

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992463 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.05.31

(22) Дата подачи заявки
2012.05.14

(51) Int. Cl. *A61K 9/28* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/568 (2006.01)

(54) СИСТЕМА ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

(31) 11166091.6; 11181165.9; 11183732.4

(32) 2011.05.13; 2011.09.13; 2011.10.03

(33) EP

(62) 201391689; 2012.05.14

(71) Заявитель:
ЭБ ИП ХИБРИТАБС Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:

Блумерс Йоханнес Мартинус Мария,
Эйссенс Анко Корнелус, Фрейлинк
Хендерик Виллем, Де Леде Леонардус
Герардус Йозеф (NL)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к регулируемой во времени, с немедленным высвобождением системе доставки лекарственного средства для перорального введения первого активного ингредиента нуждающемуся в этом пациенту. Настоящее изобретение дополнительно относится к устройству для доставки двойного лекарственного средства, включающему регулирующую во времени, с немедленным высвобождением систему доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению, дополнительно включающему вторую оболочку, включающую второй активный ингредиент.

A1

201992463

201992463

A1

СИСТЕМА ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Настоящее изобретение относится к области составления лекарственного средства и к доставке лекарственного средства. Более конкретно, настоящее изобретение относится к регулируемой во времени, с немедленным высвобождением системе доставки лекарственного средства. Настоящее изобретение дополнительно относится к устройству для доставки двойного лекарственного средства, включающему регулируемую во времени, с немедленным высвобождением систему доставки лекарственного средства для регулируемого во времени, с немедленным высвобождением первого активного ингредиента и контролируемым высвобождением второго активного ингредиента. Настоящее изобретение дополнительно относится к композиции для сублингвального введения активного ингредиента.

Фармацевтическое исследование все более и более сосредотачивается на умных системах доставки лекарственного средства, которые улучшают желательные терапевтические цели, минимизируя нежелательные побочные эффекты. Настоящее изобретение описывает умные системы доставки лекарственного средства для составления лекарственного средства в композиции, которые обеспечивают регулируемое высвобождение, такие как композиции с регулируемым во времени высвобождением, включая композиции для перорального введения.

В области техники показаны различные решения проблемы контролируемого высвобождения активного ингредиента. Например, диклофенак является плохо растворимым в кислой среде, оказывая влияние на растворимость и поглощение лекарственного средства. Композиция с отсроченным высвобождением, которую также называют системой с кишечнорастворимым покрытием, предотвращает высвобождение лекарственного средства в кислой среде желудка и позволяет высвобождение в более благоприятной среде тонкого кишечника. Различные материалы, например, фталат ацетилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат поливинилацетата и акриловые полимеры применяют в качестве резистентной к действию желудочного сока, кишечнорастворимой

оболочки для отсроченного высвобождения лекарственного средства в кишечнике (Xu and Lee, *Pharma. Res.* 10 (8), 1144-1152 (1993)). Системы с кишечнорастворимым покрытием, растворимые при более высоких значениях pH, часто применяют в системах интестинальной доставки с запозданием и специфического высвобождения лекарственного средства в толстой кишке.

W097/25979 описывает систему доставки лекарственного средства для доставки в различные части желудочно-кишечного тракта. Ядро, содержащее лекарственное средство, покрыто гидрофобным полимером, который содержит погруженные в него гидрофильные, нерастворимые в воде частицы. Эти частицы служат каналами для водной среды, входящей в ядро, и для высвобождения лекарственных средств путем диффузии через эти каналы.

Дополнительный пример системы с отсроченной доставкой лекарственного средства описан в патенте W099/018938. Патент W099/018938 описывает желудочно-кишечную систему доставки, включающую лекарственное средство в комбинации с набухающим веществом ядра. Ядро окружено нерастворимым в воде веществом оболочки, включающим твердые частицы нерастворимого в воде вещества. При контакте с водосодержащей жидкостью, твердые частицы поглощают жидкость и образуют каналы в оболочке, которые делают возможным поступление водосодержащей жидкости в ядро. Внутренняя оболочка разрывается при набухании ядра, таким образом, высвобождая лекарственное средство из системы доставки.

Разработаны устройства доставки двойного лекарственного средства для высвобождения лекарственного средства с 2 различными скоростями или в 2 различных промежутка времени или высвобождения двух или более различных лекарственных средств в различные промежутки времени из различных компартементов. Устройства для доставки двойного лекарственного средства обладают регулируемой скоростью высвобождения одного или более лекарственных средств для того, чтобы максимизировать терапевтическое действие этих лекарственных средств. Подходящие кандидаты лекарственных средств для режима двухфазного введения включают нестероидные противовоспалительные лекарственные

средства (НПВС) и гипотензивные, антигистаминные и противоаллергические ингредиенты. В первой фазе лекарственное средство быстро высвобождается, чтобы обеспечить максимальное облегчение в течение короткого промежутка времени. За этим следует фаза длительного высвобождения для того, чтобы избежать необходимости в частом повторном введении.

Подходящими устройствами для применения в качестве бифазной системы высвобождения являются спрессованные двуслойные таблетки и системы «ядро в оболочке», которые подразумевают применение таблетки с длительным высвобождением в виде спрессованного ядра, вся поверхность которого покрыта распадающейся композицией. И ядро таблетки и наружная оболочка содержат лекарственное средство.

В области техники существуют некоторые бифазные устройства высвобождения. WO93/009771 описывает таблетку с двумя импульсами высвобождения флутамида для лечения рака простаты. Первый импульс создается слоем немедленного высвобождения, в то время как второй импульс создается ядром, которое содержит твердую дисперсию флутамида в носителе. Слой немедленного высвобождения и ядро отделены посредством слоя пленки кишечнорастворимой оболочки.

Мультичастицы также обеспечивают бифазную систему высвобождения. WO94/12160 описывает капсулу, которая содержит множество гранул с различным временем запаздывания высвобождения лекарственного средства. Путем смешивания гранул с различным временем запаздывания можно обеспечить пульсирующую доставку лекарственного средства. Лекарственное средство содержится в грануле вместе с осмотическим ингредиентом. Гранулы покрыты водопроницаемой, нерастворимой в воде пленкой, которая позволяет воде диффундировать в гранулу. Осмотический ингредиент растворяется в воде, заставляя гранулу увеличиваться в размере и, в конечном итоге, разрываться с высвобождением лекарственного средства. Осмотический ингредиент, который содержится в грануле, и оболочка гранулы представляют собой две переменные, которые определяют время запаздывания высвобождения лекарственного средства, которое содержится в грануле.

WO 98/51287 описывает пульсирующую систему на основе множества частиц в готовой лекарственной форме. Высвобождение лекарственного средства из частицы контролируется комбинацией слоев с контролируемым высвобождением, набухающих слоев и слоев оболочки. Слой с контролируемым высвобождением представляет собой поперечносшитый полимер поли(акриловой кислоты) с большой молекулярной массой, смешанный с растворимым в воде полимером.

Дополнительное бифазное устройство доставки лекарственного средства предоставлено в WO00/074655, система которого основана на системе доставки лекарственного средства, предоставленной в WO97/25979. Внутренняя оболочка системы доставки лекарственного средства дополнительно окружена наружной оболочкой, которая содержит дополнительное количество желаемого ингредиента. Когда устройство доставки попадает в желудочно-кишечный тракт, наружная оболочка высвобождает желаемый ингредиент, содержащийся в ней, и распадается, обнажая внутреннюю оболочку. Путем регулирования параметров устройства, таких как материал ядра, материал носителя в оболочке и материал частиц, можно регулировать место осуществления обоих импульсов лекарственного средства.

Вышеуказанные системы доставки лекарственного средства, будучи эффективными при высвобождении лекарственного средства с запаздыванием в определенных частях желудочно-кишечного тракта, как, например, тонкая кишка или толстая кишка, оказались неэффективными для доставки лекарственного средства коротким импульсом через определенный период времени, независимо от присутствия в специфической части тела.

Существует ясная необходимость в системе доставки лекарственного средства, которая высвобождает лекарственное средство через предопределенный промежуток времени (время запаздывания) после введения системы доставки лекарственного средства. Кроме того, существует потребность в устройстве доставки лекарственного средства, которое комбинирует систему доставки лекарственного средства, эффективную для доставки лекарственного средства коротким импульсом через предопределенный промежуток времени, с системой доставки

лекарственного средства, обеспечивающей немедленное высвобождение лекарственного средства в более ранний момент времени после введения, предпочтительно, в ротовой полости.

Поэтому, настоящее изобретение предоставляет регулируемую во времени систему доставки лекарственного средства с немедленным высвобождением для перорального введения терапевтически эффективного количества первого активного ингредиента нуждающемуся в этом пациенту, включающую распадающееся ядро, включающее целлюлозу, наполнитель, выбранный из органической и/или неорганической соли, и первый активный ингредиент, где указанная система дополнительно включает первую оболочку, окружающую ядро, указанная первая оболочка, включающая наружную поверхность, где указанная первая оболочка дополнительно включает гидрофобный полимер и растворимое и/или нерастворимое в воде гидрофильное вещество.

Ядро согласно настоящему изобретению включает

первый активный ингредиент в относительном количестве, предпочтительно, между 0,1 и 60% (мас./мас.; на основе общей массы ядра), более предпочтительно, между 0,1 и 30% (мас./мас.; на основе общей массы ядра), более предпочтительно, между 5 и 25% (мас./мас. на основе общей массы ядра),

целлюлозу в относительном количестве, предпочтительно, между 10 и 60% (мас./мас. на основе общей массы ядра), более предпочтительно, между 10 и 50% (мас./мас. на основе общей массы ядра (мас./мас. на основе общей массы ядра), и

наполнитель, выбранный из органической и/или неорганической соли, в относительном количестве, предпочтительно, между 10 и 70% (мас./мас. на основе общей массы ядра), более предпочтительно, в количестве между 10 и 60% (мас./мас. на основе общей массы ядра).

Всюду в настоящей спецификации термин «включающий» и его грамматические эквиваленты указывают на то, что перечисленные компоненты присутствуют и что другие компоненты могут присутствовать или нет. Термин «включающий», предпочтительно, имеет значение «состоящий только из».

Ядро, предпочтительно, спрессовано или уплотнено в твердое

тело. Предпочтительное ядро представляет собой таблетку. Термин «таблетка» охватывает «капсулу» и «каплету». Предпочтительный размер ядра системы доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению колеблется от нескольких миллиметров до приблизительно одного сантиметра. Дополнительные эксципиенты могут включать разбавители, связывающие вещества или гранулирующие ингредиенты, углевод, такой как крахмал, производное соединения крахмала, такое как ацетат крахмала и/или мальтодекстрин, полиол, такой как ксилит, сорбит и/или маннитол, лактозу, такую как моногидрат α -лактозы, безводная α -лактоза, безводная β -лактоза, высушенная распылением лактоза и/или агломерированная лактоза, сахар, такой как декстроза, мальтоза, декстрат и/или инулин или их комбинации, глиданты (способствующие скольжению) и смазки, чтобы гарантировать эффективное таблетирование, и подсластители или ароматизаторы для усиления вкуса.

Указанный первый активный ингредиент может быть единственным активным ингредиентом или смесью двух или более активных ингредиентов. Предпочтительно, когда каждый из активных ингредиентов в смеси активных ингредиентов присутствует в относительном количестве между 0,1 и 30% (мас./мас.), более предпочтительно, между 5 и 25% (мас./мас.).

Предпочтительная регулируемая во времени система доставки лекарственного средства с немедленным высвобождением согласно настоящему изобретению включает композицию с немедленным высвобождением, включающую спрессованное ядро, содержащее один или более активных ингредиентов, окруженное оболочкой, в которой высвобождение активного ингредиента из ядра является результатом разрушения оболочки после предопределенного времени запаздывания. Предпочтительно, ядро немедленно распадается после разрушения или растворения оболочки.

Термин целлюлоза включает измельченную в порошок целлюлозу, агломерированную целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу и/или их комбинации. Термин целлюлоза включает очищенную целлюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и карбокси метилцеллюлозу.

Порошкообразная целлюлоза составлена, главным образом, из целлюлозы, полученной путем разложения древесной пульпы. Микrokристаллическая целлюлоза включает специальный сорт альфа-целлюлозы.

Предпочтительная целлюлоза представляет собой микrokристаллическую целлюлозу. Предпочтительная микrokристаллическая целлюлоза имеет номинальный размер частиц между 30 и 250 мкм, предпочтительно, между 50 и 180 мкм. Дополнительная предпочтительная микrokристаллическая целлюлоза имеет влажность между 0,1 и 7,5%, более предпочтительно, между 1 и 5,0%. Предпочтительная микrokристаллическая целлюлоза выбрана из микrokристаллической целлюлозы с номинальным размером частиц 50 мкм и влажностью от 3,0 до 5,0%, такой как, например, РН Avicel 101; микrokристаллической целлюлозы с номинальным размером частиц 100 мкм и влажностью от 3,0 до 5,0%, такой как, например, РН Avicel 102; и микrokристаллической целлюлозы с номинальным размером частиц 180 мкм и влажностью менее 1,5%, такой как, например, РН Avicel 200. Количество указанной микrokристаллической целлюлозы составляет, предпочтительно, более 10% (мас./мас.; на основе общей массы ядра), более предпочтительно, более 20% (мас./мас.), более предпочтительно, более 30%, наиболее предпочтительно, более приблизительно 35%. Дополнительно предпочтительно, когда количество микrokристаллической целлюлозы составляет менее 60%, более предпочтительно, менее 50%, более предпочтительно, менее 45% (мас./мас., на основе общей массы ядра).

Предпочтительное ядро согласно настоящему изобретению включает наполнитель. Указанный наполнитель, предпочтительно, присутствует в количестве между 10 и 70% (мас./мас.; на основе общей массы ядра), более предпочтительно, между 20% и 60% (мас./мас.), более предпочтительно, между 30% и 50% (мас./мас.), таким как, например, 35% (мас./мас.). Указанный наполнитель выбран из группы органической соли и неорганической соли. Органическая соль, предпочтительно, выбрана из цитрата кальция, цитрата магния, лактата кальция, лактата натрия,

лактата магния, фумарата кальция и фумарата магния. Самым предпочтительным наполнителем является неорганическая соль. Неорганическая соль согласно настоящему изобретению, предпочтительно, выбрана из дегидратированного сульфата кальция, силиката кальция, фосфата кремния, карбоната кальция, безводного двухосновного фосфата кальция, двухосновного моногидрата фосфата кальция, трехосновного фосфата кальция, фосфата натрия, хлорида натрия, фосфата калия, сульфата калия, хлорида калия, карбоната натрия, карбоната магния и оксида магния. Общая сумма растворимого наполнителя, такого как лактат натрия и хлорид натрия, составляет, предпочтительно, менее 50% (мас./мас.; на основе общей массы ядра). Выбор наполнителя дополнительно определяется собственной устойчивостью активного ингредиента в ядре в комбинации с наполнителем или комбинации наполнителей, как известно специалисту в области техники. Ядро может дополнительно включать смазку, такую как стеарат магния, тальк и т.п. Предпочтительное ядро включает безводный двухосновный фосфат кальция и стеарат магния. Количество указанного безводного двухосновного фосфата кальция составляет, предпочтительно, более 10% (мас./мас.; на основе общей массы ядра), более предпочтительно, более 20% (мас./мас.), более предпочтительно, более 30%, наиболее предпочтительно, более приблизительно 35%. Дополнительно предпочтительно, когда количество безводного двухосновного фосфата кальция составляет менее 70%, более предпочтительно, менее 60%, более предпочтительно, менее 50%, более предпочтительно, менее 45% (мас./мас., на основе общей массы ядра). Количество стеарата магния составляет, предпочтительно, между 0,1% (мас./мас.; на основе общей массы ядра) и 10% (мас./мас.), более предпочтительно, между 0,5 и 5% (мас./мас.).

Ядро дополнительно может включать один или более дезинтегрантов, которые в чистом виде образуют гель при контакте с водосодержащей жидкостью. Предпочтительный дезинтегрант включает один из более из нерастворимых в воде, гелеобразующих дезинтегрантов. В случае присутствия, указанный дезинтегрант, такой как, нерастворимый в воде, гелеобразующий

дезинтегрант, предпочтительно, присутствует в относительном количестве между 0,5 и 20% (мас./мас.). Дезинтегранты представляют собой вещества или смеси веществ, которые способствуют разбиению или распаду таблетки. Разбиение таблетки приводит к образованию меньших по размеру частиц, из которых ингредиенты, включая первый активный ингредиент, являются более легкодоступными для поглощения, по сравнению с цельной таблеткой. Растворение лекарственного средства может быть значительно улучшено с добавлением дезинтегрирующих ингредиентов в композицию. Предпочтительные дезинтегранты вызывают распад таблетки путем впитывания по капиллярам, деформации и/или индукции электростатических сил отталкивания между частицами.

