硫酸カルシウムをコーティングに添加した。
23. 試験 36 は更なる添加剤として 5 % 硫酸カルシウムをコーティングに添加した。
24. 試験 37 は更なる添加剤として 10 % 硫酸カルシウムをコーティングに添加した。
25. 試験 38 は更なる添加剤として 30 % 硫酸カルシウムをコーティングに添加した。
26. 試験 39 は更なる添加剤として 30 % 硫酸カルシウムをコーティングに添加した。
27. 試験 40 は更なる添加剤として 15 % PEG をコーティングに添加した。
28. 試験 41 は更なる添加剤として 305 % 硫酸カルシウムをコーティングに添加した。
29. 試験 54 は平均した統合データである。
30. 試験 90 は平均した統合データである。
31. 試験 96 は 2 個の錠剤に基づいて行った。
32. 試験 97 は 2 個の錠剤に基づいて行った。

50

- 33. 試験98は3個の錠剤に基づいて行った。
- 34. 試験99は3個の錠剤に基づいて行った。
- 35. 試験100は6個の錠剤に基づいて行った。
- 36. 試験101は3個の錠剤に基づいて行った。
- 37. 試験102は平均した統合データである。
- 38. 試験103は3個の錠剤に基づいて行った。
- 39. 試験104は3個の錠剤に基づいて行った。
- 40. 試験105は3個の錠剤に基づいて行った。
- 41. 試験106は12個の錠剤に基づいて行った。
- 42. 試験107は平均した統合データである。
- 43. 試験108は6個の錠剤に基づいて行った。
- 44. 試験109は12個の錠剤に基づいて行った。
- 45. 試験110は12個の錠剤に基づいて行った。
- 46. 試験111は3個の錠剤に基づいて行った。
- 47. 試験112は6個の錠剤に基づいて行った。
- 48. 試験113は12個の錠剤に基づいて行った。
- 49. 試験117は平均した統合データである。
- 50. 試験120は平均した統合データである。
- 51. 試験140は平均した統合データである。
- 52. 試験146は平均した統合データである。
- 53. 試験150は平均した統合データである。

10

20

【0209】

上に提供した実施例は限定的なものでないことを意図する。本発明の多くの他の変法は当業者に明白であり、添付の特許請求の範囲内であることを意図する。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
19 September 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/072033 A2

- (51) International Patent Classification: A61K (74) Agents: DAVIDSON, Clifford, M. et al.; Davidson, Davidson & Kappel LLC, 14th floor, 485 Seventh Avenue, New York, NY 10018 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US02/07935
- (22) International Filing Date: 13 March 2002 (13.03.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60275382 13 March 2001 (13.03.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): PEN-
WEST PHARMACEUTICALS CO. [US/US]; 2981
Route 22, Patterson, NY 12563-9970 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): BAICHWAL,
Anand, R. [IN/US]; 5 Kendall Drive, Wappingers Falls,
NY 12590 (US); WOODCOCK, Paul [GB/US]; 31
Mist Hill Drive, Brookfield, CT 06804 (US); HIGGINS,
Raymond [US/US]; 5 Money Road, New Milford, CT
06776 (US); COBB, Jaelyn [US/US]; 41 1/2 Bracket
Street, Niantic, CT 06357 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, GU, HK,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).
- Published:
without international search report and to be republished
upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance
Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning
of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/072033 A2

(54) Title: CHRONOTHERAPEUTIC DOSAGE FORMS CONTAINING GLUCOCORTICOSTEROID

(57) Abstract: A chronotherapeutic pharmaceutical formulation comprising a core containing an active agent (e.g., a drug) and a delayed release compression coating comprising a natural or synthetic gum applied onto the surface of the core.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

**CHRONOTHERAPEUTIC DOSAGE FORMS
CONTAINING GLUCOCORTICOSTEROID****FIELD OF THE INVENTION**

The present invention relates to a chronotherapeutic dosage form containing a therapeutically effective amount of a drug. The present invention is further related to methods of preparing such formulations, and to methods of treatment utilizing such formulations.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Coordinating biological rhythms (chronobiology) with medical treatment is called chronotherapy. Chronotherapy takes into consideration a person's biological rhythms in determining the timing – and sometimes the amount – of medication to optimize desired effects of a drug(s) and minimize the undesired effects. The synchronization of medication levels to the biological rhythms of disease activity is playing an increasing role in the management of common cardiovascular conditions such as hypertension, elevated cholesterol, angina, stroke and ischemic heart disease, according to experts in this new and ever-expanding field. For example, in humans, at 1am post-surgical death is most likely; at 2am peptic ulcers flare up; at 3am blood pressure bottoms out; at 4am asthma is at its worst. When one wakes up, hay fever is at its most tormenting, and in the morning hours, as one's blood pressure rises to meet the day, one is most likely to suffer a heart attack or stroke. Rheumatoid arthritis improves through the day, but osteoarthritis grows worse. Alcohol is least toxic to the body at around 5pm: cocktail hour.

The first application of chronotherapy, in the 1960s, was a synthetic corticosteroid tablet (Medrol, Upjohn). Clinicians found that when used in the morning, the drug was more effective and caused fewer adverse reactions. Another example of a commercial product employing chronotherapy is the bronchodilator, Uniphyll®, a long-acting theophylline preparation manufactured by Purdue Frederick (approved by the FDA in 1989). Taken once a day at dinner to control night-time asthma symptoms. Uniphyll

WO 02/072033

PCT/US02/07935

causes theophylline blood levels to reach their peak and improve lung function during the difficult morning hours

Oral controlled release delivery systems may also be capable of passing over the entire tract of the small intestine, including the duodenum, jejunum, and ileum, so that the active ingredients can be released directly in the colon, if such site specific delivery is desired. One means of accomplishing this is by providing a coating surrounding the active pharmaceutical formulation core so as to preserve the integrity of the formulation while it is passing through the gastric tract. The high acidity of the gastric tract and presence of proteolytic and other enzymes therein generates a highly digestive environment that readily disintegrates pharmaceutical formulations that do not possess some type of gastro-resistance protection. This disintegration would typically have a detrimental effect upon the sustained release of the active agent. Such coated pharmaceutical formulations, in addition to slowing the release rate of the active agent contained within the core of the tablet, can also effectuate a delay in the release of the active ingredient for a desired period of time such that the dissolution of the active drug core can be delayed. Examples of coated pharmaceutical delivery systems for delayed release can be found in U.S. Patents Nos. 4,863,742 (Panoz et al.) and 5,891,474 (Busetti et al.), as well as in European Patent Applications Nos. 366 621, 572 942 and 629 398. In the delayed release tablets described in each of these references, the therapeutically active drug core is coated with at least one and potentially several layers of coating, wherein the layers of coating have a direct effect upon the timed release of the active drug within the tablet core into the system of the patient.

It is considered desirable by those skilled in the art to provide an oral controlled release delivery system that is adaptable to deliver a drug(s) such that release rates and drug plasma profiles can be matched to physiological and chronotherapeutic requirements.

OBJECTS AND SUMMARY OF THE INVENTION

It is an object of the present invention to provide an oral pharmaceutical dosage form that releases a steroidal drug(s) into the body of a patient at a predetermined time after oral ingestion of the dosage form by the patient.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

It is a further object of the present invention to provide an oral pharmaceutical dosage form that provides a delayed release of a steroidal drug(s) into the gastrointestinal tract of a patient at a predetermined time after oral ingestion of the dosage form.

It is a further object of certain embodiments of the present invention to provide an oral pharmaceutical dosage form having a core containing steroidal drug, the core being compression coated with a coating that provides a delayed release of the drug from the dosage form after the dosage form is orally administered to a patient.

It is a further object of certain embodiments of the present invention to provide an oral pharmaceutical dosage form having a drug-containing core that is compression coated with a coating which provides a delayed release of the steroidal drug when the dosage form is orally administered to a patient.

It is a further object of certain embodiments of the present invention to provide a dosage form which allows time-specific dosing for arthritis, which is typically more symptomatic in the early morning corresponding to circadian rhythms.

It is a further object of certain embodiments of the present invention to provide a dosage form which provides a delayed release of steroidal drug from the dosage form, followed by a sustained release of the drug thereafter as the dosage form travels through the gastrointestinal tract.

It is a further object of certain embodiments of the present invention to provide a compression coated dosage form having an immediate release layer of a glucosteroid drug(s) overcoating a compression coated core which provides a delayed release of a glucocorticosteroid drug(s) from the dosage form; the core optionally providing a sustained release of the glucocorticosteroid drug thereafter as the dosage form travels through the gastrointestinal tract.

It is a further object of certain embodiments of the present invention to provide an oral dosage form which provides site-specific delivery of a steroidal drug (e.g., to the colon).

It is a further object of certain embodiments of the present invention to develop an oral dosage form which provides programmed release of a steroidal drug.

It is a further object of certain embodiments of the present invention to develop an oral dosage form which provides pulsatile release of a steroidal drug.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

In accordance with the above-mentioned objects of the invention, the present invention is directed in part to an oral dosage form which comprises a core comprising a therapeutically effective amount of a steroidal drug, and a compression coating material applied to the core, the compression coating having a delayed release material comprising one or more natural or synthetic gums which are compression coated onto its surface such that the release of the drug from the dosage form is delayed for a desired time period after oral administration of the dosage form to a mammal (e.g., human patient).

In certain preferred embodiments, the compression coating comprises a mixture (e.g., matrix) of xanthan gum, locust bean gum, and a pharmaceutically acceptable saccharide, e.g., a monosaccharide, a disaccharide, a polyhydric alcohol, or a combination of any of the foregoing. In certain preferred embodiments, the core is an immediate release core comprising the drug together with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

The invention is further directed in part to a delayed release oral solid dosage form comprising a core comprising a therapeutically effective amount of a glucocorticosteroid drug, and a delayed release material compression coated onto said core, the delayed release material comprising one or more natural or synthetic gums, the compression coating delaying the release of said drug from said dosage form for a period of time from about 2 to about 18 hours after exposure of the dosage form to an aqueous solution.

The invention is further directed in part to a delayed release oral solid dosage form comprising a core comprising a therapeutically effective amount of a glucocorticosteroid drug, and an agglomerated delayed release material compression coated onto the core, the agglomerated delayed release material comprising a gum selected from, e.g., a homopolysaccharide, a heteropolysaccharide, and a mixture of a homopolysaccharide and a heteropolysaccharide, together with a pharmaceutically acceptable excipient, the compression coating delaying the release of said drug from the dosage form for a predetermined period of time after exposure of the dosage form to an aqueous solution.

The invention is further directed in part to a delayed release oral solid dosage form comprising a core comprising a therapeutically effective amount of a glucocorticosteroid and a disintegrant, and a delayed release material compression coated onto the core, said delayed release material comprising one or more natural or synthetic gums, said compression coating delaying the release of the drug from the dosage form for a predetermined period of time after exposure of the dosage form to an aqueous solution,

WO 02/072033

PCT/US02/07935

the disintegrant being included in the core in an amount effective to cause the release of at least about 50 percent of the drug into said aqueous solution within one hour after said predetermined period of time.

The invention is further directed in part to a delayed release oral solid tablet, comprising a tablet core comprising a therapeutically effective amount of a glucocorticosteroid drug, and a delayed release material compression coated onto the core, the delayed release material comprising one or more natural or synthetic gums, the gums comprising from about 6.5 percent to about 83 percent of the tablet by weight, said compression coating delaying the release of said drug from the dosage form for a period of time from about 2 to about 18 hours after exposure of the dosage form to an aqueous solution.

The invention is further directed to a chronotherapeutic, delayed release oral solid dosage form comprising a core comprising from about 0.01 mg to about 40 mg glucocorticosteroid, and a delayed release material compression coated onto the core, the delayed release material comprising one or more natural or synthetic gums, the compression coating comprising from about 75 to about 94 percent by weight of the oral solid dosage form, and the ratio of the core to gum in the compression coating being from about 1:0.37 to about 1:5, by weight, the compression coating delaying the release of said glucocorticosteroid from the dosage form for a period of time from about 2 to about 18 hours after exposure of the dosage form to an aqueous solution.

The invention is further directed in part to a method of preparing a chronotherapeutic oral solid dosage form of a glucocorticosteroid, comprising preparing a core comprising a therapeutically effective amount of a glucocorticosteroid and from about 5 to about 20% disintegrant, by weight of the core, preparing a granulate of a delayed release material comprising one or more natural or synthetic gums, compression coating the granulate onto said core, the compression coating delaying the release of said glucocorticosteroid from the dosage form until after a period of time from about 2 to about 18 hours after exposure of the dosage form to an aqueous solution. In certain preferred embodiments, the method further comprises preparing the granulate of delayed release material by wet granulating one or more natural or synthetic gums together with at least one pharmaceutically acceptable excipient, and drying the resultant granulate to obtain agglomerated particles of the delayed release material. In certain embodiments the method further comprises granulating the glucocorticosteroid, the

WO 02/072033

PCT/US02/07935

disintegrant, and a pharmaceutically acceptable inert diluent prior to the compression coating step.

In certain preferred embodiments, the disintegrant is a superdisintegrant incorporated in the core in an amount effective to cause the release of at least about 50 percent of the glucocorticosteroid into the aqueous solution within one hour upon completion of the time period for delayed release.

In certain embodiments, the oral dosage form provides a lag time (delayed release of drug) from about 2 to about 18 hours, after oral administration to, e.g., a human subject or patient.

In certain preferred embodiments, the oral dosage form releases at least about 50 percent of the drug(s) contained in the core within about one hour, and preferably at least about 80 percent of the drug(s) contained in the core within about one or two hours, after the end of the lag time provided by the compression coating.

In certain embodiments, the oral dosage form provides a lag time of from about 5 to about 8 hours with a full release by about 8 to about 12 hours, after oral administration, e.g., to a human patient.

In certain preferred embodiments, the oral dosage form provides a lag time of about 6 to about 7 hours with full release by about 8 to about 9 hours, after oral administration of the dosage form.

In certain other preferred embodiments, the oral dosage form provides a lag time of about 6 to about 7 hours, followed by full release of the drug by about 7 to about 8 hours after oral administration.

In yet other embodiments, the formulation provides a lag time from about 9 to about 12 hours, with full release by about 11 to about 13 hours after oral administration, preferably a lag time of about 10 to about 11 hours followed by full release at about 11 to about 12 hours after oral administration of the dosage form.

In yet other embodiments, the formulation provides a lag time of, e.g., about 3-12 hours, with full release of the drug from the dosage form after 24 hours.

By "delayed release" it is meant for purposes of the present invention that the release of the drug is delayed and the drug is not substantially released from the formulation until after a certain period of time, e.g., such that the drug is not released into the bloodstream of the patient immediately upon ingestion by the patient of the tablet but

WO 02/072033

PCT/US02/07935

rather only after a specific period of time, e.g., a 4 hour to a 9 hour delay. For purposes of the present invention, delayed release is synonymous with "timed delay" or a release of drug after a lag time, or a programmed release.

By "sustained release" it is meant for purposes of the present invention that, once the drug is released from the formulation, it is released at a controlled rate such that therapeutically beneficial blood levels (but below toxic levels) of the medicament are maintained over an extended period of time from the start of drug release, e.g., providing a release over a time period, e.g., from about 4 to about 24 hours from the point of drug release after the lag time, onward.

The term "environmental fluid" is meant for purposes of the present invention to encompass, e.g., an aqueous solution (e.g., an in-vitro dissolution bath) or gastrointestinal fluid.

The term USP apparatus type III used herein is described e.g., in the United States Pharmacopeia XXV (2002).

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention may be employed to achieve the time-delayed release of a steroid, e.g., a glucocorticosteroid, and in certain embodiments to provide a controlled-release pharmaceutical formulation for one or more glucocorticosteroids that are desirously delivered over a predetermined period of time. The formulations of the present invention provide the time-delayed release of the drug and may be useful for the treatment of conditions that are desirously treated with that class of drug, e.g., arthritis. For example, the formulations of the present invention are useful for the treatment of morning pathologies such as arthritis, the symptoms of which are generally more acute in the morning as the patient awakens from sleep. These conditions may be treated by administering the time-delayed release formulation according to the present invention to the patient prior to sleeping, such that the delivery of the drug is achieved at about the time the patient awakens, or preferably the drug has been delivered from the dosage form (and absorbed from the gastrointestinal tract) to an extent that it has achieved a therapeutic effect, thereby alleviating the symptoms of the morning pathology.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

The formulations of the present invention comprise a core comprising the drug(s) and a compression coating over the core that comprises one or more natural or synthetic pharmaceutically acceptable gums. In certain especially preferred embodiments, the compression coating comprises a combination of a heteropolysaccharide gum (e.g., xanthan gum) and a homopolysaccharide gum (e.g., locust bean gum), together with a pharmaceutically acceptable saccharide (e.g., lactose, dextrose, mannitol, etc.). In certain preferred embodiments, the gum(s) are wet granulated together with the optional saccharide(s) to form agglomerated particles comprising a mixture of, e.g., xanthan gum, locust bean gum and dextrose.

The goal of the compression coating of the present invention is to delay the release of the active agent, for a predetermined period of time, referred to in the art as a "lag time." In certain embodiments, the release of the active agent is delayed for, or has a lag time of, about 2 to about 12 hours after administration of the dosage form.

The core comprising the active agent can be formulated for either immediate release or sustained release of the active agent. Formulations for both immediate release and sustained release of active agents are well known to those skilled in the art.

In the present invention, when the core comprising the drug is formulated for immediate release, the core can be prepared by any suitable tableting technique known to those skilled in the art. For example, the drug may be admixed with excipient(s) and formed into a tablet core using a conventional tableting press or using conventional wet granulation techniques. According certain preferred embodiments of the present invention, ingredients for the core are dry blended in a V-blender and compressed on a rotary tablet press into tablet cores. Alternatively, in certain embodiments, the ingredients for the core can be wet granulated, dried and thereafter compressed into tablet cores. Preferably, the core should be compressed to a degree of hardness such that they do not chip or come apart during further processing, such as during the coating process. In certain embodiments, the cores can be compressed to 50 mg weight and 2 to 8, preferably 4 to 8, most preferably 4-5 kP hardness. In addition, tablet core size should range from $\frac{1}{8}$ inch to $\frac{5}{8}$ inch, preferably from $\frac{1}{8}$ inch to $\frac{1}{2}$ inch, more preferably from $\frac{3}{16}$ inch to $\frac{1}{4}$ inch.

In certain embodiments, wherein the core is manufactured without a wet granulation step, and the final mixture is to be compressed into a tablet core, all or part of

WO 02/072033

PCT/US02/07935

the excipient in the core may comprise a pre-manufactured direct compression diluent. Examples of such pre-manufactured direct compression diluents include Emcocel® (microcrystalline cellulose, N.F.), Emdex® (dextrates, N.F.), and Tab-Fine® (a number of direct-compression sugars including sucrose, fructose and dextrose), all of which are commercially available from Penwest Pharmaceuticals Co., Patterson, New York). Other direct compression diluents include anhydrous lactose (Lactose N.F., anhydrous direct tableting) from Sheffield Chemical, Union, N.J. 07083; Elcems® G-250 (powdered cellulose, N.F.) from Degussa, D-600 Frankfurt (Main) Germany; Fast-Flo Lactose® (Lactose, N.F., spray dried) from Foremost Whey Products, Banaboo, WI 53913; Maltrin® (Agglomerated maltodextrin) from Grain Processing Corp., Muscatine, IA 52761; Neosorb 60® (Sorbitol, N.F., direct-compression from Roquet Corp., 645 5th Ave., New York, N.Y. 10022; Nu-Tab® (Compressible sugar, N.F.) from Ingredient Technology, Inc., Pennsauken, N.J. 08110; Polyplasdone XL® (Crospovidone, N.F., cross-linked polyvinylpyrrolidone) from GAF Corp., New York, N.Y. 10020; Primojel® (Sodium starch glycolate, N.F., carboxymethyl starch) from Generichem Corp., Little Falls, N.J. 07424; Solka Floc® (Cellulose floc) from Penwest Pharmaceuticals Co., Patterson, N.Y. 10512; Spray-dried lactose® (Lactose N.F., spray dried) from Foremost Whey Products, Baraboo, WI 53913 and DMV Corp., Vehgel, Holland; and Sta-Rx 1500® (Starch 1500) (Pregelatinized starch, N.F., compressible) from Colorcon, Inc., West Point, PA 19486. In certain embodiments of the present invention, the directly compressible inert diluent which is used in the core of the present invention is an augmented microcrystalline cellulose as disclosed in U.S. Patent No 5,585,115, issued December 17, 1996, and entitled "PHARMACEUTICAL EXCIPIENT HAVING IMPROVED COMPRESSIBILITY", hereby incorporated by reference in its entirety. The augmented microcrystalline cellulose described therein is commercially available under the tradename Prosolv® from Penwest Pharmaceuticals Co. PROSOLV SMCC 50 is a silicified microcrystalline. This particular grade has a median particle size (by sieve analysis) in the region of 50 µm. PROSOLV SMCC 90 is a silicified microcrystalline cellulose. This grade has a median particle size (by sieve analysis) in the region of 90 µm.

Alternatively, in certain embodiments, the core comprising the drug can be formulated as a sustained release core for the sustained release of the drug. When the core comprising the drug is formulated for sustained release, the core can be prepared in a number of ways known in the art. For example, the drug can be incorporated in a

WO 02/072033

PCT/US02/07935

sustained release matrix and thereafter compressed into a core, or a sustained release material can be coated onto the immediate release core to provide for the sustained release of the drug, or a combination of the compressed sustained release matrix and sustained release coating on the core can be used. Additionally, spheroids comprising the active agent, or multiparticulates with sustained release coatings and comprising the drug, may be compressed with optional binders and other excipients into a sustained release core.

When the core of the present invention comprises a sustained release matrix, the matrix formulations are generally prepared using standard techniques well known in the art. Typically, they are prepared by dry blending a sustained release material, diluent, active agent, and optional other excipients followed by granulating the mixture until proper granulation is obtained. The granulation is done by methods known in the art. Typically with a wet granulation, the wet granules are dried in a fluid bed dryer, sifted and ground to appropriate size. Lubricating agents are mixed with the dried granulation to obtain the final core formulation.

In our U.S. Patent Nos. 4,994,276; 5,128,143; 5,135,757; 5,455,046; 5,512,297; 5,554,387; 5,667,801; 5,846,563; 5,773,025; 6,048,548; 5,662,933; 5,958,456; 5,472,711; 5,670,168; and 6,039,980, all of which are hereby incorporated by reference, we reported that a controlled release excipient that is comprised of a gelling agent such as synergistic heterodisperse polysaccharides (e.g., a heteropolysaccharide such as xanthan gum) preferably in combination with a polysaccharide gum capable of cross-linking with the heteropolysaccharide (e.g., locust bean gum) is capable of processing into oral solid dosage forms using either direct compression, following addition of drug and lubricant powder, conventional wet granulation, or a combination of the two. These systems (controlled release excipients) are commercially available under the trade name TIMERx[®] from Penwest Pharmaceuticals Co., Patterson, N.Y., which is the assignee of the present invention.

In certain embodiments of the present invention, wherein the core provides for the sustained release of the active agent, the core comprises a sustained release matrix such as those disclosed in our foregoing patents. For example, in certain embodiments of the present invention, in addition to the active agent, the core comprises a sustained release excipient comprising a gelling agent comprising a heteropolysaccharide gum and a homopolysaccharide gum capable of cross-linking said heteropolysaccharide gum when

WO 02/072033

PCT/US02/07935

exposed to an environmental fluid, and an inert pharmaceutical diluent. Preferably, the ratio of the heteropolysaccharide gum to the homopolysaccharide gum is from about 1:3 to about 3:1, and the ratio of active agent to gelling agent is preferably from about 1:3 to about 1:8. The resulting core preferably provides a therapeutically effective blood level of the active agent for at least about 4 hours, and in certain preferred embodiments, for about 24 hours. In certain preferred embodiments, the sustained release excipient further comprises an effective amount of a pharmaceutically acceptable ionizable gel strength enhancing agent, such as those described hereinafter, to provide a sustained release of the active when the core is exposed to an environmental fluid. The sustained release excipient (with or without the optional ionizable gel strength enhancing agent) may be further modified by incorporation of a hydrophobic material which slows the hydration of the gums without disrupting the hydrophilic matrix. In addition, in certain embodiments, the sustained release excipient can be modified to provide for bi- or multi-phasic release profiles of the active agent by the inclusion of a pharmaceutically acceptable surfactant or wetting agent in the core. Alternatively, the sustained release excipient comprises only one of the aforementioned gums. In yet other embodiments, the sustained release excipient comprises a different pharmaceutically acceptable gum.

In addition to the above, other sustained release materials may be used for the sustained release matrix cores of the inventive formulations. A non-limiting list of suitable sustained-release materials which may be included in a sustained-release matrix according to the present invention include hydrophilic and/or hydrophobic materials, such as sustained release polymers gums, acrylic resins, protein derived materials, waxes, shellac, and oils such as hydrogenated castor oil, hydrogenated vegetable oil. Preferred sustained-release polymers include alkylcelluloses such as ethylcellulose, acrylic and methacrylic acid polymers and copolymers; and cellulose ethers, especially hydroxyalkylcelluloses (especially hydroxypropylmethylcellulose) and carboxyalkylcelluloses. Preferred waxes include for example natural and synthetic waxes, fatty acids, fatty alcohols, and mixtures of the same (e.g., beeswax, carnauba wax, stearic acid and stearyl alcohol). Certain embodiments utilize mixtures of any of the foregoing sustained release materials in the matrix of the core. However, any pharmaceutically acceptable hydrophobic or hydrophilic sustained-release material which is capable of imparting sustained-release of the active agent may be used in accordance with the present invention.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Alternatively, in certain embodiments of the present invention, the core may be formulated to provide for the sustained release of the active agent through the use of an immediate release core (as previously described) with a sufficient amount of a hydrophobic coating to provide for the sustained release of the active agent from the immediate release core. The hydrophobic coating may be applied to the core using methods and techniques known to those skilled in the art. Examples of suitable coating devices include fluid bed coaters, pan coaters, etc. Examples of hydrophobic materials which may be used in such hydrophobic coatings include for example, alkylcelluloses (e.g., ethylcellulose), copolymers of acrylic and methacrylic acid esters, waxes, shellac, zein, hydrogenated vegetable oil, mixtures thereof, and the like.

Additionally, the cores may be formulated for sustained release of the active agent by using a combination of the sustained release matrix and sustained release coating. The sustained release cores (e.g., sustained release matrix, sustained release coated, or combination thereof), and the immediate release cores, may also contain suitable quantities of additional excipients, e.g., lubricants, binders, granulating aids, diluents, colorants, flavorants and glidants which are conventional in the pharmaceutical art.

Specific examples of pharmaceutically acceptable diluents and excipients that may be used in formulating the cores are described in the Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986), incorporated by reference herein.

In certain preferred embodiments, the oral dosage form includes one or more disintegrants preferably incorporated in the core. When such an agent is included in the core, the rate of release of drug (after the initial delay caused by the compression coating) is an immediate pulse effect. In certain embodiments, when no disintegrant is present, a controlled profile may be produced. Suitable disintegrants are known to those skilled in the art, and include for example sodium starch glycolate (commercially available as Explotab® from Penwest Pharmaceuticals Co.).

The mechanism of disintegration is based on swelling, wicking, and deformation of the disintegrants. When a compressed tablet is placed in aqueous solution, water can be quickly absorbed, and the swelling of the disintegrant breaks apart tablets quickly. In one embodiment in which the therapeutic active drug is formulated for immediate release, when a disintegrant is present in the core of the tablet, the rate of release of the active agent is an immediate pulse effect. In certain embodiments in which the therapeutic

WO 02/072033

PCT/US02/07935

active drug is formulated for immediate release, when no disintegrant is present, a controlled profile may be produced.

Examples of such disintegrants for use in the present invention include, for example, starch, veegum, crospovidone, cellulose, kaolin, microcrystalline cellulose (e.g., Avicel PH101 & PH102), crosslinked polyvinyl pyrrolidone (e.g., Kollidon CL), and mixtures thereof. In certain preferred embodiments, the disintegrant is a superdisintegrant, such as, for example, croscarmellose sodium, crospovidone, crosslinked carboxy methyl cellulose, sodium starch glycolate, and mixtures thereof. Superdisintegrants can be incorporated at lower levels than regular disintegrants to increase the water content. Some brand named superdisintegrants for use in the present invention include, Ac-Di-Sol[®], Primojel[®], Explotab[®], and Crospovidone[®].

In certain embodiments, the core of the present invention includes a wicking agent in addition to or as an alternative to a disintegrant. Wicking agents such as those materials already mentioned as disintegrants (e.g. microcrystalline cellulose) may be included if necessary to enhance the speed of water uptake. Other materials suitable for acting as wicking agents include, but are not limited to, colloidal silicon dioxide, kaolin, titanium dioxide, fumed silicon dioxide, alumina, niacinamide, sodium lauryl sulfate, low molecular weight polyvinyl pyrrolidone, m-pyrol, bentonite, magnesium aluminum silicate, polyester, polyethylene, mixtures thereof, and the like.

In certain embodiments, the one or more disintegrant(s) in the core is included in an amount from about 5 to about 20 percent, preferably from about 6 to about 10 percent, most preferably about 8 percent by weight of the core. In terms of whole tablet weight (e.g., core plus compression coating), the one or more disintegrant(s) in the core are included in an amount from about 0.1 to about 5 percent, preferably from about 0.3 to about 2 percent, by weight of the tablet (entire formulation).

According to the present invention, the core containing active drug is completely surrounded or substantially surrounded by a compression coating. The compression coating preferably delays the release of the pharmaceutically active agent for a predetermined period of time, which time is dependent upon the formulation of the coating and the thickness of the coating layer. The appropriate time period for the release of the active ingredient can be determined prior to the preparation of the formulation, and the formulation can be designed by applying the appropriate thickness and composition of

WO 02/072033

PCT/US02/07935

the coating to achieve the desired time delay prior to release of the active ingredient and the desired release rate of the active ingredient following the time delay.

Preferably, the compression coating comprises a natural or synthetic gum which can function as a gelling agent, causing the core to be surrounded by the gel when the compression coated tablet is exposed to an environmental fluid (e.g., water or gastrointestinal fluid) and thereby causing the drug to be released after diffusion of the environmental fluid through the compression coating, the dissolution of the drug into the environmental fluid, and the egress of the dissolved drug into the fluid surrounding the compression coated tablet.

In certain embodiments, gums for use in the compression coating include, for example and without limitation, heteropolysaccharides such as xanthan gum(s), homopolysaccharides such as locust bean gum, galactans, mannans, vegetable gums such as alginates, gum karaya, pectin, agar, tragacanth, accacia, carrageenan, tragacanth, chitosan, agar, alginic acid, other polysaccharide gums (e.g. hydrocolloids), and mixtures of any of the foregoing. Further examples of specific gums which may be useful in the compression coatings of the invention include, but are not limited to, acacia catechu, salai guggal, indian bodellum, copaiba gum, asafetida, cambi gum, Enterolobium cyclocarpum, mastic gum, benzoin gum, sandarac, gambier gum, butea frondosa (Flame of Forest Gum), myrrh, konjak mannan, guar gum, welan gum, gellan gum, tara gum, locust bean gum, carageenan gum, glucomannan, galactan gum, sodium alginate, tragacanth, chitosan, xanthan gum, deacetylated xanthan gum, pectin, sodium polypectate, gluten, karaya gum, tamarind gum, ghatti gum, Accaroid/Yacca/Red gum, dammar gum, juniper gum, ester gum, ipil-ipil seed gum, gum talha (acacia seyal), and cultured plant cell gums including those of the plants of the genera: acacia, actinidia, aptenia, carbobrotus, chickorium, cucumis, glycine, hibiscus, hordeum, letuca, lycopersicon, malus, medicago, mesembryanthemum, oryza, panicum, phalaris, phleum, poliathus, polycarbophil, sida, solanum, trifolium, trigonella, Afzelia africana seed gum, Treculia africana gum, detarium gum, cassia gum, carob gum, Prosopis africana gum, Colocassia esulenta gum, Hakea gibbosa gum, khaya gum, scleroglucan, zea, mixtures of any of the foregoing, and the like.

In certain especially preferred embodiments, the compression coating comprises a heteropolysaccharide such as xanthan gum, a homopolysaccharide such as locust bean gum, or a mixture of one or more hetero- and one or more homopolysaccharide(s).

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Heterodisperse excipients, previously disclosed as a sustained release tablet matrix in our U.S. Patents Nos. 4,994,276, 5,128,143, and 5,135,757, may be utilized in the compression coatings of the present invention. For example, in certain embodiments of the present invention, a gelling agent of both hetero- and homo- polysaccharides which exhibit synergism, e.g., the combination of two or more polysaccharide gums producing a higher viscosity and faster hydration than that which would be expected by either of the gums alone, the resultant gel being faster-forming and more rigid, may be used in the compression coatings of the present invention.

The term "heteropolysaccharide" as used in the present invention is defined as a water-soluble polysaccharide containing two or more kinds of sugar units, the heteropolysaccharide having a branched or helical configuration, and having excellent water-wicking properties and immense thickening properties.

An especially preferred heteropolysaccharide is xanthan gum, which is a high molecular weight ($>10^6$) heteropolysaccharide. Other preferred heteropolysaccharides include derivatives of xanthan gum, such as deacylated xanthan gum, the carboxymethyl ether, and the propylene glycol ester.

The homopolysaccharide materials used in the present invention that are capable of cross-linking with the heteropolysaccharide include the galactomannans, i.e., polysaccharides that are composed solely of mannose and galactose. A possible mechanism for the interaction between the galactomannan and the heteropolysaccharide involves the interaction between the helical regions of the heteropolysaccharide and the unsubstituted mannose regions of the galactomannan. Galactomannans that have higher proportions of unsubstituted mannose regions have been found to achieve more interaction with the heteropolysaccharide. Hence, locust bean gum, which has a higher ratio of mannose to galactose, is especially preferred as compared to other galactomannans, such as guar and hydroxypropyl guar.

In certain preferred embodiments, the heteropolysaccharide comprises from about 1 to about 50 percent and the homopolysaccharide material comprises from about 50 to about 1 percent by weight of the compression coating. In certain preferred embodiments, the ratio of heteropolysaccharide to homopolysaccharide material is from about 1:3 to 3:1, preferably from about 2:3 to 3:2, or 1:1.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

In a certain preferred embodiment, the compression coating comprises from about 5 to about 70 percent or more by weight of a hydrophilic material (e.g., gums). In certain preferred embodiments of the present invention, the higher the percentage of gums in the compression coating, the longer the delay of the release or "lag time" of the active agent.

In certain embodiments, the percent of gums in the compression coating corresponds to a delayed release of the active agent which is independent of pH. For example, in certain preferred embodiments, when the compression coating is less than about 25% gums, preferably comprising about 5 to about 15% gums, the delayed release is more independent of pH than a compression coating comprising greater than about 25% gums (e.g., 30, 40, or 50% gums).