Предпочтительный дезинтегрант согласно настоящему изобретению выбран из натрия крахмалгликолята (Primojel®), поперечно сшитой натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, например ACDISOL®, поперечносшитого поливинилпирролидона (Crospovidone) и мало-замещенной гидроксипропилцеллюлозы (L-HPC) с содержанием гидроксипропоксила в диапазоне от 5,0 до 16,0% по массе и измеримой средней степени полимеризации в диапазоне от 350 до 700. Указанная L-HPC, предпочтительно, имеет частицы малого размера, предпочтительно, средний размер частиц составляет менее 10 микронов, более предпочтительного, менее 5 микронов, такая как, например, LN41. Указанный нерастворимый в воде, гелеобразующий дезинтегрант, предпочтительно, присутствует в относительном количестве между 0,0 и 6% (мас./мас.). Количество указанных нерастворимых в воде гелеобразующих дезинтегрантов составляет, предпочтительно, менее 6% (мас./мас.; на основе общей массы ядра), более предпочтительно, менее 5% (мас./мас.), наиболее предпочтительно, менее 4%.

Предпочтительная композиция ядра согласно настоящему изобретению включает первый активный ингредиент, микрокристаллическую целлюлозу, например PHARMACEL^(R) pH102 или PHARMACEL^(R) pH200, безводный двукальциевый фосфат, поперечносшитую натриевую карбоксиметилцеллюлозу, например

кроскармеллозу и стеарат магния. Микрокристаллическая целлюлоза и поперечносшитая натриевая карбоксиметилцеллюлоза, предпочтительно, присутствуют в соотношении между приблизительно 6:1 (мас./мас.) и 14:1 (мас./мас.), предпочтительно, между 7,5 (мас./мас.) и 12,5 (мас./мас.). Предпочтительные соотношения составляют приблизительно 10:1 (мас./мас.) и приблизительно 8:1 (мас./мас.). Эффект такого соотношения состоит в том, что ядро во время гелеобразования существенно не разбухает перед распадом. Предпочтительное соотношение безводного двухосновного фосфата кальция и микрокристаллической целлюлозы составляет между 3:1 (мас./мас.) и 1:3 (мас./мас.), более предпочтительно, между 2:1 (мас./мас.) и 1:2 (мас./мас.), наиболее предпочтительно, приблизительно 1:1 (мас./мас.).

Общая масса ядра согласно настоящему изобретению составляет, предпочтительно, между 50 и 500 миллиграммами, более предпочтительно, между 200 и 400 миллиграммами, более предпочтительно, между 300 и 400 миллиграммами, так как приблизительно 340 миллиграммов.

Ядро согласно настоящему изобретению окружено первой оболочкой, где указанная первая оболочка включает наружную поверхность, где указанная первая оболочка дополнительно включает гидрофобный полимер и (растворимый и/или нерастворимый в воде) гидрофильное вещество. Первая оболочка, предпочтительно, не включает лекарственное средство. В случае присутствия, пластификатор, такой как, например, дибутилфталат, триэтилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, дибутилсебагинат, диэтилфталат, триацетин и/или трибутилцитрат, предпочтительно, присутствует в количестве самое большее 0,5% (мас./мас.; на основе общей массы регулируемой во времени системы доставки лекарственного средства с немедленным высвобождением). Первая оболочка, предпочтительно, не включает пластификатор.

Первая оболочка, предпочтительно, распыляется на ядро, например, при помощи сопла. Для этого гидрофобный полимер и растворимое и/или нерастворимое в воде гидрофильное вещество суспендируют или растворяют, например, в воде или органическом

растворителе или их смеси и распыляют на ядро до образования первой оболочки с predetermined средней толщиной. Предпочтительным органическим растворителем является спирт, например, этанол. Количество первой оболочки составляет, предпочтительно, между приблизительно 0,5 и 30% (мас./мас.) общей массы регулируемой во времени системы доставки лекарственного средства с немедленным высвобождением, более предпочтительно, между приблизительно 1 и 20% (мас./мас.).

Гидрофобный полимер оболочки согласно настоящему изобретению, предпочтительно, выбран из нерастворимых в воде материалов оболочки, таких как производные соединения целлюлозы и полиметакрилаты, получаемые, например, путем сополимеризации мономеров метакрилата с гидрофобными группами. Предпочтительными полиметакрилатными гидрофобными полимерами являются EUDRAGIT® RL, EUDRAGIT® RS, EUDRAGIT® NE и EUDRAGIT® S.

Предпочтительные производные соединения целлюлозы выбраны из этилцеллюлозы и ее производных соединений. Наиболее предпочтительно гидрофобный полимер для первой оболочки системы доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению включает этилцеллюлозу. Этилцеллюлоза образует механически слабую гидрофобную пленку, которая легко разрывает. Ядро содержит лекарственное средство в комбинации с нерастворимым в воде, гелеобразующим дезинтегрантом, который приводит к разрушению при контакте с водной средой. Образование пор в гидрофобной пленке и втекание воды в ядро, вызывают разрушение этилцеллюлозной оболочки. Когда оболочка разрывается, ядро распадается в течение считанных минут с последующим высвобождением лекарственного средства. Предпочтительной этилцеллюлозой является ETHOCEL®.

Гидрофильное вещество согласно настоящему изобретению, предпочтительно, является нерастворимым в воде гидрофильным веществом, предпочтительно, нерастворимым в воде гидрофильным полимером. Дополнительно предпочтительно, когда указанная первая оболочка содержит поры до контакта с водосодержащей жидкостью. Функция пор в качестве каналов, которые связывают

ядро с наружной поверхностью внутренней оболочки, состоит в регулировании поступления водосодержащей жидкости в ядро. Указанные поры присутствуют, например, тогда, когда нерастворимое в воде гидрофильное вещество представляет собой или включает нерастворимый в воде гидрофильный полимер, предпочтительно, целлюлозу. Предпочтительная целлюлоза представляет собой такие производные соединения целлюлозы как, например, гидроксипропилцеллюлоза, поперечносшитая гидроксипропилцеллюлоза, поперечносшитая гидроксипропилметилцеллюлоза и микрокристаллическая целлюлоза. Целлюлоза создает каналы, которые соединяют содержащее лекарственное средство ядро с пространством за пределами таблетки. Целлюлоза, таким образом, контролирует скорость перемещения воды через каналы в ядро. Когда достаточное количество воды достигает ядра, ядро теряет свою структурную целостность. Ядро распадется с последующим разрушением оболочки и высвобождением лекарственного средства. Предпочтительная целлюлоза представляет собой микрокристаллическую целлюлозу с номинальным размером частиц между 20 и 200 микронами и влажностью менее 5%. Предпочтительная микрокристаллическая целлюлоза включает микрокристаллическую целлюлозу с номинальным размером частиц приблизительно 150 микронов и влажностью от 3,0 до 5,0%, такую как, например, Avicel® PH-102 SCG; микрокристаллическую целлюлозу с номинальным размером частиц приблизительно 100 микронов и влажностью менее 5,0%, такую как, например Avicel® HFE-102; микрокристаллическую целлюлозу с номинальным размером частиц приблизительно 20 микронов и влажностью менее 5,0%, такую как, например, Avicel® PH-105. Дополнительно предпочтительные нерастворимые в воде гидрофильные вещества включают двукальциевый фосфат.

Преимущество применения небольших частиц размером менее 50 микронов, например, Avicel® PH 105, в том, что суспензия оболочки обладает более хорошими свойствами текучести, что в целом улучшает условия образования пленочной оболочки. Предпочтительная первая оболочка включает Ethocel® и Avicel PH-105 в качестве нерастворимого в воде гидрофильного вещества.

Предпочтительные массовые соотношения гидрофобного полимера оболочки, такого как Ethocel®, и нерастворимого в воде гидрофильного вещества, такого как Avicel, составляют между 1:5 и 5:1, более предпочтительно, между 1:4 и 3:1, более предпочтительно, между 1:3 и 2:1, наиболее предпочтительно, приблизительно 1:2.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения гидрофильное вещество согласно настоящему изобретению, предпочтительно, представляет собой водорастворимое гидрофильное вещество. Эта оболочка, предпочтительно, не содержит пор или только несколько пор до контакта с водосодержащей жидкостью. Предпочтительно, когда водорастворимое гидрофильное вещество образует поры в гидрофобном полимере при контакте с водосодержащей жидкостью. Предпочтительное водорастворимое гидрофильное вещество включает лактозу, маннитол и/или хлорид натрия. Предпочтительной лактозой является PHARMATOSE®.

Предпочтительная первая оболочка включает Ethocel® и лактозу в качестве водорастворимого гидрофильного вещества. Предпочтительные массовые соотношения гидрофобного полимера оболочки, такого как Ethocel®, и водорастворимого гидрофильного вещества, такого как лактоза, составляет между 1:5 и 5:1, более предпочтительно, между 1:3 и 3:1, более предпочтительно, между 1:2 и 2:1, наиболее предпочтительно, приблизительно 1:1.

Относительное количество первой оболочки составляет, предпочтительно, между 4 и 20% (мас./мас.; на основе общей массы системы доставки лекарственного средства), более предпочтительно, между 8 и 15% (мас./мас.), наиболее предпочтительно, приблизительно 12% (мас./мас.). Поэтому, предпочтительно первая оболочка имеет массу между 10 и 75 миллиграммами, более предпочтительно, между 25 и 50 миллиграммами, наиболее предпочтительно, приблизительно 40 миллиграммов.

Регулируемая во времени система доставки лекарственного средства с немедленным высвобождением согласно настоящему изобретению позволяет контролировать высвобождение первого

активного ингредиента после гидратации системы доставки лекарственного средства. Указанное регулируемое во времени немедленное высвобождение существенно не зависит от pH. Момент высвобождения частично контролируется толщиной первой оболочки, которая, предпочтительно, распыляется на ядро. Варьирование в количестве первой оболочки между таблетками составляет, предпочтительно, не более 10% (между 90% и 110%) на основе общей массы первой оболочки. Более предпочтительно, варьирование в количестве первой оболочки составляет не более 5% (между 95% и 105%) на основе общей массы первой оболочки. Факторы (условия получения), которые могут влиять на внутреннюю и межтаблеточную однородность первой оболочки, включают, например, скорость подачи, скорость распыления, паттерн распыления, тип сопла, вязкость, температуру сушки, скорость потока воздуха и длительность создания оболочки, как известно специалисту в области техники. При необходимости, контролируемую температурой стадию отверждения, например, термическую обработку при 60–80°C в течение 1–3 часов, применяют к первой оболочке, предпочтительно, после нанесения первой оболочки распылением.

Кроме того, количество растворимого и/или нерастворимого в воде гидрофильного вещества в первой оболочке и идентичность растворимого и/или нерастворимого в воде гидрофильного вещества, дополнительно обеспечивают средства для модулирования момента времени высвобождения первого активного ингредиента. Например, таблетка, включающая спрессованное ядро и первую оболочку со средней толщиной приблизительно 35 микрон, где оболочка включает Ethocel 20 и лактозу в соотношении 3:2, обеспечивает высвобождение первого активного ингредиента приблизительно через 36 минут после гидратации таблетки, в то время как та же самая композиция таблетки с первой оболочкой со средней толщиной приблизительно 50 микрон обеспечивает высвобождение первого активного ингредиента приблизительно через 84 минуты после гидратации таблетки. Таблетка, включающая спрессованное ядро и первую оболочку со средней толщиной приблизительно 90 микрон, где оболочка включает Ethocel 20

и Avicell PH102 в соотношении 3:2, обеспечивает высвобождение первого активного ингредиента приблизительно через 105 минут после гидратации таблетки. Специалист в области техники может получить регулируемую во времени систему доставки лекарственного средства с немедленным высвобождением согласно настоящему изобретению на основе обучающего описания и примеров, предоставленных в этой заявке.

Общая масса устройства доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению составляет, предпочтительно, по меньшей мере, 50 миллиграммов, более предпочтительно, по меньшей мере, 150 миллиграммов, и, предпочтительно, между 50 и 500 миллиграммами, более предпочтительно, между 150 и 400 миллиграммами, более предпочтительно, между 300 и 400 миллиграммами, так как приблизительно 301,5 миллиграмма, 325 миллиграммов или приблизительно 340 миллиграммов.

Регулируемая во времени система доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению обеспечивает высвобождение первого активного ингредиента через приблизительно predetermined промежуток времени (время запаздывания), так как через приблизительно 1 час после введения, через приблизительно 1,5 часа, более предпочтительно, через приблизительно 2 часа, более предпочтительно, через приблизительно 2,5 часа, более предпочтительно, через приблизительно 3 часа, более предпочтительно, через приблизительно 3,5 часа, более предпочтительно, через приблизительно 4 часа, более предпочтительно, через приблизительно 4,5 часа, более предпочтительно, через приблизительно 5 часов, более предпочтительно, через приблизительно 6 часов, более предпочтительно, через приблизительно 7 часов, более предпочтительно, через приблизительно 8 часов, более предпочтительно, через приблизительно 10 часов после введения системы доставки лекарственного средства.

Термин «регулируемая во времени» система доставки лекарственного средства относится к системе доставки лекарственного средства, которая обеспечивает высвобождение

первого активного ингредиента через predetermined промежуток времени, например, через 2 часа, при этом высвобождение не зависит от pH. Предetermined промежуток времени устанавливается и не зависит от режима pH в желудочно-кишечном тракте.

Термин система доставки лекарственного средства «с немедленным высвобождением» относится к системе доставки лекарственного средства, которая обеспечивает высвобождение значительного количества первого активного ингредиента в пределах predetermined промежутка времени. Система доставки лекарственного средства с немедленным высвобождением, например, обеспечивает высвобождение более 60% первого активного ингредиента, более предпочтительно, более 70%, более предпочтительно, более 80% в течение 30 минут после разрушения оболочки, более предпочтительно, в течение 20 минут, более предпочтительно, в течение 8 минут после разрушения оболочки. Способы и средства для определения количества первого активного ингредиента, высвобождаемого из системы доставки лекарственного средства, и временной интервал, в пределах которого ингредиент высвобождается, представляют собой такие, как, например фармакопейные способы растворения, известные специалисту в области техники, например, тесты на растворимость Фармакопеи США (USP) на основе Apparatus 2 (способ с применением лопастной мешалки) и Apparatus 3 (цилиндр с возвратно-поступательным движением).

Считается, что немедленное высвобождение первого активного ингредиента является результатом релаксации напряжения, вызываемого влажностью. Движущей силой для этой релаксации напряжения является количество энергии, запасенной внутри ядра, окруженного полимерной оболочкой (Van der Voort Maarschalk et al., 1997. Int J Pharmaceutics 151: 27-34; Van der Voort Maarschalk et al., 1997. Pharm Res 14: 415-419; Steendam et al., 2001. J Control Rel 70: 71-82; Laity and Cameron, 2010. Eur J Pharma Biopharm 75: 263-276). Распад покрытого оболочкой ядра согласно настоящему изобретению опосредован релаксацией напряжения нелинейным образом. Релаксация напряжения

опосредована гидратацией ядра и гидрофильным веществом в первой оболочке, таким образом, что происходит немедленный взрыв оболочки через predetermined промежуток времени. Обнаружено, что присутствие более 6% (мас./мас.) нерастворимого в воде, гелеобразующего дезинтегранта влияет на немедленное высвобождение первого активного ингредиента и приводит к свойствам с более длительным высвобождением.

Термин «первый активный ингредиент» относится к ингредиенту, который присутствует в ядре. Указанный первый ингредиент может быть единственным активным ингредиентом или смесью двух или более активных ингредиентов. Первый активный ингредиент, который присутствует в ядре системы доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению, может быть любым ингредиентом, который, предпочтительно, высвобождается через определенный промежуток времени. Примерами активных ингредиентов, которые, предпочтительно, высвобождаются в определенное время после введения, например, рано утром, являются противоастматические средства (например, бронхолитические средства), противорвотные средства, кардиотонические средства, сосудорасширяющие средства, противоукачивающие и лекарственные средства против болезни Меньера, противоязвенные средства, кортикостероиды, такие как преднизон, другие противовоспалительные лекарственные средства, анальгетирующие средства, противоревматические средства, противоартритические лекарственные средства; лекарственные средства против стенокардии; и гипотензивные средства. Кроме того, другие соединения, для которых такие композиции могут быть очень полезными для улучшения исполнительности пациента, включают седативные средства, такие как диазепам, антидепрессанты и другие действующие на ЦНС соединения.

Другими классами активных ингредиентов, которые, предпочтительно, составляют в композицию в системе доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению, являются биоактивные белки, пептиды, ферменты, вакцины и олигонуклеотиды. Очень часто эти типы соединений не устойчивы к кислой среде желудка.

Все еще дополнительным предпочтительным типом активных ингредиентов, которые, предпочтительно, составляют в композицию в системе доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению, является ингредиент, который, предпочтительно, вводят в режиме бифазного высвобождения. Композиции по настоящему изобретению, в частности, подходят для введения антибиотиков, таких как пенициллины, цефалоспорины, а также бензодиазепины, антагонисты кальция и короткодействующие снотворные средства.