In certain preferred embodiments, the compression coating also includes pharmaceutically acceptable excipients, for example, a saccharide such as a monosaccharide, a disaccharide or a polyhydric alcohol, and/or mixtures of any of the foregoing, or microcrystalline cellulose or a starch. Examples of suitable such excipients include sucrose, dextrose, lactose, fructose, xylitol, sorbitol, mannitol, starches, mixtures thereof and the like. In certain embodiments, it is preferred that a soluble pharmaceutical excipient such as lactose, dextrose, sucrose, mannitol, or mixtures thereof is included in the materials to be used in the compression coating. In certain preferred embodiments, the gum(s) is wet granulated with the pharmaceutically acceptable excipient prior to its use as a compression coating on the surface of the inner cores of the invention. The compression coating may comprise, e.g., up to about 95% pharmaceutically acceptable excipient(s), by weight.

In certain embodiments, the amount of gum(s) contained in the compression coating is from about 1 percent to about 90 percent by weight, preferably from about 6.5 percent to about 83 percent of the total tablet, by weight.

In certain embodiments, it is possible to dry mix the ingredients of the compression (delayed release) coating without utilizing a wet granulation step. If the mixture is to be manufactured without a wet granulation step, and the final mixture is to be compression coated onto a pre-formed tablet core, it is preferred that all or part of the pharmaceutically acceptable excipient(s) should impart sufficient compressibility to provide a pharmaceutically acceptable product. The properties and characteristics of a specific excipient system prepared according to the present invention may be dependent in part on the individual characteristics, e.g., of the homo- and heteropolysaccharide

WO 02/072033

PCT/US02/07935

constituents, in terms of polymer solubility, glass transition temperatures etc., as well as on the synergism both between different homo- and heteropolysaccharides and between the homo- and heteropolysaccharides and the inert saccharide constituent(s) in modifying dissolution fluid-excipient interactions.

In certain embodiments of the invention where the compression coating comprises a heteropolysaccharide, a homopolysaccharide, or both, a release-modifying agent as described in our previous patents directed to the use of these materials in sustained release matrices can also be utilized in the compression coating. Such release-modifying agents and pre-manufactured excipients disclosed in our U.S. Patent Nos. 5,455,046; 5,512,297; 5,554,387; 5,667,801; 5,846,563; 5,773,025; 6,048,548; 5,662,933; 5,958,456; 5,472,711; 5,670,168; and 6,039,980 may be utilized in the compression coatings of the present invention.

Thus, for example, the release-modifying agent may comprise an ionizable gel-strength enhancing agent. The ionizable gel strength-enhancing agent that is optionally used in conjunction with the present invention may be monovalent or multivalent metal cations. The preferred salts are the inorganic salts, including various alkali metal and/or alkaline earth metal sulfates, chlorides, borates, bromides, citrates, acetates, lactates, etc. Specific examples of suitable ionizable gel strength enhancing agent include calcium sulfate, sodium chloride, potassium sulfate, sodium carbonate, lithium chloride, tripotassium phosphate, sodium borate, potassium bromide, potassium fluoride, sodium bicarbonate, calcium chloride, magnesium chloride, sodium citrate, sodium acetate, calcium lactate, magnesium sulfate and sodium fluoride. Multivalent metal cations may also be utilized. However, the preferred ionizable gel strength-enhancing agents are bivalent. Particularly preferred salts are calcium sulfate and sodium chloride. The ionizable gel strength enhancing agents of the present invention are added in an amount effective to obtain a desirable increased gel strength due to the cross-linking of the gelling agent (e.g., the heteropolysaccharide and homopolysaccharide gums). In alternate embodiments, the ionizable gel strength-enhancing agent is included in the delayed release excipient of the present invention in an amount from about 1 to about 20% by weight of the delayed release excipient, and in an amount 0.5% to about 16% by weight of the final dosage form. In certain embodiments, the inclusion of an ionizable gel strength-enhancing agent not only delays the release of the active, but also provides for a sustained release of the active agent.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

In certain embodiments of the present invention, the (delayed release) compression coating coated onto the core comprises from about 1 to about 90 percent by weight of a gelling agent comprising a heteropolysaccharide gum and a homopolysaccharide gum, from about 0 to about 20 percent by weight of an ionizable gel strength enhancing agent, and from about 10 to about 95 percent by weight of an pharmaceutically acceptable excipient. In other embodiments, the compression coating material comprises from about 5 to about 75 percent gelling agent (gum), from about 0 to about 15 percent ionizable gel strength enhancing agent, and from about 30 to about 95 percent pharmaceutically acceptable excipient (e.g., an inert diluent). In yet other embodiments, the compression coating material comprises from about 7.5 to about 50 percent gelling agent, from about 0 to about 10 percent ionizable gel strength enhancing agent, and from about 30 to about 95 percent pharmaceutically acceptable excipient.

Surfactants that may be used in the present invention generally include pharmaceutically acceptable anionic surfactants, cationic surfactants, amphoteric (amphipathic/ amphophilic) surfactants, and non-ionic surfactants. Suitable pharmaceutically acceptable anionic surfactants include, for example, monovalent alkyl carboxylates, acyl lactylates, alkyl ether carboxylates, N-acyl sarcosinates, polyvalent alkyl carbonates, N-acyl glutamates, fatty acid-polypeptide condensates, sulfuric acid esters, alkyl sulfates (including sodium lauryl sulfate (SLS)), ethoxylated alkyl sulfates, ester linked sulfonates (including docusate sodium or dioctyl sodium succinate (DSS)), alpha olefin sulfonates, and phosphated ethoxylated alcohols.

Suitable pharmaceutically acceptable cationic surfactants include, for example, monoalkyl quaternary ammonium salts, dialkyl quaternary ammonium compounds, amidoamines, and aminimides.

Suitable pharmaceutically acceptable amphoteric (amphipathic/amphophilic) surfactants, include, for example, N-substituted alkyl amides, N-alkyl betaines, sulfobetaines, and N-alkyl 6-aminopropionates.

Other suitable surfactants for use in conjunction with the present invention include polyethyleneglycols as esters or ethers. Examples include polyethoxylated castor oil, polyethoxylated hydrogenated castor oil, polyethoxylated fatty acid from castor oil or polyethoxylated fatty acid from hydrogenated castor oil. Commercially available

WO 02/072033

PCT/US02/07935

surfactants that can be used are known under trade names Cremophor, Myrj, Polyoxy 40 stearate, Emerest 2675, Lipal 395 and PEG 3350.

Other release-modifying pharmaceutically acceptable agents that may be added in appropriate quantities for their particular ability to modify dissolution rates include, for example: stearic acid, metallic stearates, stearyl alcohol, hydrogenated cotton seed oil, sodium chloride and certain disintegrants that are described below.

The quantity of such release-modifying agent employed depends on the release characteristics required and the nature of the agent. For a delayed release formulation according to the invention, the level of release-modifying agents used may be from about 0.1 to about 25%, preferably from about 0.5 to about 10% by weight of the total composition.

In certain other embodiments of the invention, the compression coating includes a pH-modifying agent. The pH-modifying agent may be present in the compression coating from about 1% to about 10% by weight of the final dosage form. In preferred embodiments, the pH-modifying agent is an organic acid such as citric acid, succinic acid, fumaric acid, malic acid, maleic acid, glutaric acid or lactic acid.

In certain preferred embodiments, the release of drug occurs when aqueous environmental fluid (e.g., water or gastrointestinal fluid, etc. surrounding the dosage form) diffuses through the compression coating of the dosage form, resulting in hydration of the core and dissolving the drug, which then can pass into the fluid surrounding the core.

In certain preferred embodiments, the delayed release of the drug (lag time) is varied by increasing the thickness of the compression coating (increased lag time) or by decreasing the thickness of the compression coating (decreased lag time). The delayed release may also be varied, e.g., by changing the gum(s) included in the delayed release compression coating, selecting a particular combination of gums, by including or not including an pharmaceutically acceptable excipient, such as a saccharide (including polysaccharides) or a combination of saccharide(s) (or polysaccharides) in the compression coating, by changing or by adding additional agents to the compression coating which cause the compression coating to further delay the diffusion of water (or gastrointestinal fluid) through the compression coating (e.g., matrix) into the inner core (thereby allowing hydration of the inner core). In addition, the compression force used to

WO 02/072033

PCT/US02/07935

apply the compression coating may be used to alter the release rate of the active ingredient. Also, release can be modified via the use of an extragranular excipient addition to the compression coating. Such ingredients may comprise, for example, microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol, and the like.

The delayed release of the drug may further be varied by utilizing a further coating (i) between the core and the compression coating; (ii) over the compression coating; or (iii) both between the core and the compression coating and over the compression coating. Such coatings may comprise, for example a hydrophilic polymer (such as hydroxypropylmethylcellulose) and/or a hydrophobic polymer (such as an acrylic polymer, a copolymer of acrylic and methacrylic acid esters, an alkylcellulose such as ethylcellulose, etc.). In such circumstances, the release of drug from the dosage form may not only be occurring as fluid diffuses through the compression coating; erosion of the further coatings described in this paragraph may also delay the release of drug.

The dissolution rates of the present invention (with or without the optional release modifying agents mentioned above) may be further modified by incorporation of a hydrophobic material in the compression coating, which slows the hydration of the gums without disrupting the hydrophilic matrix. This is accomplished in alternate embodiments of the present invention by granulating the delayed release excipient with a solution or dispersion of a hydrophobic material prior to the compression coating of the core. The hydrophobic polymer may be selected from an alkylcellulose such as ethylcellulose, other hydrophobic cellulosic materials, polymers or copolymers derived from acrylic or methacrylic acid esters, copolymers of acrylic and methacrylic acid esters, zein, waxes, shellac, hydrogenated vegetable oils, and any other pharmaceutically acceptable hydrophobic material known to those skilled in the art. The solvent for the hydrophobic material may be an aqueous or organic solvent, or mixtures thereof. The amount of hydrophobic material incorporated into the delayed release excipient is that which is effective to slow the hydration of the gums without disrupting the hydrophilic matrix formed upon exposure to an environmental fluid. In certain preferred embodiments of the present invention, the hydrophobic material is included in the compression coating in an amount from about 1 to about 20 percent by weight.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

The compression coating may also contain suitable quantities of, e.g., lubricants, binders, granulating aids, diluents, colorants, flavorants and glidants which are described hereinafter and are which are conventional in the pharmaceutical art.

In preferred embodiments where the materials to be included in the compression coating are pre-manufactured, the combination of the gum gelling agent (e.g., a mixture of xanthan gum and locust bean gum) with the pharmaceutical excipient(s), with or without a release modifying agent, provides a ready-to-use compression coating product in which a formulator need only apply the material onto the core by compression coating to provide the desired chronotherapeutic dosage forms. The compression coating may comprise a physical admix of the gums along with a soluble excipient such as compressible sucrose, lactose, dextrose, etc., although it is preferred to granulate or agglomerate the gums with a plain pharmaceutically acceptable excipient (i.e., crystalline) sucrose, lactose, dextrose, mannitol, etc., to form a delayed release excipient for use in the compression coating. The granulate form has certain advantages including the fact that it can be optimized for flow and compressibility.

The gums and optional pharmaceutical excipients used in the compression coating are preferably prepared according to any agglomeration technique to yield an acceptable excipient product. In wet granulation techniques, the desired amounts of the hydrophilic material (e.g., heteropolysaccharide gum and/or the homopolysaccharide gum) and the inert diluent are mixed together and thereafter a moistening agent such as water, propylene glycol, glycerol, alcohol or the like is added to prepare a moistened mass. Next, the moistened mass is dried. The dried mass is then milled with conventional equipment into granules. Thereafter, the excipient product is ready to use.

The pre-manufactured delayed release excipient is preferably free-flowing and directly compressible. Accordingly, the excipient may be directly compressed onto a pre-formed inner core of a therapeutically active medicament to form coated tablets. The delayed release coating mixture, in an amount sufficient to make a uniform coating onto a pre-formed tablet core, is subjected to tableting in a conventional production scale tableting machine at normal compression pressure, i.e., about 2000-1600 lbs/sq in. However, the mixture should not be compressed to such a degree that there is subsequent difficulty in its hydration when exposed to gastric fluid.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

The average particle size of the granulated delayed release excipient of the present invention ranges from about 50 microns to about 400 microns and preferably from about 185 microns to about 265 microns. The particle size of the granulation is not narrowly critical, the important parameter being that the average particle size of the granules must permit the formation of a directly compressible excipient which forms a coating over pharmaceutically active tablet cores. The desired tap and bulk densities of the granulation of the present invention are normally between from about 0.3 to about 0.8 g/ml, with an average density of from about 0.5 to about 0.7 g/ml.

The compression coatings of the present invention preferably have uniform packing characteristics over a range of different particle size distributions and are capable of processing onto the pre-formed tablet core using direct compression, following the addition of a lubricant.

In addition to being (optionally) used in the tablet core, in certain embodiments it is preferred that one or more pharmaceutically acceptable lubricants be added to the compression coating materials (preferably pre-agglomerated) prior to the mixture being compression coated onto the surface of the core. Examples of suitable lubricants for use in the core and compression coating of the invention include, for example and without limitation, talc, stearic acid, vegetable oil, calcium stearate, zinc stearate, magnesium stearate, etc. Preferably, an effective amount of any generally accepted pharmaceutical lubricant, including calcium or magnesium soaps is preferably added to the mixture of ingredients prior to compression of the mixture onto the solid pre-formed tablet core. An especially preferred lubricant is sodium stearyl fumarate, NF, commercially available under the trade name Pruv[®] from Penwest Pharmaceuticals Co.

In certain embodiments, the present invention is further directed towards a method of manufacturing the delayed release solid oral dosage forms (e.g., tablets) of the present invention. In certain preferred embodiments, the steps for preparation of a delayed release oral solid dosage form of the present invention may include the following:

Preparation of inner core formulation:

1. (A) Wet granulate active ingredient (e.g., drug) together with optional excipients, followed by drying and milling as necessary to obtain a granulate; or
- (B) Dry blend the active together with optional excipients using geometric dilution as necessary to obtain a granulate;

WO 02/072033

PCT/US02/07935

2. Optionally, extragranularly add excipients to the material prepared in Step 1 with appropriate blending;
3. Preferably, lubricate powder blend prepared in Step 1 or 2;
4. Compress core using powder blend prepared in Step 3 with an appropriate press.
5. Optionally, applying a functional film coating onto the tablet cores prepared in Step 4;

Preparation of delayed release (compression) coating may be accomplished, e.g., as follows:

6. (A) Wet granulate a gum(s) (e.g., a heteropolysaccharide gum and a homopolysaccharide gum) together with optional excipients to form a delayed release material (agglomerated particles), and then dry the delayed release material; or
(B) Dry blend a gum(s) together with optional excipients to form a delayed release material (granulate);
7. Preferably, mill the delayed release material prepared in Step 6;
8. Preferably, lubricate the delayed release material prepared in Step 6 or 7;

Coating of inner core:

9. Compression coat the delayed release material prepared in Steps 6-8 over the tablet cores prepared in Step 1-5;
10. Optionally, film coat the final dosage form (if desired).

In certain embodiments, steps 4 & 10 are combined in a single unit operation when using e.g., a Dry-Cota Press as described hereinafter. A functional coating of the tablet cores may be possible using the Dry-Cota Press if a modification is made to the press to add a core tablet feeder system.

A Manesty Dry-Cota press consists of two side by side interconnected tablet presses where the core is made on one press then mechanically transferred to the next press for compression coating. Each "press" has an independent powder feed mechanism so that core blend is loaded on one machine and coating blend on the other. Mechanical transfer arms rotate between the machines to remove cores from one press and transfer them to the coating press. Other and more modern types of presses which may be used (e.g. Elizabeth Hata HT-AP44-MSU-C, Killian RUD, Fette PT 4090) have a dual feed system for coating blend and pre-made cores. This configuration is more flexible, in that cores can be pan coated with a functional or cosmetic coating before compression coating. In addition, this allows multiple compression coating layers to be achieved by

WO 02/072033

PCT/US02/07935

recycling tablets that have already been compression coated. Both types of presses have mechanisms to center the tablet within the coating both vertically and radially. One of ordinary skill would understand that other tablet presses may be used to provide for the final dosage forms of the present invention.

Although typically the compression coating surrounds the entire core, in certain embodiments of the present invention, the compression coating substantially surrounds, but does not entirely surround the tablet core. In such instances, the release of drug from the tablet core will occur first from that portion of the inner core to which the compression is not applied. In other embodiments of the invention, compression coating is not applied to the same thickness around the entire inner core, thereby creating areas of the compressed dosage form that release drug earlier (and later) than other areas. This may be accomplished, e.g., by having the core to which the compression coating is applied not being centered in the press.

For best results, the tablets formed from the compression coating of the core are from about 4 to about 25 kP, preferably about 5 to about 15 kP, most preferably about 8 to about 9 kP hardness. In certain preferred embodiments, for round compression coated tablets the diameter may be up to $\frac{5}{8}$ inch or greater, and for caplet shaped compression coated tablets the diameter may be up to $\frac{3}{4}$ inch or greater. The average flow of the (non-compression) coatings prepared in accordance with the present invention is from about 25 to about 40 g/sec.

In certain embodiments of the present invention, the compression coated tablet may then be further overcoated with an enteric coating material or a hydrophobic material. Examples of suitable enteric polymers include cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl-methylcellulose phthalate, polyvinylacetate phthalate, methacrylic acid copolymer, shellac, hydroxypropylmethylcellulose succinate, cellulose acetate trimellitate, and mixtures of any of the foregoing. An example of a suitable commercially available enteric material is available under the trade name Eudragit® L30D55.

In further embodiments, the dosage form may be coating with a hydrophilic coating in addition to or instead of the above-mentioned enteric coating or hydrophobic coating. An example of a suitable material that may be used for such a hydrophilic coating is hydroxypropylmethylcellulose (e.g., Opadry®, commercially available from Colorcon, West Point, Pennsylvania).

WO 02/072033

PCT/US02/07935

In still further embodiments, the optional enteric and/or hydrophobic and/or hydrophilic coatings may be alternatively or additionally applied as an intermediate layer(s) between the core and the compression coating.