Все еще дополнительным предпочтительным типом активных ингредиентов, которые, предпочтительно, составляют в композицию в системе доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению, является лекарственное средство, которое является частью медицинской комбинации, по меньшей мере, двух различных активных ингредиентов. Вариантами осуществления этих типов активных ингредиентов являются комбинации активных ингредиентов, где первый активный ингредиент смягчает отрицательные эффекты второго активного ингредиента или улучшает/усиливает действие второго активного ингредиента. Примерами являются вторые активные ингредиенты, которые вызывают такой побочный эффект как, например, запор, тошнота, газ/вздутие, изжога, боль или судороги. Первый активный ингредиент предоставляется раньше второго активного ингредиента. Первый активный ингредиент смягчает вышеуказанный побочный эффект второго активного ингредиента, например, обеспечивает слабительное действие, снятие тошноты, дегазирующее и снятие вздутия, антацидное действие, обезболивающее действие и расслабление мышц.

Все же дополнительный предпочтительный пример предоставляет собой первый активный ингредиент, объединенный со вторым активным ингредиентом, который контролирует и останавливает действие первого ингредиента через промежуток времени, необходимый для действия первого ингредиента. Например, комбинация лекарственного средства против рака, такого как метотрексат с немедленным высвобождением, и «стопорящего» ингредиента, такого как L-лейковорин с

регулируемым во времени высвобождением, может быть с преимуществом доставлена системой доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению. Во всех этих примерах второй активный ингредиент, предпочтительно, составлен в композицию в системе доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению.

Даже более предпочтительно, тип активных ингредиентов, которые, предпочтительно, составляют в композицию в системе доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению, предоставлен активным ингредиентом, который обладает синергичным действием с другим активным ингредиентом в той же самой области заболевания, но который необходимо высвобождать в другое время по сравнению с другим активным ингредиентом, и/или который необходимо вводить в другой части тела в полости рта и/или в желудочно-кишечном тракте.

Самым предпочтительным примером является комбинированная терапия, предпочтительно, для лечения у мужчин или женщин: половой дисфункции, отсутствия желания или эректильной дисфункции. Предпочтительно, указанное лечение комбинацией является лечением сниженного полового влечения. Предпочтительно, применяют комбинацию тестостерона или его функционального аналога и первого активного ингредиента, где тестостерон или его функциональный аналог предоставляют таким образом, что пик уровня тестостерона в плазме наступает приблизительно за 2-6 часов, более предпочтительно, 3-4 часа, до пика уровня первого активного ингредиента в плазме. Первый активный ингредиент, предпочтительно, предоставляют в регулируемой во времени системе доставки лекарственного средства с немедленным высвобождением согласно настоящему изобретению.

Предпочтительный первый активный ингредиент, предпочтительно, для лечения у мужчин или женщин: половой дисфункции, отсутствия желания или эректильной дисфункции, и, предпочтительно, для лечения сниженного полового влечения, выбраны из группы, состоящей из ингибитора PDE5, ингибитора нейтральной эндопептидазы (НЭП) и агониста 5-гидрокситриптамиин

1A рецептор (5-HT_{1A}). Ингибитор PDE5, предпочтительно, выбран из варденафила, силденафила и тадалафила или любого из других известных PDE5-ингибиторов. Дополнительные неограничивающие примеры ингибиторов PDE5 представляют собой: E-4021, E-8010, E-4010, AWD-12-217 (запринаст), AWD 12-210, UK-343,664, UK-369003, UK-357903, BMS-341400, BMS-223131, FR226807, FR-229934, EMR-6203, Sch-51866, IC485, TA-1790 (аванафил), DA-8159 (уденафил), NCX-911 или KS-505a. Другие примеры могут быть найдены в WO 96/26940. Типичный пример для перорального введения варденафила предоставлен в виде варденафил HCl, который химически обозначается как пиперазин, 1-[[3-(1,4-дигидро-5-метил-4-оксо-7-пропилимидазо[5,1-]/[1,2,4] триазин-2-ил)-4-этоксифенил]сульфонил]-4-этил, моногидрохлорид. Другой пример приведен в виде цитрата силденафила, который химически обозначают как 1-[[3-(6,7-дигидро-1-метил-7-оксо-3-пропил-1H-пиразоло[4,3-cr|пиримидин-5-ил)-4-этоксифенил]сульфонил]-4-метилпиперазина цитрат.

Предпочтительный PDE5-ингибитор согласно настоящему изобретению представляет собой силденафил, который, предпочтительно, применяют в виде цитрата силденафила (1-[[3-(6,7-дигидро-1-метил-7-оксо-3-пропил-1H-пиразоло[4,3-cr|пиримидин-5-ил)-4-этоксифенил]сульфонил]-4-метилпиперазина цитрат).

Дополнительный предпочтительный первый активный ингредиент для лечения у мужчин или женщин: половой дисфункции, отсутствия желания или эректильной дисфункции, и, предпочтительно, для лечения сниженного полового влечения, является ингибитором нейтральной эндопептидазы (НЭП).

Предпочтительный НЭП-ингибитор выбран из соединений кандоксатрил; кандоксатрилат; сложный бензиловый эфир дексекадотрила ((+)-N-[2(R)-(ацетилтиометил)-3-фенилпропионил]глицина); CGS-24128 (3-[3-(бифенил-4-ил)-2-(фосфонометиламино)пропионамидо]пропионовая кислота); CGS-24592 ((S)-3-[3-(бифенил-4-ил)-2-(фосфонометиламино)пропионамидо]пропионовая кислота); CGS-25155 (сложный бензиловый эфир N-[9(R)-(ацетилтиометил)-10-оксо-1-

азациклодекан-2 (S) -илкарбонил]-4 (R) -гидрокси-L-пролина); производные соединения 3-(1-карбамоилциклогексил) пропионовой кислоты, описанные в WO 2006/027680; JMV-390-1 (2 (R) -бензил-3-(N-гидроксикарбамоил) пропионил-L-изолейцин-L-лейцин); экадотрил; фосфорамидон; ретротиорфан; RU 42827 (2-(меркаптометил)-N-(4-пиридинил) бензолпропионамид); RU-44004 (N-(4-морфолинил)-3-фенил-2-(сульфанилметил) пропионамид); SCH-32615 ((S)-N--[N-(1-карбокси-2-фенилэтил)-L-фенилаланил]-(3-аланин) и его пролекарство SCH-34826 ((S)-N--[N-[1-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил) метокси] карбонил]-2-фенил-1-этил]-L-фенилаланил]-(3-аланин); сиалорфин; SCH-42495 (сложный этиловый эфир N-[2 (S) -(ацетилсульфанилметил)-3-(2-метилфенил) пропионил]-L-метионина); спинорфин; SQ-28132 (N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил] лейцин); SQ-28603 (N-[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил]-(3-аланин); SQ-29072 (7-[[2-(меркаптометил)-1-оксо-3-фенилпропил] амино] гептановая кислота); тиорфан и его пролекарство рацекадотрил; UK-69578 (цис-4-[[1-[2-карбокси-3-(2-метоксиэтокси) пропил] циклопентил] карбонил] амин] циклогексанкарбоновая кислота); UK-447841 (2-{1-[3-(4-хлорфенил) пропилкарбамоил]-циклопентилметил}-4-метоксимасляная кислота); UK-505749 ((R)-2-метил-3-{1-[3-(2-метилбензотиазол-6-ил) пропилкарбамоил] циклопентил} пропионовая кислота); 5-бифенил-4-ил-4-(3-карбоксипропиониламино)-2-метилпентановая кислота и сложный этиловый эфир 5-бифенил-4-ил-4-(3-карбоксипропиониламино)-2-метилпентановой кислоты (WO 2007/056546); даглутрил [(3S,2'R)-3-{1-[2'-(этоксикарбонил)-4'-фенилбутил]-циклопентан-1-карбониламино}-2,3,4,5-тетрагидро-2-оксо-1H-1-бензазепин-1-уксусная кислота], описанная в WO 2007/106708; и их комбинации.

Предпочтительный ингибитор НЭП согласно настоящему изобретению является избирательным в отношении НЭП (ЕС 3.4.24.11) по сравнению с растворимой секретлируемой эндопептидазой (SEP). НЭП разрушает гормон под названием вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), который улучшает кровоток во влагалище. Нейропептиды, такие как вазоактивный интестинальный

пептид (ВИП) являются главными нейромедиаторами в регуляции генитального кровотока. ВИП и другие нейропептиды разрушаются/метаболизируются под действием НЭП. Таким образом, ингибиторы НЭП усиливают эндогенное сосудорасширяющее действие ВИП, вырабатываемого во время возбуждения. Это приводит к усиленному генитальному кровотоку и, следовательно, генитальному застою крови. Избирательно действующие ингибиторы НЭП усиливают стимулируемые тазовым нервом и ВИП-индуцируемые увеличения влагалищного и клиторального кровотока. Кроме того, избирательные ингибиторы НЭП усиливают ВИП и нерв-опосредованные релаксации отдельной стенки влагалища. Поэтому, действия ингибитора НЭП схожи с действиями PDE5-ингибитора, а именно увеличивают влагалищный и клиторальный кровоток. Предпочтительными ингибиторами НЭП являются UK-447841 и UK-505749.

Дополнительным предпочтительным первым активным ингредиентом, предпочтительно, для лечения у мужчин или женщин: половой дисфункции, отсутствия желания или эректильной дисфункции, и, предпочтительно, для лечения сниженного полового влечения является агонист 5-гидрокситриптамиин 1A рецептора (5-HT_{1A}). Предпочтительно, 5-HT_{1A} является избирательным по отношению к 5-HT_{1A} рецептору по сравнению с другими 5-HT рецепторами и α -адренорецептором и допаминовым рецептором. Неограничивающими примерами 5-HT_{1A} являются 8-OH-DPAT, Алнеспирон, AP 521, Буспар, Буспирон, Диппропил-5-СТ, DU-125530, E6265, Эбалзотан, Эптапирон, Флезиноксан, Флибанзерин, Гепирон, Ипсапирон, Лезопитрон, LY293284, LY301317, MKC242, R(+)-UH-301, Репинотан, SR57746A, Сунепитрон, SUN-N4057, Тандоспорин, U-92016A, Урадипил, VML-670, Залоспирон и Запрасидон. Предпочтительным агонистом рецептора 5HT_{1a} является буспирон.

Дополнительно предпочтительно, когда первый активный ингредиент в регулируемой во времени системе доставки лекарственного средства с немедленным высвобождением согласно настоящему изобретению представляет собой комбинацию двух или более таких активных ингредиентов как, но не ограничен ими, два

или более ингибиторов PDE5, два или более ингибиторов НЭП, два или более агонистов 5-HT_{1A} рецептора, или комбинацию, по меньшей мере, одного ингибитора PDE5 и, по меньшей мере, одного ингибитора НЭП, комбинацию, по меньшей мере, одного ингибитора PDE5 и, по меньшей мере, одного агониста 5-HT_{1A} рецептора, комбинацию, по меньшей мере, одного ингибитора НЭП и, по меньшей мере, одного агониста 5-HT_{1A} рецептора и комбинацию, по меньшей мере, одного ингибитора PDE5, по меньшей мере, одного ингибитора НЭП и, по меньшей мере, одного агониста 5-HT_{1A} рецептора.

Настоящее изобретение дополнительно описывает устройство для доставки двойного лекарственного средства, включающее регулируемую во времени систему доставки лекарственного средства с немедленным высвобождением согласно настоящему изобретению, в которой первая оболочка регулируемой во времени системы доставки лекарственного средства с немедленным высвобождением окружена второй оболочкой, включающая второй активный ингредиент.

Вторая оболочка обеспечивает высвобождение второго активного ингредиента в режиме немедленного или контролируемого высвобождения. Вторая оболочка может быть напрессована или напылена на наружную поверхность первой оболочки. Способы прессования или напыления известны в области техники. Вторая оболочка, которая окружает первую оболочку, преимущественно, защищает целостность первой оболочки, например, во время упаковки или хранения устройства для доставки двойного лекарственного средства. Это, предпочтительно, уменьшает или минимизирует повреждение первой оболочки, встречающееся во время упаковки или хранения, которое может влиять на время запаздывания при высвобождении первого активного ингредиента из ядра устройства для доставки двойного лекарственного средства.

Вторую оболочку, предпочтительно, напыляют на наружную поверхность первой оболочки. Когда создают оболочку напылением, ее, в целом, составляют в композицию так, что она содержит лекарственное средство и пленкообразующий ингредиент таким образом, что лекарственное средство диспергировано в пленке,

которая покрывает первую оболочку ядра. Такие пленкообразующие ингредиенты известны в области техники и могут представлять собой, например, гидроксипропилметилцеллюлозу, повидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, другие модифицированные целлюлозы, известные в области техники, полиакрилаты, полиметакрилаты и полиметил/этилметакрилаты. Пленкообразующий ингредиент согласно настоящему изобретению, предпочтительно, включает гидроксипропилметилцеллюлозу, более предпочтительно, низкомолекулярную гидроксипропилметилцеллюлозу со средней молекулярной массой менее 20000; более предпочтительно, менее 10000.

Оболочка, создаваемая напылением, может быть составлена в композицию так, чтобы обеспечить стабильное высвобождение в течение небольшого промежутка времени путем создания оболочки, которая медленно растворяется, или чтобы обеспечить немедленное высвобождение путем создания оболочки, которая быстро растворяется. Количество пленкообразующего ингредиента составляет, предпочтительно, между 0,05 и 40% (мас./мас.), на основе общей массы второй оболочки, более предпочтительно, между 1 и 30% (мас./мас.) так как, например, приблизительно 20% (мас./мас.).

Вторая оболочка, предпочтительно, имеет массу между 0,5 и 5% (мас./мас.) на основе общей массы устройства доставки лекарственного средства. Предпочтительно, указанная оболочка имеет массу между 1% и 3% и, предпочтительно, между 1,5 и 2,5% (мас./мас.) на основе общей массы устройства доставки лекарственного средства. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения вторая оболочка системы доставки лекарственного средства имеет массу приблизительно 1-20 мг на единицу. Предпочтительно, указанная вторая оболочка имеет массу приблизительно 3-15 мг на единицу. В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанная вторая оболочка устройства доставки лекарственного средства по настоящему изобретению имеет массу приблизительно 4-10 мг на единицу.

Вторая оболочка устройства для доставки двойного

лекарственного средства согласно настоящему изобретению, предпочтительно, включает второй активный ингредиент. Количество второй оболочки, которую напыляют на наружную поверхность первой оболочки, таким образом, определяет количество второго активного ингредиента в устройстве для доставки двойного лекарственного средства. Поэтому количество второй оболочки должно быть контролируемым. Варьирование в количестве второй оболочки между таблетками составляет, предпочтительно, не более 10% (между 90% и 110%), на основе общей массы второй оболочки. Более предпочтительно, варьирование в количестве второй оболочки составляет не более 5% (между 95% и 105%), на основе общей массы второй оболочки. Факторы (условия получения), которые могут влиять на внутри- и межтаблеточную однородность второй оболочки, включают, например, скорость подачи, скорость распыления, паттерн распыления, тип сопла, вязкость, температуру сушки, скорость потока воздуха и длительность создания оболочки, как известно специалисту в области техники. Количество второго активного ингредиента, предпочтительно, составляет между 0,05 и 20% (мас./мас.) на основе общей массы второй оболочки, более предпочтительно, между 0,5 и 10% (мас./мас.).

Примерами известных эксципиентов, которые могут быть добавлены к распыляемой или прессуемой второй оболочке с целью контролируемого высвобождения, являются один или более полимеров или сополимеров, выбранных из полимеров акриловой кислоты и метакриловой кислоты и сополимеров, таких как сополимеры акриловой кислоты и метакриловой кислоты, метилметакрилатные сополимеры, этоксиэтилметакрилаты, цианоэтилметакрилат, поли(акриловая кислота), поли(метакриловая кислота), метакриловая кислота алкиламидный сополимер, поли(метилметакрилат), полиметакрилат, поли(метилметакрилатный) сополимер, полиакриламид, аминоалкилметакрилатный сополимер, поли(ангидрид метакриловой кислоты), сополимеры глицидилметакрилата и этилцеллюлозы. Количество известных эксципиентов составляет, предпочтительно, менее 10% (мас./мас.) на основе общей массы второй оболочки, более предпочтительно,

менее 5% (мас./мас.), более предпочтительно, менее 1% (мас./мас.).

Вторая оболочка устройства для доставки двойного лекарственного средства согласно настоящему изобретению, предпочтительно, обеспечивает немедленную доставку второго активного ингредиента во рту. Термин «рот» включает промежуток между губами и зубами, промежуток между щекой и зубами, ротовую полость, которая разграничена посредством неба и языка и сублингвальную область. Вторым активным ингредиентом, предпочтительно, высвобождается в сублингвальной области рта.

Термин «немедленное высвобождение второго активного ингредиента» относится к быстрому растворению второй оболочки во рту, таким образом, что вторым активным ингредиентом полностью или существенно полностью высвобождается в течение короткого промежутка времени внутри рта. Термин «немедленное высвобождение второго ингредиента» указывает на то, что, по меньшей мере, 50% второго активного ингредиента высвобождается в течение 5 минут, более предпочтительно, в течение 4 минут, более предпочтительно, в течение 3 минут, более предпочтительно, в течение 2 минут, наиболее предпочтительно, в течение 1 минуты после перорального введения устройства для доставки двойного лекарственного средства. Более предпочтительно, когда, по меньшей мере, 70% второго активного ингредиента высвобождается в течение 5 минут, более предпочтительно, в течение 4 минут, более предпочтительно, в течение 3 минут, более предпочтительно, в течение 2 минут, наиболее предпочтительно, в течение 1 минуты после перорального введения устройства для доставки двойного лекарственного средства.