The optional enteric and/or hydrophobic and/or hydrophilic coatings may be applied in any pharmaceutically acceptable manner known to those skilled in the art. For example, in one embodiment, the coating is applied via a fluidized bed or in a coating pan. For example, the coated tablets may be dried, e.g., at about 60-70° C for about 3-4 hours in a coating pan. The solvent for the hydrophobic polymer or enteric coating may be organic, aqueous, or a mixture of an organic and an aqueous solvent. The organic solvents may be, e.g., isopropyl alcohol, ethanol, and the like, with or without water.

In additional embodiments of the present invention, a support platform is applied to the tablets manufactured in accordance with the present invention. Suitable support platforms are well known to those skilled in the art. An example of suitable support platforms is set forth, e.g., in U.S. Patent No. 4,839,177, hereby incorporated by reference. In that patent, the support platform partially coats the tablet, and consists of a polymeric material insoluble in aqueous liquids. The support platform may, for example, be designed to maintain its impermeability characteristics during the transfer of the therapeutically active medicament. The support platform may be applied to the tablets, e.g., via compression coating onto part of the tablet surface, by spray coating the polymeric materials comprising the support platform onto all or part of the tablet surface, or by immersing the tablets in a solution of the polymeric materials.

The support platform may have a thickness of, e.g., about 2 mm if applied by compression, and about 10 μ if applied via spray-coating or immersion-coating. Generally, in embodiments of the invention wherein a hydrophobic polymer or enteric coating is applied to the tablets over the delayed release coating, the tablets are coated to a weight gain from about 1 to about 20%, and in certain embodiments preferably from about 5% to about 10%.

Materials useful in the hydrophobic coatings and support platforms of the present invention include derivatives of acrylic acid (such as esters of acrylic acid, methacrylic acid, and copolymers thereof) celluloses and derivatives thereof (such as ethylcellulose), polyvinylalcohols, and the like.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

As mentioned above, the cores and/or compression coatings may also contain suitable quantities of, e.g., lubricants, binders, granulating aids, diluents, colorants, flavorants and glidants which are conventional in the pharmaceutical art.

Examples of suitable binders for use in the present invention include for example and without limitation, povidone, polyvinylpyrrolidone, xanthan gum, cellulose gums such as carboxymethylcellulose, methyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxycellulose, gelatin, starch, and pregelatinized starch.

Examples of suitable glidants for use in the present invention include talc, silicon dioxide, and cornstarch.

In certain embodiments of the present invention, the tablet core includes an additional dose of the drug (or a therapeutically effective dose of a different drug) included in either the (optional) hydrophobic or enteric coating, or in an additional (optional) overcoating coated on the outer surface of the tablet core (without the hydrophobic or enteric coating) or as an additional coating layer coated on the surface of the base coating(s) comprising the compression coating and, if applicable, hydrophobic and/or enteric coating material. This may be desired when, for example, a loading dose of the drug is needed to provide therapeutically effective blood levels of the active agent when the formulation is first exposed to gastric fluid. The loading dose of drug included in the coating layer may be, e.g., from about 10% to about 40% of the total amount of drug included in the formulation.

Chronobiological patterns have been observed with arthritis pain. People with osteoarthritis (the most common form of arthritis) tend to have less pain in the morning and more at night. But for people with rheumatoid arthritis, the pain usually peaks in the morning and decreases as the day wears on. Recent animal studies showing that joint inflammation in rats fluctuates over a 24-hour period support these observations by both patients and physicians. Potential drug candidates in this therapeutic area include (for all forms of arthritis) standard treatment, glucocorticosteroids, etc. Preferably, the dosages should be timed to ensure that the highest blood levels of the drug coincide with peak pain. For osteoarthritis – the optimal time for the glucocorticosteroid would be around noon or mid-afternoon. For rheumatoid arthritis – the optimal time for the glucocorticosteroid to be taken is after the evening meal.

In certain preferred embodiments, the active agent is a glucocorticoid. Glucocorticoids have a very favorable effect on the symptoms of rheumatoid arthritis, e.g.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

morning stiffness, joint pain and joint swelling. Glucocorticoids for use in the present invention include for example, prednisolone, prednisone, cortisone, hydrocortisone, methylprednisolone, betamethasone, dexamethasone, triamcinolone, mixtures thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Prednisolone is particularly preferred. Prednisolone is a potent pharmaceutical agent which has been commercially available for many years. Prednisolone is characterized by pronounced anti-inflammatory activity, when administered locally or systemically. Prednisolone is known as an anti-inflammatory and anti-rheumatic drug. Preferably, when the active agent is prednisolone, the prednisolone is in an amount of from about 0.1 to about 20 mg, preferably from about 1 to about 6 mg, and in most preferred embodiments about 1, 2 or 5 mg.

Equivalent doses of other glucocorticoids can be calculated based on the following chart:

Glucocorticoid	Approximate Equivalent Dose (mg)
Cortisone	25
Hydrocortisone	20
Prednisone	5
Prednisolone	5
Triamcinolone	4
Methylprednisolone	4
Dexamethasone	0.75
Betamethasone	0.6-0.75

In certain preferred embodiments of the invention where the manifestations of the disease state to be treated (e.g., pain from arthritis) are greatest upon awakening, the chronotherapeutic formulations are preferably orally administered to the patient at bedtime (e.g., at about 9 or 10 p.m.) and have a lag time of about 5 or 6 hours, so that, e.g., a substantial portion of the drug in the compression coated delayed release oral dosage form is released, e.g., between 2-3a.m., or between 3-4 a.m., and the drug is absorbed from the gastrointestinal tract and provides therapeutic efficacy at a time which correlates with the peak of the manifestations of the disease state.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

The benefits of chronotherapeutics include safety and more efficient treatment than conventional therapies. This is achieved by delivering more medication when risk of disease is greater, and delivering less medication when potential for disease symptoms are less likely. Other benefits to the patient include an increased quality of life and a once-a-day drug delivery system to increase patient compliance.

In certain preferred embodiments of the invention where the manifestations of the disease state to be treated (e.g., pain from arthritis) are greatest upon awakening, the chronotherapeutic formulations are preferably orally administered to the patient at bedtime (e.g., at about 9 or 10 p.m.) and have a lag time of about 5 or 6 hours, so that, e.g., a substantial portion of the drug in the compression coated delayed release oral dosage form is released, e.g., between 2-3 a.m., or between 3-4 a.m., and the drug is absorbed from the gastrointestinal tract and provides therapeutic efficacy at a time which correlates with the peak of the manifestations of the disease state.

In preferred embodiments of the present invention, the total tablet weight is from about 220 mg to about 900 mg; and the core weight is preferably from about 50 mg to about 170 mg. Preferably, the core is from about 5 to about 23 percent, most preferably about 18 to about 20 percent by weight of the total tablet weight. The compression coating is preferably from about 150 mg to about 850 mg. Preferably, the compression coating is from about 75 to about 94 percent by weight, most preferably from about 78 to 80 percent, by weight of the total tablet. Preferably, the ratio of the core to gum (in the compression coating) is from about 1:0.37 to about 1:5, preferably from about 1:0.37 to about 1:1.12, most preferably from about 1:0.75. The ratio of the core to compression coating material (all ingredients) is preferably from about 1:2 to about 1:9, and in certain embodiments more preferably about 1:4.

In the appended examples, the cores comprising the active agent are typically compression coated with the coating formulation by hand on a rotary tablet press. In such a process, roughly half the outer core material is first added to the die. An inner core tablet is typically centered on the powder bed and is covered with the other half of the outer coating powder. However, one skilled in the art will appreciate that compression coating may be accomplished via automated tablet presses for commercialization. Prior to compression coating with any tablet press, preferably 0.75% Pruv® (sodium stearyl fumarate, NF) or another suitable lubricant is added to the compression coating material(s). In certain examples wherein the coatings are indicated by the gums, for

WO 02/072033

PCT/US02/07935

example, 50% xanthan gum (XG), the coating comprises 50% xanthan gum diluted with dextrose; and for example 50% locust bean gum (LBG), the coating comprises 50% locust bean gum diluted with dextrose, etc.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

The following examples illustrate various aspects of the present invention. They are not to be construed to limit the claims in any manner whatsoever.

EXAMPLE 1

A delayed release material to be used in the compression coatings of the invention is prepared having the following formulation listed in Table 1:

Table 1

<u>Component</u>	<u>Percentage</u>
1. Xanthan Gum	12
2. Locust Bean Gum	18
3. Dextrose	70
4. Water*	q.s.

* Removed during processing

Process:

1. The requisite amounts of xanthan gum, locust bean gum, and dextrose are dry blended in a high speed mixer/granulator for 3 minutes.
2. Water (125-150 ml) is added to the dry blended mixture, and granulated for another 3 minutes.
3. The granulation is then dried in a fluid bed dryer to a LOD (loss on drying) of less than about 10% by weight (e.g., 4-7% LOD).

WO 02/072033

PCT/US02/07935

EXAMPLE 2

A delayed release material to be used in the compression coatings of the invention is prepared having the following formulation listed in Table 2:

Table 2

Component	Percentage
1. Xanthan Gum	25
2. Locust Bean Gum	25
3. Dextrose	35
4. Calcium Sulfate Dihydrate	10
5. Ethylcellulose	5
5. Alcohol, SD3A, anhydrous*	20
6. Water*	q.s.

* Removed during processing

Process:

1. The requisite amounts of xanthan gum, locust bean gum, calcium sulfate, and dextrose are dry blended in a high speed mixer/granulator for 3 minutes.
2. A slurry of hydrophobic polymer (ethylcellulose) is prepared by dissolving ethyl cellulose in ethyl alcohol.
3. The slurry is added to the dry blended mixture, and granulated for another 3 minutes.
4. The granulation was then dried in a fluid bed dryer to a LOD (loss on drying) of less than about 10% by weight (e.g., 4-7% LOD).
- 5.

EXAMPLE 3

A delayed release material to be used in the compression coatings of the invention is prepared having the following formulation listed in Table 3:

Table 3

Component	Percentage
1. Xanthan Gum	15
2. Locust Bean Gum	15
3. Dextrose	60
4. Calcium Sulfate Dihydrate	10
5. Water*	q.s.

* Removed during processing

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Process:

1. The requisite amounts of xanthan gum, locust bean gum, calcium sulfate, and dextrose are dry blended in a high speed mixer/granulator for 3 minutes.
2. Water (125-150 ml) is added to the dry blended mixture, and granulated for another 3 minutes.
3. The granulation is then dried in a fluid bed dryer to a LOD (loss on drying) of less than about 10% by weight (e.g., 4-7% LOD).

EXAMPLE 4

A delayed release material to be used in the compression coatings of the invention is prepared having the following formulation listed in Table 4:

Table 4

<u>Component</u>	<u>Percentage</u>
1. Xanthan Gum	16
2. Locust Bean Gum	24
3. Dextrose	60
4. Water*	q.s.

* Removed during processing

Process:

The same process for Example 1 is used to prepare the delayed release coating of Example 4.

EXAMPLE 5

A delayed release material to be used in the compression coatings of the invention is prepared having the following formulation listed in Table 5:

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Table 5

Component	Percentage
1. Xanthan Gum	20
2. Locust Bean Gum	30
3. Dextrose	45
4. Calcium Sulfate Dihydrate	5
5. Water*	q.s.

* Removed during processing

Process:

The same process for Example 3 is used to prepare the delayed release material to be used in the compression coatings of the invention in Example 5.

EXAMPLE 6

A delayed release material to be used in the compression coatings of the invention is prepared having the following formulation listed in Table 6:

Table 6

Component	Percentage
1. Xanthan Gum	12
2. Locust Bean Gum	18
3. Dextrose	65
4. Calcium Sulfate Dihydrate	5
5. Water*	q.s.

* Removed during processing

Process:

The same process for Example 3 is used to prepare the delayed release material to be used in the compression coatings of the invention in Example 6.

EXAMPLE 7

A delayed release material to be used in the compression coatings of the invention is prepared having the following formulation listed in Table 7:

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Table 7

Component	Percentage
1. Xanthan Gum	10
2. Locust Bean Gum	15
3. Dextrose	75
4. Water*	q.s.

* Removed during processing

Process:

The same process for Example 1 is used to prepare the delayed release material to be used in the compression coatings of the invention in Example 7.

EXAMPLE 8

A delayed release material to be used in the compression coatings of the invention is prepared having the following formulation listed in Table 8:

Table 8

Component	Percentage
1. Xanthan Gum	8
2. Locust Bean Gum	12
3. Dextrose	80
4. Water*	q.s.

* Removed during processing

Process:

The same process for Example 1 is used to prepare the delayed release material to be used in the compression coatings of the invention in Example 8.

EXAMPLE 9

A delayed release material to be used in the compression coatings of the invention is prepared having the formulation listed in Table 9:

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Table 9

Component	Percentage
1. Xanthan Gum	20
2. Locust Bean Gum	30
3. Lactose	50
4. Water*	q.s.

* Removed during processing

Process:

The same process for Example 1 is used to prepare the delayed release material to be used in the compression coatings of the invention in Example 5, substituting lactose for dextrose.

EXAMPLE 10

A delayed release material to be used in the compression coatings of the invention is prepared having the formulation listed in Table 10:

Table 10

Component	Percentage
1. Xanthan Gum	20
2. Locust Bean Gum	30
3. Mannitol	45
4. Hydroxypropylmethylcellulose	5
5. Water*	q.s.

* Removed during processing

Process:

1. The requisite amounts of xanthan gum, locust bean gum, mannitol, and hydroxypropylmethylcellulose are dry blended in a high speed mixer/granulator for 3 minutes.
2. Water (125-150 ml) is added to the dry blended mixture, and granulated for another 3 minutes.
3. The granulation is then dried in a fluid bed dryer to a LOD (loss on drying) of less than about 10% by weight (e.g., 4-7% LOD).

WO 02/072033

PCT/US02/07935

EXAMPLE 11

A delayed release material to be used in the compression coatings of the invention is prepared having the formulation listed in Table 11:

Table 11

Component	Percentage
1. Xanthan Gum	12
2. Locust Bean Gum	18
3. Mannitol	70
4. Water*	q.s.

* Removed during processing

Process:

The same process for Example 1 is used to prepare the delayed release material to be used in the compression coatings of the invention in Example 11, substituting mannitol for dextrose.

EXAMPLE 12

A delayed release material to be used in the compression coatings of the invention is prepared having the formulation listed in Table 12:

Table 12

Component	Percentage
1. Xanthan Gum	9
2. Locust Bean Gum	13.5
3. Mannitol	77.5
4. Water*	q.s.

* Removed during processing

Process:

The same process for Example 10 is used to prepare the delayed release material to be used in the compression coatings of the invention in Example 12.

EXAMPLE 13

A delayed release material to be used in the compression coatings of the invention is prepared having the formulation listed in Table 13:

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Table 13

Component	Percentage
1. Xanthan Gum	8
2. Locust Bean Gum	12
3. Mannitol	80
4. Water*	q.s.

* Removed during processing

Process:

The same process for Example 12 is used to prepare the delayed release material to be used in the compression coatings of the invention in Example 13.

EXAMPLE 14

A delayed release material to be used in the compression coatings of the invention is prepared having the formulation listed in Table 14:

Table 14

Component	Percentage
1. Xanthan Gum	6
2. Locust Bean Gum	9
3. Mannitol	85
4. Water*	q.s.

* Removed during processing

Process:

The same process for Example 12 is used to prepare the delayed release material to be used in the compression coatings of the invention in Example 14.

EXAMPLE 15

A delayed release material to be used in the compression coatings of the invention is prepared having the formulation listed in Table 15:

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Table 15

Component	Percentage
1. Xanthan Gum	4
2. Locust Bean Gum	6
3. Mannitol	90
4. Alcohol, SD3A, anhydrous*	—
5. Water*	q.s.

* Removed during processing

Process:

The same process for Example 12 is used to prepare the delayed release material to be used in the compression coatings of the invention in Example 15.

EXAMPLE 16

A delayed release coating is prepared having the following formulation listed in Table 16:

Table 16

Component	Percentage
1. Xanthan Gum	3
2. Locust Bean Gum	4.5
3. Mannitol	92.5
4. Water*	q.s.

* Removed during processing

Process:

The same process for Example 12 is used to prepare the delayed release material to be used in the compression coatings of the invention in Example 16.

EXAMPLE 17

A delayed release material to be used in the compression coatings of the invention is prepared having the formulation listed in Table 17:

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Table 17

Component	Percentage
1. Xanthan Gum	8
2. Locust Bean Gum	12
3. Dextrose	40
4. Microcrystalline Cellulose	40
5. Water*	q.s.

* Removed during processing

Process:

1. The requisite amounts of xanthan gum, locust bean gum, dextrose, and microcrystalline cellulose are dry blended in a high speed mixer/granulator for 3 minutes.
2. Water (125-150 ml) is added to the dry blended mixture, and granulated for another 3 minutes.
3. The granulation is then dried in a fluid bed dryer to a LOD (loss on drying) of less than about 10% by weight (e.g., 4-7% LOD).

EXAMPLE 18

A delayed release material to be used in the compression coatings of the invention is prepared having the formulation listed in Table 18:

Table 18

Component	Percentage
1. Xanthan Gum	8
2. Locust Bean Gum	12
3. Dextrose	—
4. Microcrystalline Cellulose	80
5. Water*	q.s.

* Removed during processing

Process:

The same process for Example 1 is used to prepare the delayed release material to be used in the compression coatings of the invention in Example 18, substituting microcrystalline cellulose for dextrose.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

EXAMPLE 19

A prednisolone core composition was prepared having the ingredients set forth in Table 19:

Table 19

Component	Percent	amt. (mg)
1. Prednisolone	2.0	1.0
2. Prosolv SMCC™ 50	32.75	16.4
3. Prosolv SMCC™ 90	50	25.0
4. Explotab®	10	5.0
5. Sodium carboxymethylcellulose	5	2.5
6. Pruv	0.25	0.1
Total	100	50
Core size and shape	3/16" Round SC*	

* SC means standard concave

Process:

1. Blend the requisite amounts of prednisolone and Prosolv™ SMCC 50 in a V-blender for 5 to 10 minutes.
2. Add the requisite amounts of Prosolv™ SMCC 90, Explotab® and sodium carboxymethylcellulose to the blend and continue blending for another 5 minutes.
3. Add the requisite amount of Pruv to the mixture and blend for an additional 5 minutes.
4. Compress the tablet cores using tablet press.

EXAMPLE 20

A prednisolone core composition was prepared having the formulation ingredients set forth in Table 20:

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Table 20

Component	Percent	amt. (mg)
1. Prednisolone	10	5
2. Prosolv SMCC™ 50	NA	NA
3. Prosolv SMCC™ 90	81.75	40.875
4. Explotab®	6	3
5. Sodium carboxymethylcellulose	NA	NA
6. Pruv	0.25	0.125
7. PVP	2	1
Total	100	50
Core size and shape	3/16" Round FF*	

*FF= flat face

Process:

1. Blend the requisite amounts of prednisolone, Prosolv™ SMCC 90, Explotab® for 5 to 10 minutes.
2. Add the requisite amount of Pruv and PVP to the mixture and blend for an additional 5 minutes.
3. Compress the tablet cores using tablet press.

EXAMPLE 21

A prednisolone core composition was prepared having the formulation ingredients set forth in Table 21:

Table 21

Component	Percent	amt. (mg)
1. Prednisolone	10	5
2. Prosolv SMCC™ 50	NA	NA
3. Prosolv SMCC™ 90	75.75	37.375
4. Explotab®	10	5
5. Sodium carboxymethylcellulose	5	2.5
6. Pruv	0.25	0.1
Total	100	50
Core size and shape	3/16" Round FF	

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Process:

1. Blend the requisite amounts of prednisolone, Prosolv™ SMCC 90, Explotab®, and sodium carboxymethylcellulose for 5 to 10 minutes.
2. Add the requisite amount of Pruv and PVP to the mixture and blend for an additional 5 minutes.
3. Compress the tablet cores using tablet press.

EXAMPLE 22

A prednisolone core composition was prepared having the formulation ingredients set forth in Table 22:

Table 22

Component	Percent	amt. (mg)
1. Prednisolone	2	1.0
2. Prosolv SMCC™ 50	40	20.0
3. Prosolv SMCC™ 90	47.75	23.9
4. Explotab®	6	3.0
5. PVP	2	1.0
6. Talc	2	1.0
7. Pruv	0.25	0.1
Total	100	50
3/16" Round		
Core size and shape	SC	

Process:

1. Blend the requisite amounts of prednisolone and Prosolv™ SMCC 50 in a V-blender for 5 to 10 minutes.
2. Add the requisite amounts of Prosolv™ SMCC 90, Explotab®, PVP, and talc to the blend and continue blending for another 5 minutes.
3. Add the requisite amount of Pruv to the mixture and blend for an additional 5 minutes.
4. Compress the tablet cores using tablet press.

EXAMPLE 23

A prednisolone core composition was prepared having the formulation ingredients set forth in Table 23:

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Table 23

Component	Percent	amt. (mg)
1. Prednisolone	2	3.4
2. Prosolv SMCC™ 50	40	68
3. Prosolv SMCC™ 90	47.75	81.75
4. Explotab®	6	10.2
5. Sodium carboxymethylcellulose	2	3.4
6. Talc	2	3.4
7. Pruv	0.25	0.425
Total	100	170
Core size and shape	1/4" Round FF	

Process:

1. Blend the requisite amounts of prednisolone and Prosolv™ SMCC 50 in a V-blender for 5 to 10 minutes.
2. Add the requisite amounts of Prosolv™ SMCC 90, Explotab®, sodium carboxymethylcellulose, and talc to the blend and continue blending for another 5 minutes.
3. Add the requisite amount of Pruv to the mixture and blend for an additional 5 minutes.
4. Compress the tablet cores using tablet press.

EXAMPLE 24

A prednisolone core composition was prepared having the formulation ingredients set forth in Table 24:

Table 24

Component	Percent	amt. (mg)
1. Prednisolone	2	1
2. Prosolv SMCC™ 50	40	20
3. Prosolv SMCC™ 90	47.75	23.875
4. Explotab®	6	3
5. Sodium carboxymethylcellulose	2	1
6. Talc	2	1
6. Pruv	0.25	0.125
Total	100	50
Core size and shape	3/16" Round SC	

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Process:

The same process for Example 23 is used to prepare the core of Example 24.

EXAMPLE 25

A prednisolone core composition was prepared having the formulation ingredients set forth in Table 25:

Table 25

Component	Percent	amt. (mg)
1. Prednisolone	2	1
2. Prosolv SMCC™ 50	40	20
3. Prosolv SMCC™ 90	55.75	27.85
4. Explotab®	NA	NA
5. Sodium carboxymethylcellulose	NA	NA
6. Talc	2	1
7. Pruv	0.25	0.125
Total	100	50
3/16" Round		
Core size and shape	SC	

Process:

The same process for Example 23 is used to prepare the core of Example 25, without the inclusion of Explotab® and sodium carboxymethylcellulose.

EXAMPLE 26

A prednisolone core composition was prepared having the formulation ingredients set forth in Table 26:

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Table 26

Component	Percent	amt. (mg)
1. Prednisolone	2	1
2. Prosolv SMCC™ 50	40	20
3. Prosolv SMCC™ 90	52.75	26.375
4. Explotab®	3	1.5
5. Sodium carboxymethylcellulose	NA	NA
6. Talc	2	1
7. Pruv	0.25	0.125
Total	100	50
Core size and shape	3/16" Round SC	

Process:

The same process for Example 23 is used to prepare the core of Example 26, without the inclusion of sodium carboxymethylcellulose.

EXAMPLE 27

A prednisolone core composition was prepared having the formulation ingredients set forth in Table 27:

Table 27

Component	Percent	amt. (mg)
1. Prednisolone	2	1
2. Prosolv SMCC™ 50	40	20
3. Prosolv SMCC™ 90	51.75	25.875
4. Explotab®	3	1.5
5. Sodium carboxymethylcellulose	1	0.5
6. Talc	2	1
6. Pruv	0.25	0.125
Total	100	50
Core size and shape	3/16" Round SC	

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Process:

The same process for Example 23 is used to prepare the core of Example 27.

EXAMPLE 28

A prednisolone core composition was prepared having the formulation ingredients set forth in Table 28:

Table 28

Component	Percent	amt. (mg)
1. Prednisolone	2	1
2. Prosolv SMCC™ 50	40	20
3. Prosolv SMCC™ 90	53.75	26.875
4. Explotab®	NA	NA
5. Sodium carboxymethylcellulose	2	1
6. Talc	2	1
7. Pruv	0.25	0.125
Total	100	50
3/16" Round		
Core size and shape	SC	

Process:

The same process for Example 23 is used to prepare the core of Example 28, without the inclusion of Explotab®.

EXAMPLE 29

A prednisolone core composition was prepared having the formulation ingredients set forth in Table 29:

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Table 29

Component	Percent	amt. (mg)
1. Prednisolone	2	1
2. Prosolv SMCC™ 50	40	20
3. Prosolv SMCC™ 90	47.75	23.875
4. Explotab®	2	1
5. Sodium carboxymethylcellulose	6	3
6. Talc	2	1
7. Pruv	0.25	0.125
Total	100	50
Core size and shape		3/16" Round SC

Process:

The same process for Example 23 is used to prepare the core of Example 29.

EXAMPLE 30

A prednisolone core composition was prepared having the formulation ingredients set forth in Table 30:

Table 30

Component	Percent	amt. (mg)
1. Prednisolone	2	1
2. Prosolv SMCC™ 50	40	20
3. Prosolv SMCC™ 90	49.75	24.875
4. Explotab®	NA	NA
5. Sodium carboxymethylcellulose	6	3
6. Talc	2	1
7. Pruv	0.25	0.125
Total	100	50
Core size and shape		3/16" Round SC

Process:

The same process for Example 23 is used to prepare the core of

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Example 30, without the inclusion of Explotab®.

EXAMPLE 31

A prednisolone core composition was prepared having the formulation ingredients set forth in Table 31:

Table 31

Component	Percent	amt. (mg)
1. Prednisolone	2	1
2. Prosolv SMCC™ 50	26	13
3. Prosolv SMCC™ 90	49.75	24.875
4. Explotab®	20	10
5. Sodium carboxymethylcellulose	NA	NA
6. Talc	2	1
7. Pruv	0.25	0.125
Total	100	50
Core size and shape		3/16" Round SC

Process:

The same process for Example 23 is used to prepare the core of Example 31, without the inclusion of sodium carboxymethylcellulose.

EXAMPLE 32

A prednisolone core composition was prepared having the formulation ingredients set forth in Table 32:

Table 32

Component	Percent	amt. (mg)
1. Prednisolone	2	1
2. Prosolv SMCC™ 50	26	13
3. Prosolv SMCC™ 90	49.75	24.875
4. Explotab®	20	10
5. Sodium carboxymethylcellulose	NA	NA
6. Talc	2	1
7. Pruv	0.25	0.125
Total	100	50
Core size and shape		3/16" Round SC

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Process:

The same process for Example 23 is used to prepare the core of Example 32, without the inclusion of sodium carboxymethylcellulose.

EXAMPLE 33

A prednisolone core composition was prepared having the formulation ingredients set forth in Table 33:

Table 33

Component	Percent	amt. (mg)
1. Prednisolone	2	1
2. Prosolv SMCC™ 50	40	20
3. Prosolv SMCC™ 90	52.75	26.375
4. Explotab®	3	1.5
5. Sodium carboxymethylcellulose	NA	NA
6. Talc	2	1
7. Puv	0.25	0.125
Total	100	50
Core size and shape	3/16" Round	SC

Process:

The same process for Example 23 is used to prepare the core of Example 33, without the inclusion sodium carboxymethylcellulose.

EXAMPLE 34

A prednisolone core composition was prepared having the formulation set forth in Table 34:

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Table 34

Component	Percent	amt. (mg)
1. Prednisolone	2	1
2. Prosolv SMCC™ 50	40	20
3. Prosolv SMCC™ 90	51.75	25.875
4. Explotab®	3	1.5
5. Sodium carboxymethylcellulose	1	0.5
6. Talc	2	1
7. Pruv	0.25	0.125
Total	100	50
		3/16" Round
Core size and shape		SC

Process:

The same process for Example 23 is used to prepare the core of Example 34.

EXAMPLE 35

A prednisolone core composition was prepared having the formulation ingredients set forth in Table 35:

Table 35

Component	Percent	amt. (mg)
1. Prednisolone	2	1
2. Prosolv SMCC™ 50	40	20
3. Prosolv SMCC™ 90	53.75	26.875
4. Explotab®	NA	NA
5. Sodium carboxymethylcellulose	2	1
6. Talc	2	1
7. Pruv	0.25	0.125
Total	100	50
		3/16" Round
Core size and shape		SC

Process:

The same process for Example 23 is used to prepare the core of

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Example 35, without the inclusion of Explotab®.

EXAMPLE 36

A prednisolone core composition was prepared having the formulation ingredients set forth in Table 36:

Table 36

Component	Percent	amt. (mg)
1. Prednisolone	4	2
2. Prosolv SMCC™ 50	40	20
3. Prosolv SMCC™ 90	45.75	22.875
4. Explotab®	6	3
5. Sodium carboxymethylcellulose	2	1
6. Talc	2	1
7. Pruv	0.25	0.125
Total	100	50
		3/16" Round
Core size and shape	SC	

Process:

The same process for Example 23 is used to prepare the core of Example 36.

EXAMPLES 37-39

In Examples 37-39, prednisolone tablets were prepared having a core formulation as described in Example 21 and coating formulation as described in Example 3. The tablet formulations of Examples 37-39 are listed in Table 37 below:

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Table 37

Component	Ex. 37	Ex. 38	Ex. 39
	amt. (mg)	amt. (mg)	amt. (mg)
1. Example 21 core	50	50	50
2. Example 3 coating	150	250	350
Total tablet weight	200	300	400
Size and shape of tablet	$\frac{9}{32}$ " round standard concave	$\frac{3}{8}$ " round standard concave	$\frac{3}{8}$ " round standard concave
Compression force	8-9 kP	8-9 kP	8-9 kP

Process:

1. Weigh out the requisite amount of immediate release cores and set aside.
2. Blend 0.75% by weight of Pruv[®] sodium stearyl fumarate, NF, (commercially available from the Edward Mendell Co., Inc.) with the requisite amount of coating for 5 minutes.
3. Weigh out approximately half of the compression coating.
4. Pour the lower layer of the compression coating into the lower punch of the die.
5. Place the immediate release core in the center of the compression coating.
6. Pour the top layer of into the die.
7. Rotate the punch station for compression.
8. Weigh out finished tablets to ensure proper weight.

The tablets of Examples 37-39 were tested using USP apparatus type III with 250 mL DI water at 15 dips per minute (dpm) giving the following results listed in Table 38:

Table 38

Time (hours)	0	2	4	6	8	10	12	16
Example 37 % dissolved	0	0	0	0	18.6	—	—	—
Example 38 % dissolved	0	0	0	0	0	35.6	100	100
Example 39 % dissolved	0	0	0	0	0	0	6.8	100

The tablets of Examples 37-39 resulted the following lag times (time when prednisolone is release from the tablet) and full release times (time when all of prednisolone is released from the tablet) listed in Table 39:

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Table 39

	Example 37	Example 38	Example 39
Lag time (hours)	6-7	8-9	10-12
Full release (hours)	8-9	10-12	14-16

EXAMPLES 40-42

In Examples 40-42, prednisolone tablets were prepared having a core formulation as described in Example 21 and coating formulation as described Example 2. The tablet formulations of Examples 40-42 are listed in Table 40 below:

Table 40

Component	Ex. 40	Ex. 41	Ex. 42
	<u>Amt. (mg)</u>	<u>amt. (mg)</u>	<u>amt. (mg)</u>
1. Example 21 core	50	50	50
2. Example 2 coating	150	250	350
Total tablet weight	200	300	400
Size and shape of tablet	$\frac{9}{32}$ " round standard concave	$\frac{3}{8}$ " round standard concave	$\frac{3}{8}$ " round standard concave
Compression force	8-9 kP	8-9 kP	8-9 kP

Process:

The tablets of Examples 40-42 are prepared using the same process as examples 37-39.

The tablets of Examples 40-42 were tested using USP apparatus type III with 250 mL DI water at 15 dips per minute (dpm) giving the following results listed in Table 41:

Table 41

Time (hours)	0	2	4	6	8	10	12	16
Example 40	0	--	22.7	40.6	100	--	--	--
% dissolved								
Example 41	0	0	0	0	0	0	100	100
% dissolved								
Example 42	0	0	0	0	0	0	19.5	19.5
% dissolved								

WO 02/072033

PCT/US02/07935

The tablets of Examples 40-42 resulted in the following lag times (time when prednisolone is release from the tablet) and full release times (time when all of prednisolone is released from the tablet) listed in Table 42:

Table 42

	Example 40	Example 41	Example 42
Lag time (hours)	6-7	10-11	10-11
Full release (hours)	7-8	11-12	11-12

As can be seen, as total tablet weight increases (due to increase in coating weight), lag time and the corresponding release time also tend to increase.

EXAMPLE 43

In Example 43, various delayed release coating formulations were prepared in order to determine the effect of the gum percentage in the coating formulation on the time of release and the rate of release of the active agent within the tablet core.

The ingredients of the various delayed release coating granulations of this example having varying gum percentages are as follows:

Table 43a

Formulation:	Ex. 2 Coating		Ex. 3 coating		Ex. 8 coating		Xanthan	
	%	mg/tab	%	Mg/tab	%	mg/tab	%	mg/tab
1. a. Core (Ex. 24 core)	—	—	—	—	22.73%	50	22.73%	50
b. Core (Ex. 22 core)	22.73%	50	22.73%	50	—	—	—	—
2. Ex. 2 coating	76.69%	168.725	—	—	—	—	—	—
3. Ex. 3 coating	—	—	76.69%	168.725	—	—	—	—
4. Ex. 8 coating	—	—	—	—	76.69%	168.725	—	—
5. Xanthan Gum	—	—	—	—	—	—	76.69%	168.7
6. Sodium Stearyl Fumarate	0.58%	1.275	0.58%	1.275	0.58%	1.275	0.58%	1.275
Tablet weight (mg)		220		220		220		220
Tablet hardness (kP)		8-9		8-9		8-9		8-9

WO 02/072033

PCT/US02/07935

The effects of the different percentages of gums within the delayed release compression coating are set forth in the table below.

Table 43b

Xanthan Gum coating 220 mg tablet		Ex. 8 coating 220 mg tablet		Ex. 2 coating 220 mg tablet		Ex. 3 coating 220 mg tablet	
Time (hrs)	Normalized Mean	Time (hrs)	Normalized Mean	Time (hrs)	Normalized Mean	Time (hrs)	Normalized Mean
0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
1	0.0	1	28.4	4	0.0	2	0.0
2	0.0	2	100.0	6	0.0	4	0.0
3	0.0	3	100.0	8	0.0	6	33.3
4	66.7	4	100.0	10	0.0	8	50.0
5	100.0	5	100.0	12	33.3	10	100.0
6	100.0	6	100.0	16	100.0	12	100.0

As shown in the Table 43b, the formulation with 20% gums released the active drug faster than did the formulations with 30% or 50% gums. The results followed the rank order for % gums with granulated delayed release examples. Xanthan gum (ungranulated) did not track (e.g., provide the same delayed release) as with the other delayed release coatings in this example (which had granulated gums).