Преимущество устройства для доставки двойного лекарственного средства согласно настоящему изобретению состоит в том, что пищевые эффекты минимизированы. Термин «пищевые эффекты» относится к различию в скорости и степени поглощения лекарства, которое вводят вскоре после еды (условия с питанием), по сравнению с введением при условии ограничения питания. Высвобождение первого активного ингредиента не зависит

от pH и, поэтому, вряд ли зависит от пищевых эффектов. Кроме того, составление второго активного ингредиента в композицию в виде формы композиции с немедленным высвобождением также минимизирует влияние пищевых эффектов на высвобождение второго активного ингредиента.

Дополнительное преимущество устройства для доставки двойного лекарственного средства согласно настоящему изобретению состоит в том, что оно обеспечивает два независимых пути дозирования в одной таблетке.

Дополнительное преимущество устройства для доставки двойного лекарственного средства согласно настоящему изобретению состоит в том, что оно обеспечивает свободное всасывание в большой круг кровообращения одного активного ингредиента (определенного в настоящем описании как второй активный ингредиент) при первом прохождении в комбинации с желудочно-кишечным всасыванием дополнительного активного ингредиента (определенного в настоящем описании как первый активный ингредиент) в одной таблетке.

Дополнительное преимущество устройства для доставки двойного лекарственного средства согласно настоящему изобретению состоит в том, что оно обеспечивает сублингвальное всасывание в большой круг кровообращения одного активного ингредиента (определенного в настоящем описании как второй активный ингредиент) в комбинации с желудочно-кишечным всасыванием дополнительного активного ингредиента (определенного в настоящем описании как первый активный ингредиент) в одной таблетке.

Второй активный ингредиент может быть схожим или несхожим с первым активным ингредиентом. В одном варианте осуществления настоящего изобретения второй активный ингредиент, например, стероид, такой как тестостерон, вводят сублингвальным путем при помощи устройства для доставки двойного лекарственного средства согласно настоящему изобретению в отсутствие первого активного ингредиента. В этом варианте осуществления настоящего изобретения ядро устройства для доставки двойного лекарственного средства не включает активный ингредиент.

Второй активный ингредиент, предпочтительно, не является схожим с первым активным ингредиентом. Когда второй активный ингредиент не является схожим с первым активным ингредиентом, дополнительное преимущество устройства для доставки двойного лекарственного средства согласно настоящему изобретению состоит в том, что рассчитанное во времени высвобождение первого и второго активных ингредиентов не накладывается во времени, что не влечет за собой возможности взаимодействий между первым и вторым активным ингредиентом.

Примером второго активного ингредиента является метотрексат, который предоставляется в форме композиции с немедленным высвобождением, и L-лейковорин, который предоставляется в виде «стопорящего» ингредиента в регулируемой во времени композиции с немедленным высвобождением.

Плохо растворимые вторые активные ингредиенты могут эффективно всасываться во рту в присутствии носителя. Подходящий носитель для плохо растворимых активных ингредиентов, таких как, например, стероиды, такие как тестостерон, прогестерон и эстрадиол, НПВС, кардиальные гликозиды, антидиабетики или бензодиазепины, включает циклодекстрин, их производное соединение их или смесь производных соединений мономеров циклодекстрина или их полимер. Производное соединение циклодекстрина представляет собой химическую модификацию циклодекстрина в гидроксильном участке. Полимер циклодекстрина представляет собой химическое производное соединение, где несколько мономеров циклодекстрина или производных соединений ковалентно соединены. Пероральное введение лекарственных средств, которые образуют комплексные соединения с циклодекстринами или их производными соединениями, приводит к эффективному поглощению и поступлению гормонов в большой круг кровообращения с последующим постепенным устранением, таким образом, избегая быстрой потери после первого прохождения. Подходящие циклодекстрины, например, гидроксипропил-бета-циклодекстрин, поли-бета-циклодекстрин и гамма-циклодекстрин, метил-циклодекстрин и ацетонилгидроксипропилциклодекстрин.

Дополнительный пример второго активного ингредиента в устройстве для доставки двойного лекарственного средства согласно настоящему изобретению предоставлен в виде эстрадиола или аналога или их производного соединения, например, для лечения остеопороза. Указанный эстрадиол или его аналоги могут быть предоставлены вместе с одним или более дополнительными лекарственными средствами, которые применяют в лечении остеопороза в качестве первого активного ингредиента. Примером указанного дополнительного лекарственного средства является регулятор кальция, такой как алендронат, клодронат, этидронат, памидронат, ризедронат, тилудронат и/или ибандронат; такие как соль кальция, например, фосфат кальция и/или карбонат кальция; и/или такой как производное соединения витамина D, например, холекальциферол, кальцитриол и/или альфакальцидол. Указанный эстрадиол или аналог или его производное соединение в качестве второго активного ингредиента могут быть заменены селективным модулятором рецептора эстрогена (СМРЭ), например, Ралоксифеном или паратиреоидным гормоном, например, рекомбинантным паратиреоидным гормоном, таким как терипаратид. СМРЭ и паратиреоидный гормон также могут быть предоставлены с одним или более дополнительными лекарственными средствами, применяемыми в лечении остеопороза в качестве первого активного ингредиента, как указано выше.

Дополнительный пример второго активного ингредиента в устройстве для доставки двойного лекарственного средства согласно настоящему изобретению предоставлен в виде нитроглицерина, например, для лечения стенокардии. Пероральное, например, сублингвальное, дозирование нитроглицерина, предпочтительно, объединено с регулируемой во времени системой доставки лекарственного средства с немедленным высвобождением, включающей один или несколько дополнительных лекарственных средств для лечения стенокардии в качестве первого активного ингредиента. Указанное дополнительное лекарственное средство для лечения стенокардии представляет собой, предпочтительно, такое как бета-блокатор, например, атенолол, пиндолол, пропранолол, окспренолол, метопролол и/или бисопролол;

антагонист кальция, такой как, например, амлодипин, дилтиазем, нифедипин, бепридил, барнидипин, никардипин и верапамил; и/или селективный ингредиент, снижающий частоту сердечного ритма, например, ивабрадин.

В самом предпочтительном примере второй активный ингредиент представляет собой тестостерон или его функциональный аналог. Этот активный ингредиент, предпочтительно, применяют в терапии для лечения у мужчин или женщин: половой дисфункции, отсутствия желания или эректильной дисфункции, и, предпочтительно, для лечения сниженного полового влечения. Предпочтительно, указанная терапия является комбинированной терапией вместе с первым активным ингредиентом, в которой тестостерон или функциональный аналог предоставляется во второй оболочке композиции с немедленным высвобождением, и первый активный ингредиент предоставляется в ядре регулируемой во времени системы доставки лекарственного средства с немедленным высвобождением согласно настоящему изобретению.

Термин «тестостерон или его функциональный аналог» относится к тестостерону или предшественнику или метаболиту тестостерона, который обеспечивает такую же или подобную функцию как тестостерон. Предпочтительные предшественники тестостерона выбирают из прегненолона, 17α -гидроксипрегненолона, прогестерона, 17α -гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростерона, андростендиона и андростендиола. Предпочтительные метаболиты тестостерона выбраны из гидроксиандростендиона, гидрокситестостерона, включая 2β -, 6β -, 7α -, 12α - и 16α -гидрокситестостерон и дигидротестостерон, включая 5α - и 5β -дигидротестостерон. Предпочтительный аналог тестостерона способен связываться с рецептором андрогена. Наиболее всего предпочтительно, когда указанный тестостерон или его функциональный аналог является тестостероном.

Указанный «тестостерон или его функциональный аналог» во второй оболочке, предпочтительно, объединен с PDE5-ингибитором, HЭП-ингибитором и/или агонистом рецептора 5-HT_{1A}. Устройство для доставки двойного лекарственного средства, включающее регулируемую во времени систему доставки лекарственного

средства с немедленным высвобождением, включающую PDE5-ингибитор, НЭП-ингибитор и/или агонист рецептора 5-HT_{1A} согласно настоящему изобретению, где первая оболочка системы доставки лекарственного средства окружена второй оболочкой, включающей тестостерон или его функциональный аналог, предпочтительно, обеспечивающее высвобождение системы доставки лекарственного средства, включающей PDE5-ингибитор, НЭП-ингибитор и/или агонист рецептора 5-HT_{1A}, в промежутке между 1,5-5 часами, более предпочтительно, 2-3 часами, более предпочтительно, приблизительно через 2,5 часа после высвобождения тестостерона или его функционального аналога.

Вторая оболочка, включающая стероид, такой как тестостерон или его функциональный аналог, предпочтительно, включает носитель, выбранный из гидроксипропил-бета-циклодекстрина, поли-бета-циклодекстрина, гамма-циклодекстрина и поливинилпирролидона. Предпочтительным поливинилпирролидоном является низкомолекулярный поливинилпирролидон с молекулярной массой максимум 80000. Подходящий поливинилпирролидон, предпочтительно, выбран из K10, K15, K25, K30 и K50. Наиболее предпочтительно, носителем является гидроксипропил-бета-циклодекстрин. Наличие плохо растворимого стероида, такого как тестостерон и носитель, такой как, циклодекстрин, обеспечивает быструю и эффективную доставку тестостерона к слизистой, из которой затем стероид быстро всасывается в кровоток. Количество указанного носителя составляет, предпочтительно, между 0,5 и 70% (мас./мас.) на основе общей массы второй оболочки, более предпочтительно, между 2 и 60% (мас./мас.), более, предпочтительно, между 5 и 50% (мас./мас.).

Вторая оболочка, предпочтительно, включает ароматизирующее соединение в дополнение ко второму активному ингредиенту и один или несколько эксципиентов, таких как, например, красящий агент. Указанное ароматизирующее соединение может быть любым натуральным, искусственным или синтетическим соединением или смесью соединений, которая является фармацевтически приемлемой. Иллюстративный список ароматизаторов для фармацевтических применений включает циклические спирты, эфирные масла,

синтетические ароматизирующие масла, ароматизирующие ароматические соединения, масла, жидкости, олеосмолы и экстракты, получаемые из растений, листьев, цветков, плодов, стеблей, корней и их комбинаций. Неограничивающие примеры циклических спиртов включают ментол, изоментол, неоментол и неоизоментол. Неограничивающие примеры ароматизирующих масел включают масло мяты кудрявой, коричное масло, масло грушанки (метилсалицилат), масло перечной мяты, гвоздичное масло, лавровое масло, анисовое масло, эвкалиптовое масло, тимьяновое масло, кедровое масло, мускатное масло, масло душистого перца, масла шалфея, мацисовое масло, масло горького миндаля, масло акации и их комбинации. Подходящие ароматизаторы также включают, например, искусственные, натуральные и синтетические фруктовые ароматизаторы, такие как масла цитрусовых (например, лимон, апельсин, лайм и грейпфрут), фруктовые эссенции (например, лимон, апельсин, лайм, грейпфрут, яблоко, груша, персик, виноград, клубника, малина, вишня, слива, ананас, абрикос или другие фруктовые ароматизаторы). Другие полезные искусственные, натуральные и синтетические ароматизаторы включают сахара, полиолы, такие как сахарные спирты, искусственные подсластители, такие как аспартам, стевия, сукралоза, неотам, ацесульфам калия и сахарин, шоколад, кофе, ваниль, медовые порошки и их комбинации. Другие полезные ароматизаторы включают альдегиды и сложные эфиры, такие как бензальдегид (вишня, миндаль), цитраль (лимон, известь), нераль (лимон, лайм), деканаль (апельсин, лимон), C-8 альдегид (цитрусовые), C-9 альдегид (цитрусовые), C-12 альдегид (цитрусовые), толиловый альдегид (вишня, миндаль), 2,6-диметиллоктаналь (незрелый плод), 2-додеканаль (цитрусовый мандарин) и их комбинации. Предпочтительное ароматизирующее соединение является циклическим, такое как спирт, например, ментол, изоментол, неоментол и неоизоментол, предпочтительно, объединенное с искусственным подсластителем, таким как аспартам. Количество ароматизирующего соединения составляет, предпочтительно, между 0,1 и 60% (мас./мас.) на основе общей массы второй оболочки, более предпочтительно, между 1 и 40%

(мас./мас.) .

Наличие ароматизирующего соединения во второй оболочке устройства для доставки двойного лекарственного средства согласно настоящему изобретению может маскировать лекарственное средство или эксципиент с горьким или неприятным вкусом.

Предпочтительно, когда ароматизирующее соединение во второй оболочке устройства для доставки двойного лекарственного средства согласно настоящему изобретению быстро исчезает из ротовой полости. Ощущение специфического аромата в ротовой полости указывает пациенту на то, что вторая оболочка не полностью растворилась и что регулируемая во времени систему доставки лекарственного средства с немедленным высвобождением, которая охвачена второй оболочкой, необходимо удерживать во рту. Во время применения второй активный ингредиент высвобождается совместно с ароматизирующим соединением из второй оболочки. Пациент может легко определить, что устройство высвобождает второй активный ингредиент благодаря наличию аромата (вкуса). В конечном итоге, осуществляется доставка всей дозы второго активного ингредиента. В этот момент устройство также прекращает высвобождать ароматизатор. Исчезновение аромата (вкуса) указывает на то, что регулируемая во времени систему доставки лекарственного средства с немедленным высвобождением можно глотать.

Специалист в области техники понимает, что ароматизирующее соединение может присутствовать в первой оболочке вместо второй оболочки. В этом случае, появление аромата (вкуса) указывает на то, что регулируемая во времени систему доставки лекарственного средства с немедленным высвобождением можно глотать. Специалист в области техники дополнительно понимает, что первое ароматизирующее соединение может присутствовать во второй оболочке, в то время как второе ароматизирующее соединение присутствует в первой оболочке. При исчезновении первого аромата (вкуса) и появлении второго аромата (вкуса), пациент понимает, что устройство доставило всю дозу второго активного ингредиента.

Дополнительно, предпочтительно, когда шероховатость

наружной поверхности второй оболочки отличается от шероховатости наружной поверхности первой оболочки в устройстве согласно настоящему изобретению. Пациент может быть проинструктирован глотать регулируемую во времени систему доставки лекарственного средства с немедленным высвобождением тогда, когда различие в шероховатости становится очевидным. Это обеспечивает достаточное время удерживания устройства согласно настоящему изобретению во рту так, чтобы второй активный ингредиент в достаточной мере высвободился и поглотился.

Настоящее изобретение дополнительно описывает применение ароматизирующего соединения в устройстве доставки двойного лекарственного средства для обозначения того, что устройство необходимо держать во рту до тех пор, пока аромат (вкус) не исчезает.

Настоящее изобретение дополнительно описывает применение ароматизирующего соединения в устройстве доставки двойного лекарственного средства для обозначения того, что устройство необходимо держать во рту до тех пор, пока аромат (вкус) не появляется.

Настоящее изобретение дополнительно описывает способ получения устройства для доставки двойного лекарственного средства, включающее первую и вторую оболочку, где ароматизирующее соединение присутствует во второй оболочке для обозначения того, что устройство необходимо держать во рту до тех пор, пока аромат (вкус) не исчезает.

Настоящее изобретение дополнительно описывает способ получения устройства для доставки двойного лекарственного средства, включающего первую и вторую оболочку, где ароматизирующее соединение присутствует в первой оболочке для обозначения того, что устройство необходимо держать во рту до тех пор, пока аромат (вкус) не появляется.

Настоящее изобретение дополнительно описывает применение различия в шероховатости между наружной поверхностью первой оболочки и наружной поверхностью второй оболочки в устройстве для доставки двойного лекарственного средства для обозначения того, что устройство необходимо держать во рту.

Настоящее изобретение дополнительно описывает применение различия в шероховатости между наружной поверхностью первой оболочки и наружной поверхностью второй оболочки в устройстве для доставки двойного лекарственного средства для обозначения того, что устройство нужно глотать.

Настоящее изобретение дополнительно описывает способ получения устройства для доставки двойного лекарственного средства, включающего первую и вторую оболочку, в котором шероховатость наружной поверхности первой оболочки отличается от шероховатости наружной поверхности второй оболочки.