As can be seen from the results set forth above, as the amount of gum with respect to drug in the formulation is increased, a corresponding increase in lag time before release of the drug is observed.

EXAMPLE 44

In Example 44, various examples of delayed release compression coating formulations were prepared in order to determine the effect of ratio of the drug within the tablet to the gum within the coating formulation on the time of release and the rate of release of the active agent within the tablet core.

The ingredients of the various delayed release coating granulations are shown in the examples above. The effects of the different drug to gum ratios are set forth in the table below.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Table 44

Ex. 8 coating 220 mg tablet		Xanthan Gum coating 220 mg tablet		Xanthan Gum coating 300 mg tablet		Ex. 2 coating 220 mg tablet		Ex. 3 coating 220 mg tablet	
Time (hrs)	Normalized Mean	Time (hrs)	Normalized Mean	Time (hrs)	Normalized Mean	Time (hrs)	Normalized Mean	Time (hrs)	Normalized Mean
0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
1	28.4	1	0.0	3	0.0	4	0.0	2	0.0
2	100.0	2	0.0	4	0.0	6	0.0	4	0.0
3	100.0	3	0.0	5	38.8	8	0.0	6	33.3
4	100.0	4	66.7	6	100.0	10	0.0	8	50.0
5	100.0	5	100.0	7	100.0	12	33.3	10	100.0
6	100.0	6	100.0	8	100.0	16	100.0	12	100.0

In this Example, the gums of the Ex. 8 coating (Drug:Gum ratio of 1:33.75) showed faster release time than both Ex. 3 coating (Drug:Gum ratio of 1:50.6) and Ex. 2 coating (Drug:Gum ratio of 1:84.4). Xanthan gum followed rank order with itself (e.g., the larger tablet having more total gum had a longer delay) but not with the granulated materials (Ex. 8, 2, and 3 coatings). It was observed that, as the amount of gum relative to drug is increased, a corresponding increase in lag time is observed. The conclusion reached is that increasing gum to drug ratio increased (longer) release lag time before release of the drug.

EXAMPLE 45

In Example 45, various lots of delayed release coating formulations were prepared in order to determine the effect of the thickness of the sustained release coating on the time of release and the rate of release of the active agent within the tablet core.

The ingredients of the various inner core formulations are shown in the examples above, and the ingredients of the various delayed release coating granulations are shown in Table 45. The effects of the delayed release coating thickness are set forth in the table below.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Table 45

Ex. 3 coating 300 mg tablet		Ex. 3 coating 200 mg tablet		Ex. 2 coating 300 mg tablet		Xanthan Gum coating 220 mg tablet	
Time (hours)	Normalized Mean	Time (hours)	Normalized Mean	Time (hours)	Normalized Mean	Time (hours)	Normalized Mean
0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
4	100.0	4	49.0	4	0.0	1	0.0
6	100.0	6	100.0	6	0.0	2	0.0
8	100.0	8	100.0	8	17.9	3	0.0
10	100.0	10	100.0	10	51.7	4	66.7
12	100.0	12	100.0	12	100.0	5	100.0
16	100.0	16	100.0	16	100.0	6	100.0

Xanthan Gum coating 300 mg tablet		Ex. 8 coating 220 mg tablet		Ex. 8 coating 300 mg tablet	
Time (hours)	Normalized Mean	Time (hours)	Normalized Mean	Time (hours)	Normalized Mean
0	0.0	0	0.0	0	0.0
3	0.0	1	28.4	1	0.0
4	0.0	2	100.0	2	50.0
5	38.8	3	100.0	3	100.0
6	100.0	4	100.0	4	100.0
7	100.0	5	100.0	5	100.0
8	100.0	6	100.0	6	100.0

In this example, it was observed that tablets with 170 mg of Example 8 coating were faster releasing than tablets with 250 mg Example 8 coating. It was thus observed that, as the thickness of coating is increased in the tablet, a corresponding increase in lag time is observed. The conclusion reached is that tablets with a thicker coating showed a longer lag time before release of the drug.

EXAMPLE 46

In Example 46, the effect of the addition of an extragranular excipient(s) to the delayed release coating of Example 2 was measured. In this example, the types of excipient added were Microcrystalline cellulose, Polyvinylpyrrolidone and Polyethylene glycol, and these excipients were added in levels of 0, 5% and 10%.

The ingredients of the inner core formulation of this Example is shown in Example 24 above, and the ingredients of the various delayed release coating granulation of this Example are shown in Example 2 above. The amounts or percentages of extragranular excipients added are set forth in Tables 46a and 46b below:

WO 02/072033

PCT/US02/07935

TABLE 46a

Formulation:	Control		addition of 5%PVP		addition of 10%PVP	
	%	mg/tab	%	mg/tab	%	mg/tab
Core (Ex. 24)	22.72%	50	22.73%	50	22.73%	50
Delayed release coating (Ex. 2)	76.69%	168.725	73%	160.225	68.97%	151.725
Polyvinylpyrrolidone K-30	Na	na	3.86%	8.5	7.73%	17
Polyethylene Glycol, 6000	Na	na	na	na	Na	na
Microcrystalline Cellulose	Na	na	na	na	Na	na
Sodium Stearyl Fumarate	0.58%	1.275	0.58%	1.275	0.58%	1.275
Tablet weight (mg)	220		220		220	
Tablet hardness (kP)	8-9		8-9		8-9	

TABLE 46b

Formulation:	addition of 5%PEG		addition of 10%PEG		addition of 5%MCC		addition of 10%MCC	
	%	mg/tab	%	mg/tab	%	mg/tab	%	mg/tab
Core (Ex. 24)	22.73%	50	22.73%	50	22.73%	50	22.73%	50
Delayed release coating (Ex. 2)	73%	160.225	68.97%	151.725	73%	160.225	68.97%	151.725
Polyvinylpyrrolidone K-30	Na	na	Na	na	na	na	na	na
Polyethylene Glycol, 6000	3.86%	8.5	0.077272	17	na	na	na	na
Microcrystalline Cellulose	Na	na	Na	na	3.86%	8.5	7.73%	17
Sodium Stearyl Fumarate	0.58%	1.275	0.58%	1.275	0.58%	1.275	0.58%	1.275
Tablet weight (mg)	220		220		220		220	
Tablet hardness (kP)	8-9		8-9		8-9		8-9	

The effects of the addition of extragranular excipient to the sustained release coating are set forth in the table below.

Table 46c

Control		Addition of 5% PVP		Addition of 10% PVP		Addition of 5% MCC	
220 mg tablet		220 mg tablet		220 mg tablet		220 mg tablet	
Time (hrs)	Normalized Mean	Time (hrs)	Normalized Mean	Time (hrs)	Normalized Mean	Time (hrs)	Normalized Mean
0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
4	0.0	2	0.0	2	0.0	8	0.0
6	0.0	4	0.0	4	0.0	9	0.0
8	0.0	6	0.0	6	0.0	10	0.0
10	0.0	8	0.0	8	0.0	11	0.0
12	33.3	10	0.0	10	16.7	12	0.0
16	100.0	12	16.7	14	100.0	14	42.4

Addition of 10% MCC		Addition of 5% PEG		Addition of 10% PEG	
220 mg tablet		220 mg tablet		220 mg tablet	
Time (hrs)	Normalized Mean	Time (hrs)	Normalized Mean	Time (hrs)	Normalized Mean
0	0.0	0	0.0	0	0.0
2	0.0	8	0.0	8	0.0
4	0.0	9	1.8	9	0.0
6	0.0	10	1.8	10	22.1
8	0.0	11	41.8	11	83.3
10	0.0	12	61.8	12	100.0
14	100.0				

WO 02/072033

PCT/US02/07935

In this example, it was observed that the addition of 5% and 10% Polyethylene Glycol 6000 served to slightly speed the release of active agent. Tablets with 5% PVP K-30 also show slightly shorter lag time compared to the control. The release speed and lag time of tablets with 10% PVP K-30 were unchanged. Tablets made with 10% MCC showed no change in lag time, although they were slower with 5% MCC. The conclusion reached is that lag time can be varied by the addition of extragranular additives into the sustained release coating.

EXAMPLE 47

In Example 47, a scaled up production of the sustained release coating was done in order to determine whether tablets produced at production scale exhibit release profiles similar to those of tablets produced in laboratory scale.

In this example, the core-coated tablets were produced on a production press at Elizabeth Hata. A HT-AP44MSU-C 44 station core coating press was used to press the tablets. The inner cores of the tablets were made with a 1/4" round flat face with a beveled edge, tableted to 170 mg and 8-10kP. The final tablets were made 9mm round concave, and were tableted to 525 and 560 mg, 8-10 kP.

The blends for the production scale were composed as follows:

Inner Core blend:

2% Prednisolone
40% Prosolv SMCC 50
47.75% Prosolv SMCC 90
6% Croscarmellose Sodium
2% Sodium Starch Glycolate
2% Talc
0.25% Sodium Stearyl Fumarate

Outer Coating blend:

Example 2 w/ 0.75% sodium stearyl
fumarate

In production of the tablets, the press speed varied from 9 to 12 rpm.

The effects of the scaled up production of the delayed release coating are shown in the data points for which are set forth in Table 47 below.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Table 47

Production scale 525 mg tablet weight		Production Scale 560 mg tablet weight	
Time (hours)	Normalized Mean	Time (hours)	Normalized Mean
	0.0	0	0.0
13.5	23.7	12	10.1
14	38.2	13	10.7
14.5	65.0	14	35.4
15	72.9	15	65.0
15.5	85.7	16	79.0
16	100.0	17	100.0

In this example, it was observed that tablets produced at production scale exhibit similar release profiles to tablets produced at laboratory scale. Accordingly, the conclusion reached is that formulation and production technology can be successfully scaled up.

EXAMPLE 48-57

In Examples 48-57, prednisolone tablets were prepared having core formulations with different amounts of disintegrants and coating formulations as described Example 10. Each tablet had the same core weight, same coating weight, and the same total tablet weight. The tablet formulations of Examples 48-57 are listed in Tables 48 and 49 below:

Table 48

Component	Ex. 48	Ex. 49	Ex. 50	Ex. 51	Ex. 52
Core formulation used	Ex. 25 core	Ex. 28 core	Ex. 26 core	Ex. 27 core	Ex. 31 core
Disintegrant	none	2% Ac-Di-Sol	3% Explotab	3% Explotab and 2% Ac-Di-Sol	6% Ac-Di-Sol
	<u>amt. (mg)</u>	<u>amt. (mg)</u>	<u>amt. (mg)</u>	<u>amt. (mg)</u>	<u>amt. (mg)</u>
1. Core	50	50	50	50	50
2. Example 10 coating	450	450	450	450	450
Total tablet weight	500	500	500	500	500

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Table 49

Component	Ex. 53	Ex. 54	Ex. 55	Ex. 56	Ex. 57
Core formulation used	Ex. 29 core	Ex. 29 core	Ex. 31 core	Ex. 30 core	Ex. 32 core
Disintegrant	2% Explotab V17 and 6% Ac-Di-Sol	2% Explotab V17 and 6% Ac-Di-Sol	6% Ac-Di-Sol	20% Explotab	20% Explotab
	amt. (mg)	amt. (mg)	Amt. (mg)	amt. (mg)	amt. (mg)
1. Core	50	50	50	50	50
2. Example 10 coating	450	450	450	450	450
Total tablet weight	500	500	500	500	500

The tablets of Examples 48-57 were tested using USP dissolution apparatus type III with 250 mL DI water at 15 dips per minute (dpm) giving the following results listed in Table 50:

TABLE 50

Time (hours)	0	3	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	8
Example 48 % dissolved	0	0	0	—	0	—	8.3	—	12	12
Example 49 % dissolved	0	0	0	—	73.7	—	100	—	100	100
Example 50 % dissolved	0	0	0	—	78.3	—	100	—	100	100
Example 51 % dissolved	0	0	0	—	14.9	—	100	—	100	100
Example 52 % dissolved	0	0	0	—	0	—	65.8	—	100	100
Example 53 % dissolved	0	0	0	—	2.7	—	96.8	—	100	100
Example 54 % dissolved	0	—	9.2	56.9	100	100	100	100	—	—
Example 55 % dissolved	0	—	17.3	50.6	64.6	66.7	100	100	—	—
Example 56 % dissolved	0	0	0	0	14.9	40.8	60.6	—	—	—
Example 57 % dissolved	0	0	0	—	0	—	66.7	—	100	100

WO 02/072033

PCT/US02/07935

The results indicated that the inclusion of a disintegrant in the core can lead to a more rapid release of the active agent from the formulation.

EXAMPLES 58-60

In Examples 58-60, prednisolone tablets were prepared having core formulations of Example 24 and coating formulations as described Examples 2, 4, and a combination Examples 2 and 4 (25% of Example 2 and 75% of Example 4). Each tablet had the same core weight, same coating weight, and the same total tablet weight. The tablet formulations of Examples 58-60 are listed in Table 51 below:

Table 51

Component	Ex. 58	Ex. 59	Ex. 60
	<u>amt. (mg)</u>	<u>Amt. (mg)</u>	<u>amt. (mg)</u>
1. Core (Ex. 24)	50	50	50
2. Example 2 coating	250	—	—
3. Example 4 coating	—	250	—
4. Coating consisting of 25% of Example 2 and 75% of Example 4 coatings	—	—	250
Total tablet weight	300	300	300

Tablets having the formulations described in Examples 58-60 were subjected to dissolution testing using the USP apparatus type 3 with 250 ml DI water at 15 dips per minute. The results are set forth in Table 52 below.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

Table 52

Ex. 58		Ex. 59		Ex. 60	
Time (hr)	% Dissolved	Time (hr)	% Dissolved	Time (hr)	% Dissolved
0	0	0	0	0	0
8	3	2	0	4	0.3
10	6.9	3	0	6	4
12	23.8	4	59.4	8	39.6
14	52.3	5	99.6	10	99.4
16	99	6	100	12	100
20	100	7	100	14	100

EXAMPLE 61

In Example 61, prednisolone tablets having the formulations described in Examples 59 were subjected to dissolution variations in pH, ionic strength, and dip rates. The pH evaluated was 1.5, 7.5 and pH change.

The pH change method uses increasing pH from one dissolution vessel to the next to simulate the transport of the dosage form through the gastrointestinal tract. Initially the pH is 1.5 for 1 hour. The pH of the second station is 3.5 for two additional hours and then the third station is 5.5 for an additional 2 hours. Finally the last three stations are at pH 7.5. The time length for the last three stations can vary depending on the expected release for the dosage form.

The results are set forth in Tables 53 and 54 below. The results indicate that the dissolution profiles for a formulation prepared in accordance with Example 59 where the dissolution media pH and ionic strength were varied.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

TABLE 53

Time	pH 1.5 (0.25 M)	pH 7.5 (0.01 M)	pH 7.5 (0.1 M)	pH 7.5 (0.25 M)	pH Change (0.1 M)
0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0
3	9.3	98.1	5.9	3	0
5	20.8	100	28.9	8.8	0
10	44.6	100	88.1	42.8	11.2
15	87.9	100	92	93.9	70
20	100	100	100	95	100

TABLE 54

Time	pH Change No Ions
0	0
1	0
3	0
5	0
7	7.7
9	17.7
11	100

The results set forth in Tables 55 and 56 below provide the normalized mean dissolution profiles for a formulation prepared in accordance with Example 59 using the pH change method (0.1M) at 15 and 30 dpm, respectively.

TABLE 55

Normalized mean values using pH change method (0.1M) at 15 dpm

Normalized Mean	Normalized SD	Normalized % CV
0.0	0.0	#DIV/0!
0.0	0.0	#DIV/0!
0.0	0.0	#DIV/0!
0.0	0.0	#DIV/0!
11.2	0.7	6.0
70.0	36.7	52.4
100.0	0.0	0.0

TABLE 56

Normalized mean values using pH change method (0.1M) at 30 dpm

Normalized Mean	Normalized SD	Normalized % CV
0.0	0.0	#DIV/0!
0.0	0.0	#DIV/0!
0.0	0.0	#DIV/0!
16.7	40.8	244.9
100.0	0.0	0.0
100.0	0.0	0.0
100.0	0.0	0.0

EXAMPLE 62

In Example 62, a 2 mg prednisolone core composition was prepared similarly to Example 24, increasing the amount of prednisolone in the core and decreasing the amount of Prosolve SMCC 90, and having the following formulation listed in Table 57:

Table 57

Component	Percent	amt. (mg)
1. Prednisolone	4	2.0
2. Prosolv SMCC™ 50	40	20.0
3. Prosolv SMCC™ 90	45.75	22.875
4. Explotab®	6	3.0
5. Sodium carboxymethylcellulose	2	1.0
6. Talc	2	1.0
7. Pruv	0.25	0.125
Total	100	50
3/16 Round		
Core size and shape SC		

EXAMPLE 63-68

In Examples 63-68, the core formulation of Example 62 was coated with coatings prepared in accordance with Examples 11, 12, 13, 14, 15, and 16. The formulations of Examples are listed in Table 58 below:

WO 02/072033

PCT/US02/07935

TABLE 58

Component	Ex. 63	Ex. 64	Ex. 65	Ex. 66	Ex. 67	Ex. 68
	amt. (mg)	amt. (mg)	amt. (mg)	amt. (mg)	amt. (mg)	amt. (mg)
1. Core (Ex. 62)	50	50	50	50	50	50
2. Ex. 11 coating	250	—	—	—	—	—
3. Ex. 12 coating	—	250	—	—	—	—
4. Ex. 13 coating	—	—	250	—	—	—
5. Ex. 14 coating	—	—	—	250	—	—
6. Ex. 15 coating	—	—	—	—	250	—
7. Ex. 16 coating	—	—	—	—	—	250
Total tablet weight	300	300	300	300	300	300

Dissolution testing was done on each formulation using USP apparatus 3 with 250 ml of media and 15 dpm. Two dissolution methods using different media (1) DI water and (2) pH change were performed. Table 59 provides the DI water dissolution results, and Table 60 provides the pH change (0.1M) dissolution results.

TABLE 59

Time (hr.)	Ex. 63 (30% Gums)	Ex. 64 (22.5% Gums)	Ex. 65 (20% Gums)	Ex. 66 (15% Gums)	Ex. 67 (10% Gums)	Ex. 68 (7.5% Gums)
0	0	0	0	0	0	0
1	0	1.2	0	0	0	0
1.5	0	33.4	0	30.8	64.5	98.8
2	30.1	98.6	64.5	99.3	98.4	100
2.5	98.7	100	99.5	100	100	100
3	100	100	100	100	100	100
3.5	100	100	100	100	100	100

WO 02/072033

PCT/US02/07935

TABLE 60

Time (hr.)	Ex. 63 (30% Gums)	Ex. 64 (22.5% Gums)	Ex. 65 (20% Gums)	Ex. 66 (15% Gums)	Ex. 67 (10% Gums)	Ex. 68 (7.5% Gums)
0	0	0	0	0	0	0
1	0	0.8	0	0	0	32
3	5.8	1	0	0.8	0.7	98.9
5	6.7	3.4	3.3	5.6	91.3	100
8	10.8	19.4	11	96.8	100	100
11	15.7	37.6	69.5	100	100	100
14	67.8	93	100	100	100	100

Analysis of the data allows for the approximation of the lag time based a linear fit of the data obtained. The data demonstrates the lag time can be varied from 0 to 8 hours depending on gum level in the formulation. Table 61 is a summary of the Example and gum ratio (%) used and the approximated lag time before release.

Table 61
Approximated Lag Time Before Release

Example Number	Gum Ratio (%)	Lag Time (Hours)
68	7.5	0.7
67	10.0	1.7
66	15.0	3.6
65	20.0	5.0
64	22.5	7.4
63	30.0	9.2

EXAMPLE 69

In Example 69, other formulations were prepared and tested using USP apparatus Type 3, with 250 ml of the dissolution media and dips per minute as indicated in the Table 62.

The particular dissolution media are defined as follows:

DI water: USP purified water;
pH change NI ("no ion")

WO 02/072033

PCT/US02/07935

or pH change: pH change method as described in Example 61, without the use of ions to change adjust the pH;

pH change (0.1M): pH change method as described in Example 61 with the use of salts to give an ionic strength of 0.1molar;

pH 7.5: dissolution media having a pH of 7.5;

pH 7.5 (0.1M): dissolution media having a pH of 7.5 and ionic strength of 0.1M;

SGI: simulated gastric fluid;

Peanut oil pH 7.5: peanut oil with a pH of 7.5;

Other dissolution media indicated would be readily understood by those skilled in the art (e.g, pH 1.5:dissolution media having a pH of 1.5, etc.) in view of the above.

With respect to certain excipients indicated in the comments section, these excipients have been added to the compression coating prior to coating the cores.

TABLE 62

Test	Coating Example	Core Example	Coating Amount (mg)	Tablet Weight (mg)	Coating Size (mm)	Dissolution Media	Dissol dam	Dissolution Time (hrs) (shaded) vs. % Dissolved							
1	Ex. 14	Ex. 22	250	300	5/16	DI Water	15	0	0	100	100	100	100	100	100
2	Ex. 14	Ex. 22	250	300	5/16	pH Change NI	15	0	0	33	100	100	100	100	100
3	Ex. 14	Ex. 22	250	300	5/16	pH Change (0.1M)	15	0	0	0.8	15	90	100	100	100
4	Ex. 14	Ex. 22	250	300	5/16	pH 1.5	15	0	0	6.3	81	98	100	100	100
5	Ex. 14	Ex. 22	250	300	5/16	pH 7.5	15	0	0	0	56	95	100	100	100
6	Ex. 14	Ex. 22	180	230	5/16	pH 1.5 (0.1M)	15	0	0	11	98	100	100	100	100
7	Ex. 14	Ex. 22	180	230	5/16	pH Change	15	0	0	0	81	100	100	100	100
8	Ex. 14	Ex. 22	180	230	5/16	DI Water	15	0	0	83	100	100	100	100	100
9	75% Ex. 2 and 25% Ex. 4	Ex. 22	250	300	5/16	DI Water	15	0	0	0.9	17.1	65.1	85.8	100	100

WO 02/072033

PCT/US02/07935

								0	1	2	3	4	5	6
10	75% Ex. 2 and 25% Ex. 4	Ex. 22	250	300	5/16	DI Water	30	0	0	50	82	100	100	100
								0	0	0	0	100	100	100
11	75% Ex. 2 and 25% Ex. 4	Ex. 22	250	300	5/16	DI Water	5	0	0	0	0	0	2.7	7.8
								0	0	0	0	0	0	0
12	75% Ex. 2 and 25% Ex. 4	Ex. 22	250	300	5/16	pH 7.5 (0.1M)	15	0	0	0	0	0	0	0
								0	0	0	0	0	0	0
13	75% Ex. 2 and 25% Ex. 4	Ex. 22	250	300	5/16	pH 7.5 (0.01M)	15	0	0	50	100	100	100	100
								0	0	50	100	100	100	100
14	75% Ex. 2 and 25% Ex. 4	Ex. 24	250	300	5/16	DI Water	15	0	0	0	7.5	16.7	35.4	50
								0	0	0	7.5	16.7	35.4	50
15	75% Ex. 2 and 25% Ex. 4	Ex. 22	250	300	5/16	Peanut Oil	15	0	0	0.4	80	86	100	100
								0	0	0.4	80	86	100	100
16	75% Ex. 2 and 25% Ex. 4	Ex. 24	250	300	5/16	DI Water	15	0	0	0	3.7	55.8	77.8	100
								0	0	0	3.7	55.8	77.8	100
17	Ex. 2	Ex. 24	170	220	9/32	DI Water	15	0	0	0	0	0	0	17
								0	0	0	0	0	0	17
18	Ex. 2	Ex. 24	170	220	9/32	DI Water	15	0	0	0	0	0	17	100
								0	0	0	0	0	17	100
19	Ex. 2	Ex. 24	170	220	9/32	DI Water	15	0	0	0	0	0	0	100
								0	0	0	0	0	0	100
20	Ex. 2	Ex. 24	170	220	9/32	DI Water	15	0	0	0	0	0	0	42
								0	0	0	0	0	0	42
21	Ex. 2	Ex. 24	170	220	9/32	DI Water	15	0	0	0	22	84	100	100
								0	0	0	22	84	100	100
22	Ex. 2	Ex. 24	170	220	9/32	DI Water	15	0	0	1.8	1.8	42	62	100
								0	0	1.8	1.8	42	62	100
23	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 1.5	15	0	0	0	0	0	0	0
								0	0	0	0	0	0	0
24	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 7.5	15	0	0	0	0	0	0	0
								0	0	0	0	0	0	0
25	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 1.5	15	0	0	0	0	0	0	0
								0	0	0	0	0	0	0
26	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 7.5	15	0	0	0	0	0	0	0
								0	0	0	0	0	0	0

WO 02/072033

PCT/US02/07935

27	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 1.5	15	0	0	0	0	0	0	0
								0	0	0	0	0	0	0
28	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 7.5	15	0	0	0	0	0	0	0
								0	0	0	0	0	0	0
29	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 1.5	15	0	0	0	0	0	0	0
								0	0	0	0	0	0	0
30	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 1.5	15	0	0	0	0	0	0	0
								0	0	0	0	0	0	0
31	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 1.5	15	0	0	0	0	0	0	0
								0	0	0	0	0	0	0
32	Ex. 6	Ex. 24	450	500	3/8	DI Water	15	0	1.6	6.9	13	46	67	100
								0	0	100	100	100	100	100
33	Ex. 6	Ex. 24	450	500	3/8	DI Water	15	0	0	0	0	3.3	4.9	37
								0	0	0	0	0	0	0
34	Ex. 6	Ex. 24	450	500	3/8	DI Water	15	0	0	0	0	0	2.3	
								0	0	0	0	0	0	0
35	Ex. 6	Ex. 24	450	500	3/8	DI Water	15	0	0	0	0	0	64	67
								0	0	0	0	0	0	0
36	Ex. 6	Ex. 24	450	500	3/8	DI Water	15	0	4.8	10	16	56	99	100
								0	4.8	10	16	56	99	100
37	Ex. 6	Ex. 24	450	500	3/8	DI Water	15	0	4.8	10	16	56	99	100
								0	4.8	10	16	56	99	100
38	Ex. 6	Ex. 24	450	500	3/8	DI Water	15	0	7.3	17	47	62	99	100
								0	7.3	17	47	62	99	100
39	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	DI Water	15	0	2.9	5.1	7.6	10	27	73
								0	2.9	5.1	7.6	10	27	73
40	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	DI Water	15	0	0	0.5	0.5	0.5	99	100
								0	0	0.5	0.5	0.5	99	100
41	Ex. 6	Ex. 24	450	500	3/8	DI Water	15	0	4.1	13	40	69	83	83
								0	4.1	13	40	69	83	83
42	Ex. 10	Ex. 25	450	500	3/8	DI Water	15	0	0	0	0	8.3	12	12
								0	0	0	0	8.3	12	12
43	Ex. 10	Ex. 25	450	500	3/8	pH 1.5	15	0	0	0	0	0	0	14
								0	0	0	0	0	0	14
44	Ex. 10	Ex. 28	450	500	3/8	DI Water	15	0	0	0	74	100	100	100
								0	0	0	74	100	100	100
45	Ex. 10	Ex. 26	450	500	3/8	DI Water	15	0	0	0	78	100	100	100
								0	0	0	78	100	100	100

PCT/US02/07935

70

WO 02/072033

PCT/US02/07935

65	Ex. 10	Ex. 29	450	500	3/8	pH Change	15	0	0	0	0	11	11	69
66	Ex. 10	Ex. 31	450	500	3/8	DI Water	15	0	0	0	0	67	100	100
67	Ex. 10	Ex. 35	450	500	3/8	pH Change	15	0	0	0	0	7.1	37	100
68	Ex. 10	Ex. 32	450	500	3/8	pH Change	15	0	0	0	0	150	28	100
69	Ex. 10	Ex. 34	450	500	3/8	pH Change	15	0	0	0	0	0	18	70
70	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 1.5	15	0	0	0	0	0	0	0
71	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 5.5	15	0	0	0	0	52	100	100
72	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 7.5	15	0	0	0	0	20	100	100
73	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 7.5 Buffer	15	0	0	0	0	0	0	0
74	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 3.5	15	0	0	0	0	65	95	100
75	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 5.5	15	0	0	0	0	100	100	100
76	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH Change	15	0	0	0	0	0	78	100
77	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	SGI	15	0	0	0	0	0	0	0
78	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 1.5	15	0	0	0	0	0	0	57
79	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 1.5	30	0	0	0	49	49	49	100
80	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 7.5	15	0	0	0	0	0	0	45
81	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	pH 7.5	30	0	0	12	41	41	41	100
82	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	Peanut Oil pH 1.5	15	0	0	0	0	0	0	0
83	Ex. 10	Ex. 24	450	500	3/8	Peanut Oil pH 7.5	15	0	0	0	100	100	100	100

PCT/US02/07935

72

WO 02/072033

PCT/US02/07935

103	Ex. 3	Ex. 19	250	300	3/8	DI Water	15	0	4	6	8	10	12	16
								0	0	100	100	100	100	100
104	Ex. 3	Ex. 19	250	300	3/8	DI Water	15	0	4	6	8	10	12	16
								0	0	9	18	52	100	100
105	Ex. 2	Ex. 19	150	200	9/32	DI Water	15	0	4	6	8	10	12	16
								0	0	0	0	0	46	67
106	Ex. 2	Ex. 22	175	225	9/32	DI Water	15	0	4	6	8	10	12	16
								0	0	0	0	0	25	100
107	Ex. 2	Ex. 22	170	220	9/32	DI Water	15	0	4	6	8	10	12	16
								0	0	0	0	0	17	100
108	Ex. 2	Ex. 23	355	525	5/16	DI Water	15	0	4	6	8	10	12	16
								0	7.5	55	100	100	100	100
109	Ex. 2	Ex. 23	390	560	5/16	DI Water	15	0	4	6	8	10	12	16
								0	35	56	76	80	93	100
110	Ex. 2	Ex. 23	330	500	3/8	DI Water	15	0	4	6	8	10	12	16
								0	11	33	52	75	90	100
111	Ex. 2	Ex. 24	250	300	7/16	DI Water	15	0	4	6	8	10	12	16
								0	0	0	0	0	0	33
112	Ex. 2	Ex. 24	250	300	5/16	DI Water	15	0	4	6	8	10	12	16
								0	3	6.6	11	16	34	87
113	Ex. 2	Ex. 31	250	300	5/16	DI Water	15	0	4	6	8	10	12	16
								0	1.1	5.9	44	92	100	100
114	Ex. 3	Ex. 21	350	400	3/8	DI Water	15	0	4	6	8	10	12	16
								0	0	0	0	6.8	34	100
115	Ex. 3	Ex. 21	250	300	3/8	DI Water	15	0	4	6	8	10	12	16
								0	0	0	0	36	100	100
116	Ex. 2	Ex. 19	150	200	9/32	DI Water	15	0	4	6	8	10	12	16
								0	0	0	0	0	0	0
117	Ex. 2	Ex. 19	150	200	9/32	DI Water	15	0	4	6	8	10	12	16
								0	0	0	0	20	67.7	100
118	Ex. 3	Ex. 19	250	300	3/8	DI Water	15	0	4	6	8	10	12	16
								0	100	100	100	100	100	100
119	Ex. 2	Ex. 19	250	300	3/8	DI Water	15	0	4	6	8	10	12	16
								0	0	0	18	52	100	100
120	Ex. 3	Ex. 19	170	220	9/32	DI Water	15	0	4	6	8	10	12	16
								0	0	30	65	95	95	100
121	Ex. 3	Ex. 19	170	220	9/32	pH Change	15	0	4	6	8	10	12	16
								0	0	0	0	0	0	5

PCT/US02/07935

74

PCT/US02/07935

75

PCT/US02/07935

76

WO 02/072033

PCT/US02/07935

178	Ex. 13	Ex. 36	250	300	5/16	pH 7.5 [0.1M]	15	0	1	3	9	9	11	16
179	Ex. 15	Ex. 36	250	300	5/16	pH 1.5 [0.1M]	15	0	1	3	9	9	11	16
180	Ex. 13	Ex. 36	250	300	5/16	pH 1.5 [0.1M]	15	0	1	3	9	9	11	16

Comments:

1. Test 9 was average merged data.
2. Test 14 was average merged data.
3. Test 16 was average merged data.
4. Test 17 utilized 5% PVP added to the coating as an additional excipient.
5. Test 18 utilized 10% PVP added to the coating as an additional excipient.
6. Test 19 utilized 5% MCC added to the coating as an additional excipient.
7. Test 20 utilized 5% MCC added to the coating as an additional excipient.
8. Test 21 utilized 10% PEG added to the coating as an additional excipient.
9. Test 22 utilized 5% PEG added to the coating as an additional excipient.
10. Test 23 utilized 10% MCC added to the coating as an additional excipient.
11. Test 24 utilized 20% MCC added to the coating as an additional excipient.
12. Test 25 utilized 5% PEG added to the coating as an additional excipient.
13. Test 26 utilized 5% PEG added to the coating as an additional excipient.
14. Test 27 utilized 10% PVP added to the coating as an additional excipient.
15. Test 28 utilized 10% PVP added to the coating as an additional excipient.
16. Test 29 utilized 10% PEG added to the coating as an additional excipient.
17. Test 30 utilized 5% PVP added to the coating as an additional excipient.
18. Test 31 utilized 15% PEG added to the coating as an additional excipient.
19. Test 32 utilized 5% Calcium Sulfate added to the coating as an additional excipient.
20. Test 33 utilized 10% Calcium Sulfate added to the coating as an additional excipient.
21. Test 34 utilized 10% Calcium Sulfate added to the coating as an additional excipient.
22. Test 35 utilized 30% Calcium Sulfate added to the coating as an additional excipient.
23. Test 36 utilized 5% Calcium Sulfate added to the coating as an additional excipient.
24. Test 37 utilized 10% Calcium Sulfate added to the coating as an additional excipient.
25. Test 38 utilized 30% Calcium Sulfate added to the coating as an additional excipient.
26. Test 39 utilized 30% Calcium Sulfate added to the coating as an additional excipient.
27. Test 40 utilized 15% PEG added to the coating as an additional excipient.
28. Test 41 utilized 305% Calcium Sulfate added to the coating as an additional excipient.
29. Test 54 was average merged data.
30. Test 90 was average merged data.
31. Test 96 was based on two tablets.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

- 32. Test 97 was based on two tablets.
- 33. Test 98 was based on three tablets.
- 34. Test 99 was based on three tablets.
- 35. Test 100 was based on six tablets.
- 36. Test 101 was based on three tablets.
- 37. Test 102 was average merged data.
- 38. Test 103 was based on three tablets.
- 39. Test 104 was based on three tablets.
- 40. Test 105 was based on three tablets.
- 41. Test 106 was based on twelve tablets.
- 42. Test 107 was average merged data.
- 43. Test 108 was based on six tablets.
- 44. Test 109 was based on twelve tablets.
- 45. Test 110 was based on twelve tablets.
- 46. Test 111 was based on three tablets.
- 47. Test 112 was based on six tablets.
- 48. Test 113 was based on twelve tablets.
- 49. Test 117 was averaged merged data.
- 50. Test 120 was average merged data.
- 51. Test 140 was average merged data.
- 52. Test 146 was average merged data.
- 53. Test 150 was average merged data.