В настоящем изобретении обнаружено, что активный ингредиент, присутствующий во второй оболочке устройства доставки лекарственного средства, как приведено в настоящем описании выше, очень хорошо всасывается через слизистую оболочку рта. Абсолютное всасывание, измеряемое по биодоступности, и скорость всасывания были значительно выше по сравнению с жидкостью, содержащей такое же количество активного ингредиента. Обе переменные количественно определяли путем измерения концентрации активного ингредиента в крови пациента в различные моменты времени после применения. Фигура 11 показывает результаты сравнения 0,5 мг тестостерона в жидкой форме (F1) с 0,5 мг тестостерона в таблетке по настоящему изобретению (F2). Фигура показывает концентрацию тестостерона общую (A) и свободного тестостерона (B). Композиция таблетки приведена в таблице 7. Композиция тестостерона в жидкой форме приведена в примере 6. Обе композиции удерживали в течение 90 секунд под языком у здоровых добровольцев. Изображенный профиль всасывания не был ожидаемым. В жидкой фазе активный ингредиент уже растворен, тогда как в таблетке активный ингредиент присутствует в виде твердого вещества, которому требуется растворение до того, как оно станет доступно для всасывания. Этот аспект не зависит от наличия первой оболочки на ядре. Первая оболочка может присутствовать или отсутствовать.

Поэтому, настоящее изобретение дополнительно описывает таблетку для сублингвального введения активного ингредиента, где указанная таблетка, включает ядро и оболочку (наружную

оболочку) на наружной поверхности указанного ядра и, по желанию, оболочку, которая отделяет указанную наружную оболочку от указанного ядра (разделительная оболочка). В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанная наружная оболочка включает тестостерон или его функциональный аналог. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанное ядро представляет собой такое ядро, как определено выше в настоящем описании, для устройства доставки лекарственного средства с регулируемым во времени немедленным высвобождением. Предпочтительно, указанная дополнительная разделительная оболочка представляет собой первую оболочку как определено выше в настоящем описании для устройства доставки лекарственного средства и, предпочтительно, указанная наружная оболочка является второй оболочкой, как определено выше в настоящем описании, для устройства доставки двойного лекарственного средства. В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанная наружная оболочка включает смесь активного ингредиента в аморфной форме в количестве приблизительно 0,1-10 мг; полимер оболочки в количестве приблизительно 0,25-25 мг; и воду в количестве приблизительно 0,0-10% мас./мас. от наружной оболочки. Указанный активный ингредиент в аморфной форме представляет собой, предпочтительно, второй активный ингредиент, как указано выше в настоящем описании, для устройства доставки двойного лекарственного средства. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанный активный ингредиент в аморфной форме представляет собой тестостерон или его функциональный аналог. Указанный функциональный аналог тестостерона представляет собой, предпочтительно, функциональный аналог тестостерона, как определено выше в настоящем описании. В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанный активный ингредиент представляет собой тестостерон. В этом варианте осуществления настоящего изобретения указанная смесь, предпочтительно, дополнительно включает циклодекстрин или

поливинилпирролидон или их комбинацию в количестве 0,25-25 мг. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанная смесь включает указанный активный ингредиент в количестве приблизительно 0,2-5,0 мг; указанный полимер оболочки в количестве приблизительно 0,5-12,5 мг; и воду в количестве приблизительно 0,0-5% мас./мас. на основе наружной оболочки. В этом варианте осуществления настоящего изобретения указанная смесь, предпочтительно, дополнительно включает циклодекстрин или поливинилпирролидон или их комбинацию в количестве 0,25-25 мг. В то время как смесь может включать циклодекстрин или поливинилпирролидон или их комбинацию, предпочтительно, когда указанная смесь включает циклодекстрин. Таблетки со смесью, содержащей циклодекстрин и не содержащей поливинилпирролидон, являются более устойчивыми, в частности, когда активный ингредиент представляет собой тестостерон или его функциональный аналог. И циклодекстрин, и поливинилпирролидон предотвращают кристаллизацию аморфного тестостерона или его функционального аналога в твердой оболочке при длительном выдерживании и/или воздействии различных температур, которые могут встретиться во время хранения таблеток. Полимер оболочки для указанной наружной оболочки, предпочтительно, является пленкообразующим ингредиентом, таким, как указано выше в настоящем описании для указанной второй оболочки устройства доставки двойного лекарственного средства. Указанная смесь, предпочтительно, дополнительно включает подсластитель и/или вкусовую добавку, такую как определено выше в настоящем описании. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанная наружная оболочка состоит из указанной смеси. Таблетка по этому варианту осуществления может, как указано в настоящем описании выше, включать разделительную оболочку, которая отделяет указанную наружную оболочку от указанного ядра. Указанная разделительная оболочка, в случае ее присутствия, предпочтительно, является pH-независимой оболочкой или pH-зависимой оболочкой, предпочтительно, растворимой в кислоте оболочкой или кишечнорастворимой оболочкой. В другом предпочтительном

варианте осуществления настоящего изобретения указанная разделительная оболочка является первой оболочкой, как определено выше в настоящем описании, для устройства доставки лекарственного средства. Указанная разделительная оболочка, предпочтительно, включает гидрофобный полимер и гидрофильное вещество, как определено выше в настоящем описании, для устройства доставки лекарственного средства. В этом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанное ядро и указанная дополнительная разделительная оболочка имеют объем 50-1000 мм³. Предпочтительно, указанное ядро включает целлюлозу, как определено выше в настоящем описании, для устройства доставки лекарственного средства, наполнитель, такой как органическая и/или неорганическая соль, как определено выше в настоящем описании, для устройства доставки лекарственного средства и активного ингредиента. Предпочтительно, указанный активный ингредиент является первым активным ингредиентом, как определено выше в настоящем описании, для устройства доставки лекарственного средства.

Настоящее изобретение дополнительно описывает способ введения активного ингредиента пациенту, где указанный способ включает обеспечение нуждающегося в этом пациента устройством для доставки двойного лекарственного средства или таблеткой согласно настоящему изобретению, в котором указанный пациент удерживает устройство для доставки двойного лекарственного средства или таблетку во рту в течение промежутка времени между 10 секундами и 5 минутами, и в котором пациент затем глотает указанное устройство для доставки двойного лекарственного средства или таблетку. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент удерживает устройство для доставки двойного лекарственного средства или таблетку во рту в течение промежутка времени между 30 секундами и 2,5 минутами до глотания указанного устройства для доставки двойного лекарственного средства или таблетки. Предпочтительно, указанный пациент удерживает устройство для доставки двойного лекарственного средства или таблетку во рту в течение промежутка времени от 60 секунд до 90 секунд до момента

глотания указанного устройства для доставки двойного лекарственного средства или таблетки. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанное устройство для доставки двойного лекарственного средства или таблетка удерживаются под языком в течение указанного времени. В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанное устройство для доставки двойного лекарственного средства или таблетку помещают под язык, после чего пациент без нажима удерживает или слегка двигает устройство для доставки двойного лекарственного средства или таблетку приблизительно в течение 90 секунд. Предпочтительно, когда указанный пациент не глотает устройство для доставки двойного лекарственного средства или таблетку или слюну во время периода выдерживания во рту и, предпочтительно, под языком. Пациент, предпочтительно, не жует и не кусает устройство для доставки двойного лекарственного средства или таблетку. При завершении времени выдерживания устройство для доставки двойного лекарственного средства или таблетку пациент, предпочтительно, глотает целиком, по желанию, вместе с жидкостью, такой как вода.

Устройство для доставки двойного лекарственного средства или таблетка, включающая тестостерон или его функциональный аналог в наружной оболочке или в качестве второго активного ингредиента, может быть с успехом применено для лечения у мужчин или женщин: половой дисфункции, отсутствия желания или эректильной дисфункции, и, предпочтительно, для лечения сниженного полового влечения. Настоящее изобретение, таким образом, дополнительно обеспечивает устройство для доставки двойного лекарственного средства или таблетку по настоящему изобретению для сублингвального введения тестостерона или его функционального аналога для лечения у мужчин или женщин: половой дисфункции, отсутствия желания или эректильной дисфункции, и, предпочтительно, для лечения сниженного полового влечения, где указанное устройство для доставки двойного лекарственного средства или таблетка включают ядро и оболочку (наружную оболочку) на наружной поверхности указанного ядра и,

по желанию, оболочку, которая отделяет указанную наружную оболочку от указанного ядра (разделительную оболочку), где указанная наружная оболочка включает указанный тестостерон или его функциональный аналог.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения устройство для доставки двойного лекарственного средства или таблетка, включающие тестостерон или его функциональный аналог в наружной оболочке или в качестве второго активного ингредиента, могут быть с успехом применены для лечения гипогонадизма у мужчин. Настоящее изобретение, таким образом, дополнительно описывает устройство для доставки двойного лекарственного средства или таблетку по настоящему изобретению для сублингвального введения тестостерона или его функционального аналога для лечения гипогонадизма у мужчин, где указанное устройство для доставки двойного лекарственного средства или таблетка включают ядро и оболочку (наружная оболочка) на наружной поверхности указанного ядра и, по желанию, оболочку, которая отделяет указанную наружную оболочку от указанного ядра (разделительная оболочка), где указанная наружная оболочка включает указанный тестостерон или его функциональный аналог.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения устройство для доставки двойного лекарственного средства или таблетка, включающие эстроген и/или прогестерон или их функциональный аналог в наружной оболочке или в качестве второго активного ингредиента могут быть с успехом применены для лечения гипогонадизма у женщин. Настоящее изобретение, таким образом, дополнительно описывает устройство для доставки двойного лекарственного средства или таблетку по настоящему изобретению для сублингвального введения эстрогена и/или прогестерона или их функционального аналога для лечения гипогонадизма у женщин, где указанное устройство для доставки двойного лекарственного средства или таблетка включают ядро и оболочку (наружная оболочка) на наружной поверхности указанного ядра и, по желанию, оболочку, которая отделяет указанную наружную оболочку от указанного ядра (разделительная оболочка),

где указанная наружная оболочка включает указанный эстроген и/или прогестерон или их функциональный аналог.

Предпочтительное устройство для доставки двойного лекарственного средства согласно настоящему изобретению включает:

ядро:

между 100 мг и 150 мг, предпочтительно, между 109 мг и 126,5 мг Pharmasel pH102;

между 100 мг и 150 мг, предпочтительно, между 109 мг и 126,5 мг дикальцийфосфата безводного;

между 25 мг и 100 мг, предпочтительно, между 35 мг и 70 мг силденафилцитрата;

между 10 мг и 20 мг, предпочтительно, приблизительно 12 мг кроскармеллозы;

между 1 мг и 2 мг, предпочтительно, приблизительно 1,5 мг стеарата магния;

Первая оболочка:

между 5 мг и 20 мг, предпочтительно, приблизительно 12,5 мг Ethocel 20;

между 5 мг и 20 мг, предпочтительно, приблизительно 12,5 мг Avicel pH 105;

Вторая оболочка:

между 1 мг и 2 мг, предпочтительно, приблизительно 1,34 мг ГПМЦ 5 СПз

между 2 мг и 3,5 мг, предпочтительно, приблизительно 2,66 мг гидроксипропил В-циклодекстрина;

между 0,1 мг и 1 мг, предпочтительно, между 0,25 мг и 0,5 мг тестостерона.

Вторая оболочка указанной предпочтительной системы доставки двойного лекарственного средства, предпочтительно, дополнительно включает между 1 мг и 2 мг, предпочтительно, приблизительно 1,34 мг масла перечной мяты и между 0,5 мг и 1,5 мг, предпочтительно, приблизительно 1,0 мг аспартама.

Дополнительное предпочтительное устройство для доставки двойного лекарственного средства согласно настоящему изобретению включает:

ядро:

между 50 мг и 150 мг, предпочтительно, между 75 мг и 125 мг, предпочтительно, приблизительно 97,5 мг Pharmacel pH 200;

между 150 мг и 250 мг, предпочтительно, между 175 мг и 225 мг, предпочтительно, приблизительно 201,5 мг дикальцийфосфата безводного;

между 1 мг и 20 мг, предпочтительно, между 5 мг и 15 мг, предпочтительно, приблизительно 10 мг буспиронгидрохлорида;

между 10 мг и 20 мг, предпочтительно, приблизительно 13 мг кроскармеллозы;

между 1 мг и 10 мг, предпочтительно, между 2 мг и 5 мг, предпочтительно, приблизительно 4,4 мг стеарата магния;

Первая оболочка

между 5 мг и 20 мг, предпочтительно, приблизительно 14,7 мг Ethocel 20;

между 10 мг и 50 мг, предпочтительно, между 20 мг и 40 мг, предпочтительно, приблизительно 29,3 мг pH Avicel 105;

Вторая оболочка:

между 1 мг и 2 мг, предпочтительно, приблизительно 1,34 мг ГПМЦ 5 СПз

между 2 мг и 3,5 мг, предпочтительно, приблизительно 2,66 мг гидроксипропил В-циклодекстрина;

между 0,1 мг и 1 мг, предпочтительно, между 0,25 мг и 0,5 мг тестостерона.

Вторая оболочка указанной предпочтительной системы доставки двойного лекарственного средства, предпочтительно, дополнительно включает между 1 мг и 2 мг, предпочтительно, приблизительно 1,34 мг масла перечной мяты и между 0,5 мг и 1,5 мг, предпочтительно, приблизительно 1,0 мг аспартама.

ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фигура 1. In vitro паттерн высвобождения оболочки из Ethocel. Фигура представляет собой профиль высвобождения одной таблетки, покрытой смесью Ethocel 45 и лактозы 200 меш (11a). Выброс с временем запаздывания 1,90 ч $\pm$ 12 мин эквивалентен таковому из других оболочек, которые описаны в таблице 1-3. В течение 6 минут высвобождается более 80% лекарственного

средства.

Фигура 2. Микрофотографии растровой электронной микроскопии (SEM), показывающие поверхностные характеристики оболочки. Черные точки являются порами на поверхности.

(А) Таблетка, покрытая Ethocel/Avicel PH105 (1:1). До и (В) после разрушения имеется множество пор.

(С) Оболочка с Ethocel/лактоза 450м (1:1) содержит едва заметное количество пор.

(D) множество пор образуется при разрушении оболочки.

Фигура 3. Микрофотографии SEM, показывающие поперечный разрез первой оболочки до разрушения оболочки. (А) Ethocel/Avicel PH105 (1:1). (В) Ethocel/Лактоза 450м.

Фигура 4. Зависимость времени разрушения оболочки от средней массы оболочки таблеток с ядра из силденафила, получаемых при помощи устройства для нанесения пленки-оболочки с перфорированным барабаном. Данные представлены для первых оболочек с 60% Avicel и 40% Ethocel (диапазон массы оболочки 25-32 мг) и для первых оболочек с 67% Avicel и 33% Ethocel (диапазон массы оболочки 34-46 мг). Черные линии: максимальные значения. Темно-серая линия: средние значения. Светло-серые линии: минимальные значения.

Фигура 5. Результаты анализа на содержание тестостерона в зависимости от массы содержащего тестостерон раствора для второй оболочки. Второй раствор для создания оболочки распыляли в устройстве для нанесения пленки-оболочки с перфорированным барабаном, результаты указывают на то, что распыляемая масса является подходящим параметром при создании оболочки, для того, чтобы получить однородности при надлежащем содержании тестостерона.

Фигура 6. Уровни общего количества тестостерона, вычисленные как среднее геометрическое, в сыворотке после введения 0,25, 0,50 и 0,75 мг тестостерона сублингвально.

Нормальный диапазон общего количества тестостерона составляет от 0,14 до 0,66 нг/мл (от 0,5 до 2,3 нмоль/л) (Davison et al., 2005). Чтобы преобразовать общее количество тестостерона в количество в наномолях на литр, надо умножить на

3,467.

Фигура 7. Уровни свободного тестостерона, вычисленные как среднее геометрическое, в сыворотке после введения 0,25, 0,50 и 0,75 мг тестостерона сублингвально.

Нормальный диапазон свободного тестостерона составляет от 0,00072 до 0,0036 нг/мл (от 2,5 до 12,5 пмоль/л) (Davison et al., 2005). Чтобы преобразовать количество свободного тестостерона в количество в пикомолях на литр, надо умножить на 3467.

Фигура 8. Свободную фракцию тестостерона при введении 0,25 мг, 0,50 мг и 0,75 мг измеряли от момента времени $t=4$ мин до $t=30$ мин.

Фигура 9. Свободную фракцию тестостерона при введении 0,25 мг, 0,50 мг и 0,75 мг, измеряли от момента времени $t=4$ мин до $t=30$ мин для групп с низким и высоким уровнем ГСПГ.

* статистически значимая разница между введением 0,25 мг и 0,75 мг ($P<0,05$)

† статистически значимая разница между введением 0,25 мг и 0,50 мг ($P<0,05$)

Фигура 10. Уровни ДГТ, вычисленные как среднее геометрическое, в сыворотке после введения 0,25, 0,50 и 0,75 мг тестостерона сублингвально. Контрольный диапазон ДГТ= $<0,29$ нг/мл (Davison et al., 2005). Чтобы преобразовать содержание общего ДГТ в содержание в наномолях на литр, надо умножить на 3,44.

Фигура 11. Сравнение биодоступности тестостерона, измеренной по всасыванию в кровь у здоровых людей после введения тестостерона в виде жидкой композиции (F1) или того же самого количества (0,5 мг) тестостерона в виде твердой композиции (F2).

Фигура 12. Средние зависимости концентрация-время для тестостерона в плазме, измеренные у здоровых предменопаузальных пациенток.

Фигура 13. Средние зависимости концентрация-время для свободного тестостерона в плазме, измеренные у здоровых предменопаузальных пациенток.

Фигура 14. Средние зависимости концентрация-время для силденафила в плазме, измеренные у здоровых предменопаузальных пациенток.

Фигура 15. In vitro паттерн высвобождения индивидуальных ядер силденафила, покрытых 21,5 миллиграммами Ethocel/Avicel PH105 (1:1).

Фигура 16. In vitro паттерн высвобождения индивидуальных ядер силденафила из покрытых 21,5 миллиграммами Ethocel/Avicel PH105 (1:1).

ПРИМЕРЫ

Материалы и способы

Химические соединения

Стеарат магния; теофиллин; кроскармеллоза (AC-DI-SOL®); и этилцеллюлозу (Ethocel 20, 45 (Standard premium)) получали от DOW (Benelux). Микrokристаллическую целлюлозу (Avicel PH101, PH102 и PH105) и натрий-карбоксиметилцеллюлозу (маловязкую) получали от OPG Farma. Maydis Amyllum получали от OPG Farma. Лактозу 200 меш и 450 меш (Pharmatose) получали от DMV-Fonterra.

Получение ядер

Ядра таблеток, содержащие лекарственное средство, получали путем смешивания 50 мг теофилина, 12 мг Ac-Di-Sol, 119 мг микrokристаллической целлюлозы (Avicel PH102) и 119 мг фосфата кальция. Эксципиенты для ядер таблеток смешивали в течение 15 минут в Turbula-мешалке, с последующим добавлением стеарата магния (0,5% мас./мас.). Порошковую смесь дополнительно перемешивали в течение 2 минут. Ядра таблеток (диаметр 9 мм; двояковыпуклые; твердость 100 Н; средняя масса таблетки 300 мг) спрессовывали с силой 10 кН.

Получение оболочки

Покрывание пленкой осуществляли в нижней половине сферической бутылки в оплетке с частотой вращения 45 оборотов в минуту. Колбу нагревали горячим воздухом, чтобы гарантировать испарение растворителя. До начала создания оболочки ядра таблеток нагревали в течение 45 минут для дегидратации. Раствор этанола и Ethocel (3%) и твердые частицы в суспензии непрерывно

перемешивали, чтобы гарантировать гомогенность суспензии. Суспензию распыляли на таблетки со скоростью ~1 мл/мин. Увеличение массы таблеток определяли путем регулярного взвешивания таблеток во время создания оболочки.

***In vitro* испытания на растворимость**

Чтобы установить, сколько лекарственного средства высвобождается из композиции с течением времени, проводили эксперименты по растворению с применением прибора для растворения Фармакопеи США номер II (Prolabo, Rowa techniek BV) с частотой вращения 100 оборотов в минуту и объемом среды 500 мл при 37°C (n=5). Растворяющая среда, которую применяли, состояла из 0,1 М фосфатного буфера при pH 6,8. Количество растворенного теофиллина определяли по поглощению УФ света при длине волны 269 нм. Время запаздывания определяли как время, соответствующее высвобождению 25% лекарственного средства из таблеток. Фигура 1 иллюстрирует паттерн разрыва, который был обнаружен для всех оболочек. По прошествии времени запаздывания в течение 6 минут высвобождалось более 80% лекарственного средства.

Растровая электронная микроскопия

Растрово-электронные микрофотографии секций пленки оболочки таблеток с пульсирующим высвобождением делали до и после испытаний на растворимость в фосфатном буфере при pH 6,8 с применением растрового электронного микроскопа (JEOL 6301F).

Пример 1. Оболочка с Ethocel и Avicel

Теофилин-содержащие ядра покрывали Ethocel 20 (3%) и с различным содержанием Avicel (микрокристаллическая целлюлоза), чтобы установить регулируемое во времени немедленное высвобождение теофилина через приблизительно 2 часа. Avicel широко применяют во многих фармацевтических композициях. Avicel PH-105, PH-101 и PH-102 исследовали потому, что они химически идентичны, все же они характеризуются диапазоном размеров частиц (номинальные размеры равняются 20, 50 и 100 микрон, соответственно).

Таблица 1

In vitro времена запаздывания для таблеток, покрытых Ethocel и Avicel.

#	Композиция оболочки					Время запаздывания		
	Ethocel	агент	Сотношение (мас./мас.)	Масса (мг/таблетка)	Толщина (мкм)	Среднее	±S.D. (мин)	Растворен (n=5)
8	Ethocel 20	Avicel PH102	3:2	23,00	не измеряли	1 ч 45 мин	18	5
2	Ethocel 20	Avicel PH101	3:2	23,65	не измеряли	1 ч 54 мин	14	5
3a	Ethocel 20	Avicel PH105	3:2	16,01	60	2 ч 6 мин	23	5
3b	Ethocel 20	Avicel PH105	3:2	22,86	не измеряли	3 ч 31 мин	>60	4
4a	Ethocel 20	Avicel PH105	1:1	21,12	не измеряли	1 ч 41 мин	13	5
4b	Ethocel 20	Avicel PH105	1:1	24,50	94	2 ч 2 мин	15	5

Времена запаздывания высвобождения лекарственного средства и соответствующие композиции оболочки представлены в таблице 1.

Время запаздывания зависит от различных переменных. Одной из этих переменных является размер частиц. Как показано в таблице 1 частицы Avicel 105 с номинальным размером 20 микрон больше задерживают разрушение оболочки по сравнению с частицами Avicel 102 и Avicel 101 (сравните композицию 3b с композициями 2 и 8). Этот эффект может быть объяснен тем, что для частиц размером 20 микрон требуется больше времени на проникновение воды вследствие большего гидрофобного взаимодействия. Это приводит к более слабой капиллярности и, следовательно, снижению количества воды, которое поглощается за отведенное время. Это приводит к более низкой скорости транспорта воды во внутрь ядра и увеличивает время запаздывания. Небольшой размер частиц микрокристаллической целлюлозы также приводит к большему варьированию в результатах.

Время запаздывания также зависит от толщины оболочки, что определяется по массе таблетки (сравните композицию 3b с композицией 3a из таблицы 1). Более тонкая оболочка может

позволить жидкости легче проникать в ядро, приводя к укорачиванию времени запаздывания разрушения. Кроме того, более тонкая оболочка является менее жесткой и легче распадается, что также уменьшает время запаздывания.

Дополнительным параметром, который оказывает влияние на время запаздывания, является соотношение Ethocel20/Avicel. Соотношение 1:1 вместо 3:2 (сравните композиции (3b) и (4b) в таблице 1) приводит к увеличению транспорта воды из-за большего количества частиц, которые транспортируют воду внутрь. Это снижает как время запаздывания, так и наблюдаемое варьирование в результатах. Оболочки (2) с частицами Avicel размером 100 микрон и (4b) с частицами размером 20 микрон имеют примерно одинаковую массу и время запаздывания, но различное соотношение Ethocel/Avicel. Поэтому, изменение соотношения Ethocel/Avicel с 3:2 до 1:1 создает компенсацию увеличения во времени запаздывания благодаря более мелким частицам Avicel. Преимущество применения более мелких частиц состоит в том, что создающая покрытие суспензия обладает более хорошими реологическими свойствами, что в целом улучшает создание покрытия пленкой.

Поверхность оболочки с Ethocel/Avicel рассматривали при помощи растровой электронной микроскопии (SEM). Обнаружили присутствие множества пор как до, так и после разрушения (Фиг.2 А и В). Эти поры образуют каналы сквозь оболочку, непосредственно соединяя ядро с внешней средой, как показано в поперечном сечении оболочки (фигура 3 А). Вероятно, что эти поры могут транспортировать воду непосредственно в ядро, наряду с или вместо транспортировки посредством частиц Avicel.

Пример 2. Оболочки с Ethocel и лактозой

Следующая схема создания рН-независимого регулируемого во времени втекания воды в ядро включает первую оболочку с гидрофильными, водорастворимыми макрочастицами внутри гидрофобного слоя. Через определенное время запаздывания растворимый компонент будет растворен, оставляя поры, которые могут транспортировать воду в ядро. Это приводит к разрушению ядра, разрыву оболочки и высвобождению первого активного

ингредиента из системы доставки лекарственного средства. Умеренное втекание поэтому также зависит от скорости растворения лактозы, в дополнение к скорости диффузии среды через поры.

Лактозу выбрали потому, что она доступна с широким диапазоном размеров частиц, что может быть полезно в качестве переменной при составлении композиции. Лактоза является дисахаридом, который включает галактозу и глюкозу. Таблица 2 показывает различные композиции и соответствующие времена запаздывания.

Таблица 2

In vitro времена запаздывания для таблеток, покрытых оболочкой с Ethocel и лактозой

#	Композиция оболочки					Время запаздывания		
	Ethocel	агент	Сотношение (мас./мас.)	Масса (мг/таблетка)	Толщина (мкм)	Среднее (мин)	±S.D. (мин)	Растворен (n=5)
8a	Ethocel 20	Лактоза 450M	3:2	9,90		36	20	5
8b	Ethocel 20	Лактоза 450M	3:2	13,00		85	24	5
8c	Ethocel 20	Лактоза 450M	3:2	23,10		336	>60	2
9a	Ethocel 20	Лактоза 450M	1:1	15,50		47	4	5
9b	Ethocel 20	Лактоза 450M	1:1	18,50		85	13	5
9c	Ethocel 20	Лактоза 450M	1:1	21,20		82	14	5
9d	Ethocel 20	Лактоза 450M	1:1	26,20	115	>300	-	0
10a	Ethocel 45	Лактоза 450M	1:1	14,80		47	3	5
10b	Ethocel 45	Лактоза 450M	1:1	21,30		108	29	5
10c	Ethocel 45	Лактоза 450M	1:1	24,50		143	>60	4
11a	Ethocel 45	Лактоза 200M	1:1	17,90		114	12	5

11b	Ethocel 45	Лактоза 200М	1:1	21,6		>300	-	0
-----	---------------	-----------------	-----	------	--	------	---	---

Когда соотношение Ethocel/лактоза 450 меш изменяется с 3:2 до 1:1, общее количество пор, которые соединяют ядро со средой вне оболочки, увеличивается. Оболочки с соотношением 1:1 (Ethocel/лактоза) в противоположность соотношению 3:2, позволяют среде диффундировать внутрь к ядру быстрее, что заставляет оболочку разрываться раньше и, таким образом, снижает время запаздывания. Это показано в таблице 2 обозначением (8b) оболочки массой 13 мг; время запаздывания 85 минут (3:2) против (9a) оболочки массой 15 мг; время запаздывания 47 минут (1:1). Повышенное количество лактозы в оболочке приводит к меньшему варьированию между таблетками (сравните композиции (9) с композициями (8)).

Все оболочки Ethocel, содержащие лактозу, достигают предела массы, при которой оболочка не будет разрываться, например 8с, 9с, 10с и 11b. Шанс образования пор, которые соединяют внешнюю среду с ядром, становится меньше с утолщением оболочки. Если оболочка становится сильно толстой, шанс образования пор, которые соединяли бы внешнюю среду с ядром, становится слишком малым. Следовательно, не будет осуществляться транспорт воды к ядру, оставляя таблетку целой.

Растрово-электронные микрофотографии таблетки, покрытой оболочкой с Ethocel/лактозой, показывают, что сплошное покрытие едва содержит какие-либо поры (фигура 2 С), в то время как разрушенная оболочка обнаруживает образование множества пор (фигура 2 D). Кроме того, поперечный разрез оболочки (фигура 3 В) показывает, что цельное покрытие с Ethocel/лактозой едва содержит какие-либо поры, в отличие от оболочки с Ethocel/Avicel (Фигура 3 В и А соответственно).

Пример 3. Получение предпочтительных систем доставки лекарственного средства

Получение ядра

Материалы

- Кроскармеллоза, ViVaSol, JRS Pharma, Ph. Eur., серия

9907

- Безводный дикальцийфосфат, Budenheim, Фармакопеея США.
- Стеарат магния, Bufa, Ph. Eur, партия 04j22fs
- Pharmacel PH102, DMV-Fonterra, Veghel
- Цитрат силденафила

Все материалы, за исключением стеарата магния, смешивали в течение 15 минут с применением Turbula-мешалки при 90 оборотах в минуту. После добавления стеарата магния смесь дополнительно перемешивали в течение 2 минут.

Таблетки получали с применением оснащенного контрольно-измерительными датчиками эксцентрикового пресса (НОКО) с двояковогнутыми пресс-формой размером 9 мм. Сила уплотнения составляла 10 кН. Масса таблетки составляла приблизительно 300 мг.

Таблица 3

Композиции ядра:

	Силденафил 50 мг	Силденафил 25 мг
Pharmacel PH102	109 мг	126,5 мг
дикальцийфосфата безводный	109 мг	126,5 мг
Цитрат силденафила	70 мг	35 мг
Кроскармеллоза	12 мг	12 мг
стеарат магния	1,5 мг	1,5 мг
Общее количество	301,5 мг	301,5 мг
Сопротивление раздавливанию	~100 Н	100 Н
Продолжительность измельчения	~10 с	10 с

Оболочка ядра**Материалы**

- Ethocel 20, Dow Benelux, партия KI 19013T02
- PH Avicel 105, FMC, Ph. Eur, партия 50750C

Получение первого пленкообразующего раствора

- Раствор 50 мл, содержащий 3%-ую этилцеллюлозу (= 1,5 г этилцеллюлозы), получали в этаноле 96%. 1,5 г PH Avicel 105

добавляли к суспензии.

Первый пленкообразующий раствор распыляли при помощи сопла (0,7 мм внутренний диаметр) на партию таблеток внутри небольшого сосуда для распыления (стеклянный). Суспензию перемешивали в течение всего времени получения. Во время получения сосуд для распыления нагревали горячим воздухом, чтобы испарить растворитель. Получение оболочки заканчивали, когда на каждую таблетку было напылено приблизительно 25 мг этилцеллюлозы/Avicel.

Пример 4. Получение предпочтительных устройств для доставки двойного лекарственного средства

Материалы

- Тестостерон, Sigma
- ГПМЦ 5 сПз Ph. EurSigma-Aldrich, партия 12816TD
- гидроксипропил-бета циклодекстрин M.S.=0,8, Aldrich, Ph. Eur, партия 30638-089
- масло перечной мяты, Bufa, Ph. Eur, партия 09j16-B01
- Аспартам, Bufa, Ph. Eur, партия 02a17fr

Получение растворов

5% раствор ГПМЦ: 5 г ГПМЦ 5 сПз растворяли в 85 мл 96% этанола + 15 мл деминерализованной воды

5% HPBCD-раствор: 5 г HPBCD растворяли в 100 мл 96% этанола.

1% масло перечной мяты: 1 г масла перечной мяты растворяли в 100 мл 96% этанола

Второй пленкообразующий раствор

6,7 мл 5% раствора ГПМЦ	=0,335 г ГПМЦ 5 сПз
13,3 мл 5% раствора HPBcd	=0,665 г гидроксипропил- бета циклодекстрин
30 мл 1% раствора масла перечной мяты	=0,3 г масло перечной мяты
0,250 г аспартама	=0,250 г аспартама
0,125 г тестостерона	=0,125 г тестостерона
20 мл деминерализованной воды	
Суммарный объем: 70 мл	

Второй пленкообразующий раствор распыляли при помощи сопла

(с внутренним диаметром 0,7 мм) на партию таблеток, состоящих из ядер и первых оболочек, как показано в примере 3. Распыление осуществляли в небольшом сосуде для распыления (стеклянный). Сосуд нагревали горячим воздухом, чтобы испарить этанол. Создание оболочки прекращали тогда, когда напыление составляло 0,5 мг тестостерона/таблетку (общая масса 6,7 мг).