The examples provided above are not meant to be exclusive. Many other variations of the present invention would be obvious to those skilled in the art, and are contemplated to be within the scope of the appended claims.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A delayed release oral solid dosage form comprising:
a core comprising a therapeutically effective amount of a glucocorticosteroid drug, and a delayed release material compression coated onto said core, said delayed release material comprising one or more natural or synthetic gums, said compression coating delaying the release of said drug from said dosage form until after a period of time from about 2 to about 18 hours after exposure of the dosage form to an aqueous solution.
2. The delayed release oral solid dosage form of claim 1, wherein said glucocorticosteroid drug is selected from the group consisting of prednisolone, prednisone, cortisone, hydrocortisone, methylprednisolone, betametasone, dexamethasone, triamcinolone, pharmaceutically acceptable salts thereof, and mixtures thereof.
3. The delayed release oral solid dosage form of claim 1, wherein said glucocorticosteroid drug is prednisolone.
4. The delayed release oral solid dosage form of claim 1, wherein said one or more natural or synthetic gums are agglomerated with a saccharide material prior to being compression coated onto said core.
5. The delayed release oral solid dosage form of claim 1, which delays release of said glucocorticosteroid until at least about 4 hours after exposure of the dosage form to an aqueous solution.
6. The delayed release oral solid dosage form of claim 1, wherein said gums comprise a mixture of xanthan gum and locust bean gum.
7. The delayed release oral solid dosage form of claim 1, wherein said delayed release material further comprises an ionizable gel strength enhancing agent selected from the group consisting of calcium sulfate, sodium chloride, potassium sulfate, sodium carbonate, lithium chloride, tripotassium phosphate,

WO 02/072033

PCT/US02/07935

sodium borate, potassium bromide, potassium fluoride, sodium bicarbonate, calcium chloride, magnesium chloride, sodium citrate, sodium acetate, calcium lactate, magnesium sulfate, sodium fluoride, and mixtures thereof.

8. The delayed release oral solid dosage form of claim 7, wherein said ionizable gel strength enhancing agent is calcium sulfate.

9. The delayed release oral solid dosage form of claim 1, wherein said delayed release material further comprises a surfactant selected from the group consisting of anionic surfactants, cationic surfactants, amphoteric (amphipathic/amphiphilic) surfactants, and non-ionic surfactants.

10. The delayed release oral solid dosage form of claim 1, wherein said delayed release material further comprises a hydrophobic material.

11. The delayed release oral solid dosage form of claim 10, wherein said hydrophobic material is selected from the group consisting of an alkylcellulose, a copolymer of acrylic and methacrylic acid esters, waxes, shellac, zein, hydrogenated vegetable oil, and mixtures thereof, in an amount effective to slow the hydration of said gelling agent when exposed to an environmental fluid.

12. The delayed release oral solid dosage form of claim 11, wherein said hydrophobic material is ethylcellulose.

13. The delayed release oral solid dosage form of claim 4, wherein said saccharide is selected from the group consisting of sucrose, dextrose, lactose, fructose, mannitol, and mixtures thereof.

14. The delayed release oral solid dosage form of claim 1, wherein said core further comprises from about 5 to about 20 percent disintegrant, by weight.

15. The delayed release oral solid dosage form of claim 14, wherein said disintegrant is selected from the group consisting of starch, veegum,

WO 02/072033

PCT/US02/07935

crospovidone, cellulose, kaolin, microcrystalline cellulose, crosslinked polyvinyl pyrrolidone, and mixtures thereof.

16. The delayed release oral solid dosage form of claim 14, wherein said disintegrant is selected from the group consisting of croscarmellose sodium, crospovidone, crosslinked carboxy methyl cellulose, sodium starch glycolate, and mixtures thereof.

17. The delayed release oral solid dosage form of claim 1, wherein said inner core further comprises an inert diluent selected from the group consisting of sucrose, dextrose, lactose, microcrystalline cellulose, fructose, xylitol, sorbitol, mannitol, starches, mixtures thereof.

18. The delayed release oral solid dosage form of claim 1, wherein said inner core is an immediate release core.

19. The delayed release oral solid dosage form of claim 1, wherein said inner core is further comprises a sustained release carrier.

20. A delayed release oral solid dosage form comprising:
a core comprising a therapeutically effective amount of a glucocorticosteroid drug, and an agglomerated delayed release material
compression coated onto said core, said agglomerated delayed release material comprising a gum selected from the group consisting of a homopolysaccharide, a heteropolysaccharide, and a mixture of a homopolysaccharide and a heteropolysaccharide, together with a pharmaceutically acceptable excipient, said compression coating delaying the release of said drug from said dosage form for a predetermined period of time after exposure of the dosage form to an aqueous solution.

21. The delayed release oral solid dosage form of claim 1, wherein said heteropolysaccharide gum is in an amount of from about 20 to about 80 percent of the delayed release coating and said homopolysaccharide gum is in an amount of from about 80 to about 20 percent of the delayed release coating.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

22. The delayed release oral solid dosage form of claim 21, wherein said heteropolysaccharide gum is xanthan gum and said homopolysaccharide gum is locust bean gum.
23. The delayed release oral solid dosage form of claim 20, wherein said glucocorticosteroid is prednisolone.
24. The delayed release oral solid dosage form of claim 20, wherein said core further comprises an effective amount of disintegrant.
25. A delayed release oral solid dosage form comprising:
a core comprising a therapeutically effective amount of a glucocorticosteroid drug and an effective amount of a disintegrant, and an agglomerated delayed release material compression coated onto said core, said agglomerated delayed release material consisting essentially of one or more natural or synthetic pharmaceutically acceptable gums, said compression coating delaying the release of said drug from said dosage form for a predetermined period of time after exposure of the dosage form to an aqueous solution.
26. The delayed release oral solid dosage form of claim 26, wherein said core further comprises from about 5 to about 20 percent disintegrant, by weight.
27. The delayed release oral solid dosage form of claim 27, wherein said disintegrant is selected from the group consisting of starch, veegum, crospovidone, cellulose, kaolin, microcrystalline cellulose, crosslinked polyvinyl pyrrolidone, and mixtures thereof.
28. The delayed release oral solid dosage form of claim 27, wherein said disintegrant is selected from the group consisting of croscarmellose sodium, crospovidone, crosslinked carboxy methyl cellulose, sodium starch glycolate, and mixtures thereof.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

29. The delayed release oral solid dosage form of claim 25 which delays the release of said glucocorticosteroid until at least about 4 hours after exposure of the dosage form to an aqueous solution.
30. The delayed release oral solid dosage form of claim 25, wherein said gums comprise a mixture of xanthan gum and locust bean gum.
31. A delayed release oral solid dosage form comprising:
a core comprising a therapeutically effective amount of a glucocorticosteroid drug and a disintegrant, and a delayed release material compression coated onto said core, said delayed release material comprising one or more natural or synthetic gums, said compression coating delaying the release of said drug from said dosage form for a predetermined period of time after exposure of the dosage form to an aqueous solution, said disintegrant being included in said core in an amount effective to cause the release of at least about 50 percent of said drug into said aqueous solution within one hour after said predetermined period of time.
32. The delayed release oral solid dosage form of claim 31, wherein said disintegrant comprises from about 5 to about 20 percent of said core, by weight.
33. The delayed release oral solid dosage form of claim 27, wherein said disintegrant comprises from about 0.1 to about 5 percent of said oral solid dosage form, by weight.
34. The delayed release oral solid dosage form of claim 32, wherein said disintegrant is a superdisintegrant.
35. The delayed release oral solid dosage form of claim 34, wherein said superdisintegrant is selected from the group consisting of croscarmellose sodium, crospovidone, crosslinked carboxy methyl cellulose, sodium starch glycolate, and mixtures thereof.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

36. The delayed release oral solid dosage form of claim 34, wherein said gums comprise a mixture of xanthan gum and locust bean gum.

37. The delayed release oral solid dosage form of claim 36, wherein said xanthan gum and said locust bean gum are agglomerated with a saccharide material prior to compression coating onto said core.

38. A delayed release oral solid tablet, comprising:
a tablet core comprising a therapeutically effective amount of a glucocorticosteroid drug, and a delayed release material compression coated onto said core, said delayed release material comprising one or more natural or synthetic gums, said gums comprising from about 6.5 percent to about 83 percent of the tablet by weight, said compression coating delaying the release of said drug from said dosage form for a period of time from about 2 to about 18 hours after exposure of the dosage form to an aqueous solution.

39. The delayed release oral solid tablet of claim 38, wherein said tablet core further comprises from about 5 to about 20% superdisintegrant.

40. A chronotherapeutic, delayed release oral solid dosage form comprising a core comprising from about 0.01 mg to about 40 mg glucocorticosteroid, and a delayed release material compression coated onto said core, said delayed release material comprising one or more natural or synthetic gums, said compression coating comprising from about 75 to about 94 percent by weight of the oral solid dosage form, and the ratio of the core to gum in said compression coating being from about 1:0.37 to about 1:5, by weight, said compression coating delaying the release of said glucocorticosteroid from said dosage form for a period of time from about 2 to about 18 hours after exposure of the dosage form to an aqueous solution.

41. A method of preparing a chronotherapeutic oral solid dosage form of a glucocorticosteroid, comprising:

WO 02/072033

PCT/US02/07935

preparing a core comprising a therapeutically effective amount of a glucocorticosteroid and from about 5 to about 20% disintegrant, by weight of the core,

preparing a granulate of a delayed release material comprising one or more natural or synthetic gums,

compression coating said granulate onto said core, said compression coating delaying the release of said glucocorticosteroid from said dosage form until after a period of time from about 2 to about 18 hours after exposure of the dosage form to an aqueous solution.

42. The method of claim 41, further comprising preparing said granulate of delayed release material by wet granulating one or more natural or synthetic gums together with at least one pharmaceutically acceptable excipient, and drying the resultant granulate to obtain agglomerated particles of said delayed release material.

43. The method of claim 42, further comprising granulating said glucocorticosteroid, said disintegrant, and a pharmaceutically acceptable inert diluent prior to said compression coating step.

44. The method of claim 43, wherein said disintegrant is a superdisintegrant incorporated into said core in an amount said disintegrant being included in said core in an amount effective to cause the release of at least about 50 percent of said glucocorticosteroid into said aqueous solution within one hour upon completion of the time period for said delayed release.

45. The use of the oral solid dosage form of claims 1, 20, 25, 31, 38, 40 or 41 in the preparation of a medicament for chronotherapeutically treating arthritis, which delays release of said glucocorticosteroid until at least about 4 hours after exposure of the dosage form to gastrointestinal fluid.

46. The oral solid dosage form claim 45, wherein after oral administration of the dosage form, the glucocorticosteroid is not released from the dosage form for about 4 to about 12 hours.

WO 02/072033

PCT/US02/07935

47. The oral solid dosage form of claim 45, wherein after oral administration of the dosage form, the glucocorticosteroid is released over a time period of at least about 4 hours after the period of delay is completed.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
19 September 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/072033 A3(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/14, 9/16,
9/28, 9/30, 9/32, 9/34, 9/36

(21) International Application Number: PCT/US02/07935

(22) International Filing Date: 13 March 2002 (13.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/275,382 13 March 2001 (13.03.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PEN-
WEST PHARMACEUTICALS CO. [US/US]; 2981
Route 22, Patterson, NY 12563-9970 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).Published:
— with international search report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BAICHWAL,
Anand, R. [IN/US]; 5 Kendall Drive, Wappingers Falls,
NY 12590 (US). WOODCOCK, Paul [GB/US]; 31
Mist Hill Drive, Brookfield, CT 06804 (US). HIGGINS,
Raymond [US/US]; 5 Morey Road, New Milford, CT
06776 (US). COBB, Jaclyn [US/US]; 41 1/2 Brocket
Street, Niantic, CT 06357 (US).(88) Date of publication of the international search report:
13 March 2003For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(74) Agents: DAVIDSON, Clifford, M. et al.; Davidson,
Davidson & Kappel L.L.C., 14th floor, 485 Seventh Avenue,
New York, NY 10018 (US).

WO 02/072033 A3

(54) Title: CHRONOTHERAPEUTIC DOSAGE FORMS CONTAINING GLUCOCORTICOSTEROID

(57) Abstract: A chronotherapeutic pharmaceutical formulation comprising a core containing an active agent (e.g., a drug) and a delayed release compression coating comprising a natural or synthetic gum applied onto the surface of the core.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/07935															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 9/14, 9/16, 9/28, 9/30, 9/32, 9/34, 9/36 US CL : 424/474, 475, 479, 480, 481, 482, 489, 490, 493, 494, 496 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/474, 475, 479, 480, 481, 482, 489, 490, 493, 494, 496 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) West																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 5,958,456 A (BAICHWAL et al.) 28 September 1999 (28.09.1999); see column 2, lines 41-47, columns 3-4, column 5, lines 22 through column 6, lines 1-65, column 8, lines 21-65, columns 9-10, columns 11-13.</td> <td>1-39</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 6,024,981 A (OSHLACK et al.) 15 February 2000 (15.02.1999); see columns 5-6, columns 12-14 and examples.</td> <td>1, 20, 40-47</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 5,858,412 A (STANFORTH et al.) 12 January 1999 (12.01.1999); see columns 5-7, column 9, lines 20 through column 11, columns 13-14, columns 17-18, columns 20-22.</td> <td>1-40</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 5,713,852 A (ANTHONY et al.) 03 February 1998 (03.02.1998); see column 3-6, columns 9-10.</td> <td>1-47</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 5,958,456 A (BAICHWAL et al.) 28 September 1999 (28.09.1999); see column 2, lines 41-47, columns 3-4, column 5, lines 22 through column 6, lines 1-65, column 8, lines 21-65, columns 9-10, columns 11-13.	1-39	Y	US 6,024,981 A (OSHLACK et al.) 15 February 2000 (15.02.1999); see columns 5-6, columns 12-14 and examples.	1, 20, 40-47	Y	US 5,858,412 A (STANFORTH et al.) 12 January 1999 (12.01.1999); see columns 5-7, column 9, lines 20 through column 11, columns 13-14, columns 17-18, columns 20-22.	1-40	A	US 5,713,852 A (ANTHONY et al.) 03 February 1998 (03.02.1998); see column 3-6, columns 9-10.	1-47
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	US 5,958,456 A (BAICHWAL et al.) 28 September 1999 (28.09.1999); see column 2, lines 41-47, columns 3-4, column 5, lines 22 through column 6, lines 1-65, column 8, lines 21-65, columns 9-10, columns 11-13.	1-39															
Y	US 6,024,981 A (OSHLACK et al.) 15 February 2000 (15.02.1999); see columns 5-6, columns 12-14 and examples.	1, 20, 40-47															
Y	US 5,858,412 A (STANFORTH et al.) 12 January 1999 (12.01.1999); see columns 5-7, column 9, lines 20 through column 11, columns 13-14, columns 17-18, columns 20-22.	1-40															
A	US 5,713,852 A (ANTHONY et al.) 03 February 1998 (03.02.1998); see column 3-6, columns 9-10.	1-47															
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.																	
<table border="1"> <tbody> <tr> <td>* Special categories of cited documents:</td> <td>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>*B* earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>*Z* document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> </tr> <tr> <td>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			* Special categories of cited documents:	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	*B* earlier application or patent published on or after the international filing date	*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Z* document member of the same patent family	*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed				
* Special categories of cited documents:	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention																
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone																
B earlier application or patent published on or after the international filing date	*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art																
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Z* document member of the same patent family																
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means																	
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																	
Date of the actual completion of the international search 20 August 2002 (20.08.2002)		Date of mailing of the international search report 12 DEC 2002															
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Susan T. Tran Telephone No. (703) 308-1235															

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/07935
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)		
This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	☐ Claim Nos. : because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
2.	☐ Claim Nos. : because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:	
3.	☐ Claim Nos. : because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: Please See Continuation Sheet		
1.	☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	
2.	☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3.	☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4.	☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest	☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US02/07935

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

The inventions listed as Groups I-III do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: they do not share the same essential elements that define the "special technical feature" necessary to specify a contribution over the prior art. The feature common to all the groups is a delayed release oral dosage form, which is known in the art, and therefore, cannot be said to be the special technical feature which makes a contribution over the prior art. All other substituents differ from each other, e.g., gum material and disintegrant, each of which is known in the prior art. Thus, these claims lack the corresponding special technical features necessary to link them together to fulfill the Unity of Invention requirement.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I, claims 1-19, drawn to a delayed release oral dosage form.

Group II, claims 20-40, drawn to a delayed release oral solid dosage form.

Group III, claims 41-47, drawn to method of preparing delayed dosage form.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/26	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/30	A 6 1 K 47/30	
A 6 1 K 47/32	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/36	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/38	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/44	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

- (72)発明者 バイクワル, アナンド, アール.
アメリカ合衆国 1 2 5 9 0 ニューヨーク州, ワッピンガーズ フォールズ, ケンダール ドライブ 5
- (72)発明者 ウッドコック, ポール
アメリカ合衆国 0 6 8 0 4 コネティカット州, ブルックフィールド, ミスト ヒル ドライブ 3 1
- (72)発明者 ヒギンズ, レイモンド
アメリカ合衆国 0 6 7 7 6 コネティカット州, ニュー ミルフォード, モレイ ロード 5
- (72)発明者 コップ, ジャクリン
アメリカ合衆国 0 6 3 5 7 コネティカット州, ナイアンティック, 1/2 ブロケット ストリート 4 1

Fターム(参考) 4C076 AA31 AA36 BB01 CC04 DD07M DD12M DD16M DD23M DD24M DD25M
DD26M DD28B DD34M DD41M DD43M DD66 EE10M EE12M EE16B EE30
EE30B EE31B EE32B EE32M EE38B EE45 EE48 EE55M EE58M FF02
FF04 FF06 FF31 GG14
4C086 AA01 AA02 DA10 MA02 MA03 MA05 MA07 MA34 MA52 NA12
ZA96