Таблица 4

Композиция второй оболочки устройств для доставки двойного лекарственного средства

	Силденафил 50/25 мг	Силденафил 50/25 мг
	Тестостерон 0,5 мг	Тестостерон 0,25 мг
ГПМЦ 5 сПз	1,34 мг	1,34 мг
Гидроксипропил В-циклодекстрин	2,66 мг	2,66 мг
Масло перечной мяты	1,2 мг	1,2 мг
Аспартам	1,0 мг	1,0 мг
Тестостерон	0,50 мг	0,25 мг
Итого вся оболочка	6,70 мг	6,45 мг

Таблица 5

Предпочтительные устройства для доставки двойного лекарственного средства

	Силденафил 50 мг	Силденафил 25 мг	Силденафил 50 мг	Силденафил 25 мг
	Тестостерон 0,5 мг	Тестостерон 0,5 мг	Тестостерон 0,25 мг	Тестостерон 0,25 мг
Pharmasel pH102	109 мг	126,5 мг	109 мг	126,5 мг
Дикальцийфосфат безводный	109 мг	126,5 мг	109 мг	126,5 мг
Цитрат силденафила	70 мг	35 мг	70 мг	35 мг
Кроскармеллоза	12 мг	12 мг	12 мг	12 мг
Стеарат магния	1,5 мг	1,5 мг	1,5 мг	1,5 мг
Итого ядро	301,5 мг	301,5 мг	301,5 мг	301,5 мг
Ethocel 20	12,5 мг	12,5 мг	12,5 мг	12,5 мг
PH Avicel 105	12,5 мг	12,5 мг	12,5 мг	12,5 мг
ГПМЦ 5 сПз	1,34 мг	1,34 мг	1,34 мг	1,34 мг

Гидроксипропил В-циклодекстрин	2,66 мг	2,66 мг	2,66 мг	2,66 мг
Масло перечной мяты	1,2 мг	1,2 мг	1,2 мг	1,2 мг
Аспартам	1,0 мг	1,0 мг	1,0 мг	1,0 мг
Тестостерон	0,50 мг	0,50 мг	0,25 мг	0,25 мг
Итого вторая оболочка	6,70 мг	6,70 мг	6,45 мг	6,45 мг
Общая сумма	333,2 мг	333,2 мг	333 мг	333 мг

Таблица 6

Предпочтительные устройства для доставки двойного
лекарственного средства

	Силденафил 50 мг	Силденафил 25 мг	Силденафил 50 мг	Силденафил 25 мг
	Тестостерон 0,5 мг	Тестостерон 0,5 мг	Тестостерон 0,25 мг	Тестостерон 0,25 мг
Pharmacel pH102	101,5 мг	119 мг	101,5 мг	119 мг
Дикальцийфосфат безводный	101,5 мг	119 мг	101,5 мг	119 мг
Цитрат силденафила	70 мг	35 мг	70 мг	35 мг
Кроскармеллоза	12 мг	12 мг	12 мг	12 мг
Стеарат магния	15 мг	15 мг	15 мг	15 мг
Итого ядро	300 мг	300 мг	300 мг	300 мг
Ethocel 20	12,5 мг	12,5 мг	12,5 мг	12,5 мг
PH Avicel 105	12,5 мг	12,5 мг	12,5 мг	12,5 мг
ГПМЦ 5 сПз	1,34 мг	1,34 мг	1,34 мг	1,34 мг
Гидроксипропил В-циклодекстрин	2,66 мг	2,66 мг	2,66 мг	2,66 мг
Масло перечной мяты	1,2 мг	1,2 мг	1,2 мг	1,2 мг
Аспартам	1,0 мг	1,0 мг	1,0 мг	1,0 мг
Тестостерон	0,50 мг	0,50 мг	0,25 мг	0,25 мг
Итого вторая оболочка	6,70 мг	6,70 мг	6,45 мг	6,45 мг
Общая сумма	331,7 мг	331,7 мг	331,7 мг	331,7 мг

Пример 5. Получение предпочтительного устройства для доставки двойного лекарственного средства

Цитрат силденафила, безводный дикальцийфосфат, микрокристаллическую целлюлозу и кроскармеллозу объединяли в

котейнере и смешивали. Смесь пропускали через сито с отверстиями размером 600 микрон в контейнер для смешивания. Смесь опрокидывали в течение 30 минут. Стеарат магния пропускали через сито с отверстиями размером 600 микрон и добавляли к смеси. Смесь смазывали посредством опрокидывания в течение максимум 10 минут. Затем смесь помещали в таблеточную машину, оборудованную 9-миллиметровыми двояковогнутыми перфораторами, и прессовали таблетки с массой 300 мг.

Этилцеллюлозу и микрокристаллическую целлюлозу диспергировали в этаноле и непокрытые оболочкой ядра таблеток загружали в перфорированный барабан обкладочной машины. Диспергированную этилцеллюлозу и микрокристаллическую целлюлозу распыляли на ядра, и растворитель удаляли при помощи высокой температуры. Таблетки постепенно охлаждали в обкладочной машине перед следующей стадией создания оболочки.

Гидроксипропил бета-циклодекстрин диспергировали в воде. Тестостерон диспергировали в этаноле. После добавления органической и водной фаз осуществляли перемешивание для того, чтобы тестостерон мог взаимодействовать с циклодекстрином. Добавляли аспартам, ментол и гидроксипропилметилцеллюлозу (гипромеллозу) и перемешивание продолжали. Получаемую суспензию распыляли на покрытые ядра таблеток, описанные выше в перфорированном барабане обкладочной машины. Растворитель удаляли путем нагревания воздухом.

Согласно этому способу, получали таблетки с различными временами разрушения оболочки путем варьирования в композиции для первого покрытия и массы первого покрытия, как показано на фигуре 4. Для этого ядра покрывали либо 60% Avicel и 40% этилцеллюлозой с массой 25,7, 29,0 и 31,2 мг, либо 67% Avicel и 33% этилцеллюлозой с массой 34,3, 40,9 и 45,3 мг.

Фигура 5 указывает на то, что для того, чтобы определить конечную точку при создании оболочки с тестостероном масса второго распыляемого раствора для покрытия является превосходным индикатором общего количества тестостерона, наносимого на таблетки. Однородность содержания тестостерона в трех партиях, как описано на фигуре 5, была вполне в пределах

требований Фармакопеи при относительных стандартных отклонениях 4,2, 2,8 и 3,1% для партий MOR202/66,/71 и/75, соответственно.

Пример 6

Контекст: тестостерон для сублингвального введения представляет собой лечение однократной дозой, часто применяемое в исследованиях относительно социального, когнитивного и полового поведения. Предполагается, что увеличение соотношения свободного к общему тестостерону (свободная фракция) косвенно, посредством геномных эффектов, отвечает за поведенческие эффекты после сублингвального введения тестостерона.

Цель: охарактеризовать фармакокинетику трех доз тестостерона для сублингвального введения у предменопаузальных женщин. Кроме того, исследовать порог насыщенности ГСПГ, влияющий на свободный уровень и свободную фракцию тестостерона.

Проект: Авторы проводили слепое, рандомизированное, перекрестное исследование с плацебо-контролем.

Место исследования: Это исследование проводили в научно-исследовательском отделении научной компании для исследования женской половой дисфункции.

Участники: 16 здоровых предменопаузальных женщин (средний возраст $27,3 \pm 5,3$ г.).

Вмешательства: Сублингвальное введение раствора тестостерона; 0,25, 0,50 и 0,75 мг.

Основной выходной измерительный параметр: фармакокинетика трех единичных доз для сублингвального введения раствора тестостерона; влияние уровней ГСПГ на свободный и общий уровни тестостерона.

Результаты: После сублингвального введения тестостерона уровни свободного сывороточного и общего тестостерона показывали пик при 15 минутах и достигали исходных уровней в пределах 150 минут. Площади под кривой и $C_{\max}$ свободного и общего тестостерона значительно отличались между тремя дозами ($P < 0,0001$) и увеличивались вне зависимости от дозы.

Доза-зависимое увеличение свободной фракции тестостерона обнаруживали у женщин с низкими уровнями ГСПГ, но не обнаруживали у женщин с высокими уровнями ГСПГ.

Заклучения: три дозы тестостерона для сублингвального введения быстро всасываются и метаболизируются у предменопаузальных женщин. Эти данные показывают влияние уровней ГСПГ на изменения тестостерона в плазме, вызываемые лечением.

Вступление

Результаты научного исследования указывают на то, что тестостерон играет роль в социальном поведении (Bos et al., 2010; Eisenegger et al., 2010), включая половое поведение (Шнек, 2004; Hull and Dominguez, 2007). Половое поведение зависит как от эндогенных уровней тестостерона, так и от экзогенным образом введенного тестостерона. Для экзогенного введения тестостерона различают два способа лечения: длительное лечение против лечения однократной дозой. Каждый способ лечения имеет свой собственный фармакокинетический профиль, который может сказываться на влиянии тестостерона на поведение. Длительное введение тестостерона применяют как вариант доставки в большинстве исследований, касающихся влияния тестостерона на женское половое поведение, включая гормональную заместительную терапию у женщин с наступившей менопаузой естественным или хирургическим путем (двусторонняя овариэктомия) (Sherwin, 2002; Shifren et al., 2000; Simon et al., 2005).

Совсем недавно, тем не менее, в нескольких исследованиях изучали эффекты однократного введения дозы тестостерона на женское половое поведение (Tuiten et al., 2000; Tuiten et al., 2002; van der Made et al., 2009). Tuiten et al. сообщал, что единственная доза тестостерона в 0,50 мг с сублингвальным введением значительно увеличивала вагинальный приток крови и случаи половой потребности и полового ощущения у предменопаузальных пациенток без половой неудовлетворенности (Tuiten et al., 2000). Эти эффекты проявлялись 3-4½ ч после появления пика тестостерона и приблизительно через 2½ ч после того, как уровень тестостерона возвращался к начальному уровню. Эта задержка в эффектах на поведение после сублингвального введения тестостерона встречалась в нескольких других исследованиях в отношении социального поведения и когнитивных

функций (Aleman et al., 2004; Bos et al., 2010; Eisenegger et al., 2010; Hermans et al., 2006; Hermans et al., 2007; Hermans et al., 2008; Postma et al., 2000; Schutter and van Honk, 2004; van Honk et al., 2001; van Honk et al., 2004; van Honk et al., 2005; van Honk and Schutter, 2007).

Существует всего несколько исследований, которые определяли фармакокинетический профиль тестостерона с сублингвальным введением. Salehian et al. (Salehian et al., 1995) сравнил фармакокинетические профили 2 доз тестостерона с сублингвальным введением (2,5 и 5,0 мг) с фармакокинетическим профилем сложного эфира тестостерона длительного действия, тестостерона энантата (ТЭ) (в масле, im. 200 мг), у гипогонадных мужчин. По сравнению с тестостероном для сублингвального введения, уровни общего и свободного тестостерона показывали пики несколько дней спустя у исследуемых пациентов-мужчин, которые получали ТЭ. При условии сублингвального введения повышение уровней свободного тестостерона проявлялось в пределах 1 ч после введения, в группе ТЭ это проявлялось спустя 7 дней после введения. Кроме того, показано, что уровни свободного тестостерона при введении ТЭ не увеличивались во время супрессии уровней связывающего половой гормон глобулина (ГСПГ) после введения до 7 дня. Супрессия уровней ГСПГ в группе ТЭ была значительно больше, чем в обеих группах с сублингвальным введением (Salehian et al., 1995).

Широко известно, что свободный тестостерон является биологически активным тестостероном (Mendel, 1989). Таким образом, ожидалось бы, что фармакодинамические эффекты (меры полового функционирования), будут увеличиваться намного позже в группе с введением ТЭ по сравнению с группой с сублингвальным введением. К сожалению, в исследовании Salehian et al. половую мотивацию после введения доз измеряли впервые только за неделю до первого посещения на 20 день, когда пик увеличения свободного тестостерона уже прошел в обеих группах. В частности, в исследовании авторов Tuiten and Van der Made et al. параметры полового возбуждения увеличились через 3½-4 ч

после пика циркулирующего тестостерона (Tuiten et al., 2000; van der Made et al., 2009) и через 2,5 часа после того, как уровни тестостерона возвращались к исходным значениям (Tuiten et al., 2000), указывая на то, что сублингвальное введение тестостерона оказывает фармакодинамическое действие через 4 ч. Van der Made et al. предложил гипотезу о пороге насыщения ГСПГ; т.е. когда доступные связывающие участки ГСПГ заняты тестостероном после однократного сублингвального введения достаточной дозы тестостерона, свободная фракция, т.е. уровень свободного тестостерона, таким образом, увеличивается, оказывая эффект на поведение (van der Made et al., 2009). Точный механизм, ответственный за такую задержку эффекта на поведение полностью не ясен, но возможно, что тестостерон проявляет свой эффект на поведение через андрогенные метаболиты, геномные механизмы (Bos et al., 2011) или комбинацию этих факторов.

Главная цель настоящего исследования состояла в том, чтобы установить всесторонний фармакокинетический профиль трех различных однократных доз тестостерона, вводимого сублингвально в виде раствора с циклодекстрином. Основными фармакокинетическими параметрами были уровни общего и свободного тестостерона. Вторичные параметры включали фармакокинетику 5 α -дигидротестостерона (ДГТ) и 3 α -андростандиол глюкуронида (3 α -диол-G). Дополнительно измеряли содержание сывороточного альбумина, 17 β -эстрадиола (E₂) и ГСПГ.

Кроме того, авторы сравнили данные настоящего исследования с таковыми фармакокинетического исследования авторов Tuiten et al. (Tuiten et al., 2000) относительно эффекта однократной дозы тестостерона с сублингвальным введением на уровни свободного и общего циркулирующего тестостерона. Кроме того, авторы стремились определить при каком уровне тестостерон сыворотки занимает доступные связывающие участки ГСПГ, и сывороточный свободный тестостерон увеличивается, т.е. постулированный пороговый механизм насыщаемости ГСПГ авторов van der Made et al. (van der Made et al., 2009).

Пациенты и способы

Пациенты в исследовании

Женщины, допущенные до участия в исследовании, имели возраст между 21 и 40 годами, были предменопаузальными и имели индекс массы тела (BMI) между 18 и 30 кг/м². Критерии исключения включали историю гормон-зависимого злокачественного развития опухоли, эндокринные заболевания, неврологические проблемы, психиатрические нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, гипертензию, патологические функции печени или почек. Женщин, принимавших лекарства, которые имеют отношение к метаболизму половых стероидов, или проходивших терапию тестостероном в течение 6 месяцев до начала исследования, также исключали.

Женщин привлекали и регистрировали из рефералов, газетных рекламных объявлений, интернета и внутренней базы данных лаборатории авторов. Чтобы определить соответствие требованиям для участия, проводили массовый медицинский осмотр участников за две недели до начала исследования. В дополнение к исследованию истории болезни все пациенты проходили физический осмотр, включая 12-канальную электрокардиограмму, стандартные биохимические и гематологические лабораторные анализы. Образцы крови для определения тестостерона, ГСПГ, ТТГ, Тироксина, ФСГ и эстрогена собирали в начале исследования. Тест мочи на наличие беременности делали всем способным к деторождению женщинам.

16 здоровых молодых женщин принимали участие после письменного информированного согласия и получали компенсацию расходов своего участия. Это исследование было одобрено местным комитетом по этике (Stichting Therapeutische Evaluatie Geneesmiddelen Medisch Ethische Toetsingscommissie, Алмере, Нидерланды) и выполнено в соответствии с ICH-GCP (Международная конференция по вопросам Гармонизации - Хорошая Клиническая Практика).

Проект исследования

Это слепое, рандомизированное перекрестное исследование с плацебо-контролем проходило в одном центре на трех дозах раствора тестостерона, содержащих циклодекстрин, вводимых

сублингвально. Этот раствор состоит из природного немодифицированного тестостерона, образующего растворимое комплексное соединение посредством углеводного кольца циклодекстрина. Благодаря повышенной растворимости всасывание тестостерона через слизистую оболочку рта ускоряется, таким образом, позволяя избежать печеночного эффекта первого прохождения (Brewster et al., 1988; Salehian et al., 1995; Stuenkel et al., 1991; Zhang et al., 2002).

Все 16 пациенток получали по одному разу исследуемую дозу лекарственного средства в случайном порядке. Фаза выведения между введениями лекарственного средства составляла, по меньшей мере, 48 ч. У пациентов последовательно отбирали серию образцов крови через внутривенный катетер. Фармакокинетические параметры наблюдали в исходном состоянии и (на 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 230 минут) после введения дозы.

Измерения количеств общего тестостерона, свободного тестостерона и ДГТ осуществляли при каждом заборе крови; Е₂ при -5, 60 и 230 минутах; 3 α -диол-Г при -5, 60, 120 и 230 минутах; ГСПГ и альбумин определяли перед дозированием и на 230 минуте. В образцах крови с введением плацебо измерения проводили только при -5, 10, 60 и 230 минутах.

Показатели жизненно важных функций измеряли с равномерным интервалом, и электрокардиограмму снимали до введения дозы и в конце экспериментального дня. В каждый экспериментальный день пациентов попросили приходить на прием в голодном состоянии, и они получали строгую диету (обезжиренные продукты, без кофеина) в течение экспериментального дня, чтобы минимизировать влияние фармакокинетических параметров. Тесты на наркотики, алкоголь и беременность проводили перед экспериментальными сессиями.

Лечение и дозирование

Тестостерон и плацебо вводили сублингвально в 4 отдельных экспериментальных фазах в одной из доз 0,25, 0,50, 0,75 мг и плацебо в виде раствора при помощи микропипетки (Gilson Pipetman P1000) из раствора с концентрацией 1 мг/мл. 0,25 мг, 0,50 мг и 0,75 мг тестостерона представляли собой различные объемы раствора с концентрацией 1 мг/мл. Плацебо-раствор

вводили в объеме 0,50 мл.

Различные дозы получал информированный исследователь, а вводил неинформированный исследователь. Неинформированный исследователь вводил раствор в рот пациентов под язык, пациентов инструктировали сохранять раствор под языком в течение 1 минуты, слегка пошевеливая языком, чтобы улучшить всасывание. Через 1 минуту неинформированный исследователь инструктировал пациента проглотить раствор.

Гормональные анализы

Анализом, примененным для определения общего тестостерона, свободного тестостерона (после ультрафильтрации) и ДГТ, была высокочувствительная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектором (LC/MSMS) (API 4000, AB Sciex). Способ валидировали по нижнему пределу количественного анализа (НПКО) 0,02 нг/мл для тестостерона и ДГТ и 0,001 нг/мл для свободного тестостерона. Анализ LC/MSMS является надежным способом анализа свободного тестостерона и преодолевает известные ограничения прямых иммунологических анализов для измерения количеств тестостерона в более низком диапазоне (Labrie et al., 2006; Miller et al., 2004).

E₂ анализировали при помощи иммунологической хемилюминесценции (Siemens), НПКО составлял 0,25 пмоль/л. 3 α -диол-G измеряли при помощи ELISA (BioVendor), НПКО составлял 0,25 нг/мл. ГСПГ измеряли при помощи электрохемилюминесценции (ECLIA, Roche). Количество альбумина измеряли при помощи анализа Roche Bromocresol Green (BCG) (Roche).

Статистический анализ

Фармакокинетические параметры анализировали с применением программного обеспечения WinNonlin (версия 5.1). Фармакокинетические параметры, включая область под кривой от t=0 до t=230 минут (AUC₀₋₂₃₀), максимальную концентрацию (C_{max}) и время достижения максимальной концентрации (t_{max}), вычисляли на основе исходных и скорректированных базовой линией индивидуальных кривых зависимости концентрации от времени. Площади под фармакокинетической кривой оценивали при помощи линейного метода трапеций. Индивидуальные фармакокинетические

параметры AUC_{0-230} и C_{max} и соответствующие параметры, нормированные по дозе, $\log$ -трансформировали и анализировали при помощи смешанного анализа максимального правдоподобия (PROC MIXED в SAS версии 9.1), включая пациента как случайный фактор и лекарственное средство как фиксированный фактор действия. Для сравнения различных доз делали различия по средним величинам, полученным методом наименьших квадратов. T_{max} анализировали при помощи критерия суммы рангов Уилкоксона. Он основан на запланированном времени, соответствующем фактическому t_{max} , чтобы предотвратить системную ошибку в результатах анализа из-за различия во времени забора проб.

Базовые уровни общего и свободного тестостерона, ДГТ, E_2 , 3α -диол-G, ГСПГ и альбумина вычисляли путем взятия среднего значения уровней предозирования для плацебо, 0,25, 0,50 и 0,75 мг.

Общий анализ свободной фракции (уровни свободного тестостерона, деленные на уровни общего тестостерона в каждый момент времени) делали для 3 лекарственных средств (0,25 мг против 0,50 мг против 0,75 мг) $\times$ 6 раз ($t=4, 6, 8, 10, 20, 30$ мин) посредством ANOVA с повторными измерениями, с лекарственным средством и временем в качестве межпациентных факторов.

Чтобы удовлетворить предположению о нормальности распределения, значения ГСПГ базовой линии $\log$ -трансформировали и вычисляли коэффициенты корреляции Пирсона для дальнейшего исследования взаимосвязей между уровнями ГСПГ, общим тестостероном, свободным тестостероном и фракцией свободного тестостерона в процентах.

Затем, авторы разделяли пациентов на две подгруппы на основе их базовых уровней ГСПГ (среднее значение из плацебо, 0,25, 0,50, 0,75 мг уровней до введения дозы). Это подразделение основывалось на медианном разделении базовых уровней ГСПГ. Одна группа ($N=8$) с низкими уровнями ГСПГ (≤ 63 нмоль/л) и другая группа ($N=8$) с относительно высокими уровнями ГСПГ (> 63 нмоль/л). Независимый t -тест образцов применяли для оценки уровня свободного тестостерона с ГСПГ в качестве

группирующей переменной (низкий против высокого уровня ГСПГ) для каждого измерения после введения дозы.

Свободную фракцию зависимой переменной анализировали для 3 доз лекарственного средства (0,25 мг против 0,50 мг против 0,75 мг) × 6 раз ($t=4, 6, 8, 10, 20, 30$ мин) × 2 группы (ГСПГ низкий уровень против ГСПГ высокий уровень) при помощи ANOVA с повторными измерениями, с лекарственным средством и временем в качестве межпациентных факторов и группой в качестве пациентного фактора. Чтобы проанализировать эффекты межпациентных факторов в пределах каждой группы отдельно, для каждой ГСПГ группы для каждого измерения после введения дозы, между тремя дозами применяли парный t -тест. Для всех анализов ANOVA сферичность соблюдалась. Для всех анализов (двусторонние) p -величины менее 0,05 считали статистически значимыми. Для всех статистических анализов применяли SPSS 16.0.

Результаты

Базовые характеристики и уровни гормонов 16 участников исследования приведены в таблице 8. Один пациент был исключен из исследования дозы 0,50 мг из-за неправильного введения раствора тестостерона.

Основные фармакокинетические результаты

Фармакокинетические параметры общего и свободного тестостерона суммированы в таблицах 9 и 10.

Общий тестостерон

Три дозы (0,25, 0,50, 0,75 мг) приводили к максимальным уровням общего тестостерона 3,79, 5,31 и 6,73 нг/мл, соответственно, в среднем в момент времени 15,6, 15,1 и 14,3 минуты (фигура 6).

Стах общего тестостерона достоверно отличалась ($P<0,0001$) между тремя дозами. Авторы не нашли статистически значимых различий в $T_{\max}$ общего тестостерона между этими тремя дозировками. Площади под фармакокинетической кривой общего тестостерона также статистически значимо различались между тремя дозами ($P<0,0001$) и показывали доза-зависимое увеличение. Расчетный период полувыведения общего тестостерона показал значимое различие между дозами 0,75 мг и 0,50 мг ($P=0,125$).

Свободный тестостерон

Пиковые уровни свободного тестостерона при этих трех дозировках составляли 0,021, 0,032 и 0,043 нг/мл в среднем в моменты времени 15,6, 14,4 и 12,8 мин, соответственно (фигура 7). Между тремя дозами в отношении C_{max} свободного тестостерона ($P < 0,0001$) имелись статистически значимые различия. Между тремя дозами в отношении T_{max} свободного тестостерона не было никаких статистически значимых различий. Площади под фармакокинетической кривой свободного тестостерона статистически значимо различались между тремя дозами и доза-зависимо увеличивались. Достоверность различия между площадями под фармакокинетической кривой свободного тестостерона для доз 0,25 мг по сравнению с 0,50 мг и 0,25 мг по сравнению с 0,75 мг имела значения $P < 0,0001$, в то время как различия между 0,50 и 0,75 мг были значимы с $P < 0,01$. Не было никаких статистически значимых различий между тремя дозами для расчетного периода полувыведения свободного тестостерона.

Для всех доз базовые уровни общего и свободного тестостерона достигались к 150 мин.

Биодоступность

Чтобы определить абсолютное процентное содержание тестостерона при сублингвальном введении дозы, который всасывается в большой круг кровообращения, фракцию всасываемого тестостерона необходимо вычислять по формуле, также примененной для вычисления площади под фармакокинетической кривой после внутривенного введения дозы. Поскольку авторы не имели внутривенного стандарта, авторы взяли дозу 0,25 мг в качестве контрольного значения. Таким образом, биодоступность 0,25 мг была взята за 100%, а для 0,50 и 0,75 мг ее вычислили равной 69% (или 0,34 мг) и 58% (или 0,43 мг), соответственно. Биодоступность тестостерона при сублингвальном введении снижается с увеличением дозы.

Свободная фракция

Наши исследования показали статистически значимый эффект дозы лекарственного средства на фракцию свободного тестостерона (т.е. отношение свободного к общему тестостерону) в измерениях

в течение промежутка времени от $t=4$ до $t=30$ мин ($P=0,002$). Авторы также обнаружили статистически значимые различия для $C_{\max}$ в течение промежутка времени от $t=4$ до $t=30$ мин между дозами 0,25 мг и 0,50 мг ($P=0,003$) и между дозами 0,75 мг и на 0,25 мг ($P=0,010$), но не обнаружили таковой между дозами 0,50 и 0,75 мг ($P=0,381$) (фигура 8).

Как указано выше, авторы ожидали обнаружить зависимость между циркулирующим ГСПГ и увеличением уровней свободного и фракции свободного тестостерона, обусловленным различными дозировками тестостерона с сублингвальным введением. Кроме того, экспериментальные действия авторов не привели к статистически значимым различиям в уровнях ГСПГ и альбумина между испытательными днями и в испытательные дни (данные не показаны).

В исследуемой популяции авторы обнаружили большое варьирование в уровнях циркулирующего ГСПГ между пациентами. Базовые уровни ГСПГ (log-трансформированные) коррелировали с уровнями общего тестостерона ($t=20$ мин): $r=0,732$, $p<0,0002$; $r=0,930$, $p<0,001$ и $r=0,894$, $p<0,001$ для доз 0,25 мг, 0,50 мг и 0,75 мг, соответственно. Базовые уровни ГСПГ (log-трансформированные) обратно пропорционально коррелировали с уровнями свободного тестостерона ($t=20$ мин): $r=-0,702$, $p<0,003$; $r=-0,849$, $p<0,001$ и $r=-0,798$, $p<0,001$ для доз 0,25 мг, 0,50 мг и 0,75 мг, соответственно. Для уровней фракции свободного тестостерона и уровней ГСПГ авторы наблюдали более сильные корреляции; $r=-0,947$, $p<0,001$; $r=-0,938$, $p<0,001$ и $r=-0,944$, $p<0,001$ для доз 0,25 мг, 0,50 мг и 0,75 мг, соответственно в момент времени $t=20$.

Из-за этого большого варьирования между пациентами авторы подразделили пациентов на две группы на основе медианного разделения базовых уровней ГСПГ. Группа с низким уровнем ГСПГ имела в среднем базовый уровень ГСПГ 44 нмоль/л (± 11), в то время как группа с высоким уровнем ГСПГ имела в среднем уровень 183 нмоль/л (± 141).

Общий тестостерон

У пациентов с низким уровнем ГСПГ три дозы приводили к

максимальным уровням общего тестостерона 3,18, 3,93 и 4,73 нг/мл, соответственно, в момент времени 20 мин после введения дозы. У пациентов с высоким уровнем ГСПГ максимальные уровни общего тестостерона составляли 5,00, 7,08 и 9,04 нг/мл после сублингвального введения трех доз тестостерона. Между группами уровни общего тестостерона статистически различались для доз 0,25 и 0,50 мг в промежутке времени от $t=10$ до $t=30$ мин, и для дозы 0,75 мг в промежутке времени от 6 до 30 мин после введения дозы.

Свободный тестостерон

У пациентов с низким уровнем ГСПГ три дозы приводили к максимальным уровням свободного тестостерона 0,026, 0,039 и 0,048 нг/мл, соответственно, на 20 мин после введения дозы. У пациентов с высоким уровнем ГСПГ максимальные уровни свободного тестостерона составляли 0,018, 0,026 и 0,034 нг/мл после введения трех доз тестостерона сублингвально. Между группами все различия были статистически значимыми, за исключением уровней свободного тестостерона при дозе 0,25 мг на 4 и 20 мин после введения дозы и при дозе 0,75 мг на 4 и 10 мин после введения дозы.

Исследования авторов показали, что группа с низким уровнем ГСПГ имела, в целом, значимо более высокие уровни фракции свободного тестостерона по сравнению с группой с высоким уровнем ГСПГ ($P=0,007$). Исследования показали статистически значимый эффект группа $\times$ лекарственное средство для различий между дозами 0,25 мг и 0,75 мг ($P=0,012$) и между дозами 0,25 мг и 0,50 мг ($P=0,031$) (см. фигура 9). Как показано на фигуре 9, статистически значимые различия между различными дозами тестостерона с сублингвальным введением обнаружили в группе с низким уровнем ГСПГ.

Вторичные фармакокинетические результаты

Пиковые уровни ДГТ 0,285, 0,404 и 0,465 нг/мл достигались в среднем на 27,5, 28,0 и 27,5 мин, соответственно (Таблица 10).

Максимальные различия между тремя дозами не были достоверными. Различия между $C_{\max}$ для дозы 0,25 мг против 0,50

мг и 0,25 мг против 0,75 мг были достоверными ($P < 0,0001$), и различия между $C_{\max}$ для доз 0,50 мг и 0,75 мг было статистически значимыми ($P = 0,0310$). Среднее время удержания трех доз с сублингвальным введением не различалось. Площади под фармакокинетической кривой статистически значимо различались между тремя дозами и доза-зависимо увеличивались.

Различия между площадями под фармакокинетической кривой для дозы 0,25 мг против 0,50 мг и 0,25 мг против 0,75 мг были статистически значимыми ($P < 0,0001$), в то время как различие между дозами 0,50 и 0,75 мг было значимым при $P = 0,0208$. Между этими тремя дозами не было статистически значимых различий в отношении расчетного периода полувыведения ДГТ. Для всех доз возвращение к базовым уровням ДГТ происходило в пределах 180 мин (фигура 10).

Увеличение доз тестостерона с сублингвальным введением, по-видимому, не влияет на концентрации 3α -диол-Г, как измерено в моменты времени $t = 0$, $t = 60$, $t = 120$ и $t = 230$. $C_{\max}$ и различия в AUC статистически значимо не различались между тремя дозами. Уровни E_2 не изменялись между тремя дозами тестостерона с сублингвальным введением и значимо не увеличивались по сравнению с базовыми уровнями в моменты времени $t = 60$ и $t = 230$ минут (данные не показаны).

Эти три дозы тестостерона при сублингвальном введении хорошо переносились.

Обсуждение

Результаты авторов демонстрируют, что за сублингвальным введением каждой из трех доз тестостерона следует быстрое и резкое увеличение уровней общего и свободного тестостерона; при этом пиковые уровни достигаются на 15 мин. Уровни общего и свободного тестостерона в сыворотке быстро снижаются с достижением базовых уровней за 2,5 ч, что находится в соответствии с предыдущим исследованием авторов (Davison et al., 2005; Tuiten et al., 2000), и с опубликованным фармакокинетическим профилем после ингаляции тестостерона (Davison et al., 2005).

$C_{\max}$ общего тестостерона после сублингвального введения

0,50 мг тестостерона соотносилась с $C_{\max}$, опубликованной авторами Tuiten et al. (Tuiten et al., 2000). Кроме того, время для достижения $C_{\max}$ общего тестостерона в этом исследовании оказалось согласованным с данными авторов Tuiten et al. и исследованием Salehian et al., которые вводили сублингвально 5,0 мг и 2,5 мг тестостерона (Salehian et al., 1995).

Уровни ДГТ показали достоверное доза-зависимое увеличение, пиковые уровни достигались в пределах 30 мин, и уровни возвращались к базовым уровням в пределах 3 ч. ДГТ метаболизируется в 3 α -диол-Г, таким образом, ожидалось повышение уровней 3 α -диол-Г после сублингвального введения тестостерона. Однако, никакого доза-зависимого эффекта тестостерона с сублингвальным введением на концентрацию 3 α -диол-Г не обнаружили.

Согласно гипотезе о пороговой насыщенности ГСПГ авторов van der Made et al. (van der Made et al., 2009), повышенное поступление тестостерона в тело человека будет приводить к занятию ими связывающих участков ГСПГ. Когда большинство связывающих участков будет занято, свободный (ГСПГ-несвязанный) тестостерон, и следовательно, свободная фракция тестостерона будут увеличиваться и, таким образом, стимулировать, вероятно, посредством геномных механизмов (Bos et al., 2011), эффекты на поведение человека приблизительно через 4 ч.

Результаты этого исследования показали, что уровни свободного и общего тестостерона достоверно доза-зависимо увеличиваются, что отражается в увеличении свободной фракции тестостерона. Однако, различие в количестве свободной фракции тестостерона между дозами 0,50 и 0,75 мг не было статистически значимым. Интересно, что в окрестности $T_{\max}$ для свободного и общего тестостерона, у шести женщин уровни свободной фракции тестостерона были ниже при дозе 0,75 мг по сравнению с дозой 0,50 мг. Не ясно, является ли это результатом варьирования во всасывании лекарственного средства или большого варьирования в уровнях ГСПГ между пациентами, которые могли повлиять на результаты. Кроме того, также возможно, что количество пациентов, вероятно, было слишком малым для того, чтобы

обнаружить значимое увеличение в уровнях свободной фракции между этими двумя дозами.

Тестостерон обладает высокой степенью сродства к ГСПГ и медленно диссоциирует из ГСПГ. Свободный тестостерон быстро метаболизируется ($T_{1/2}$ 10 мин), что демонстрирует важность связывания посредством ГСПГ и способности к диссоциации, указывая на то, что ГСПГ является главным определяющим фактором равновесного содержания свободной фракции. Фигура 4 показывает уровни свободной фракции для пациентов с низкими и высокими уровнями ГСПГ. В группе с низким уровнем ГСПГ авторы наблюдали увеличение уровней свободной фракции тестостерона, вызванное увеличением дозы вводимого сублингвально тестостерона, в то время как этот паттерн не обнаруживали у женщинах с высоким уровнем ГСПГ. Эти результаты подтверждают гипотезу авторов van der Made et al. (van der Made et al., 2009), а именно: поглощение тестостерона связано с ГСПГ, который обладает ограниченной емкостью связывания и только тогда, когда эта емкость связывания насыщена, количества свободного тестостерона и свободной фракции увеличиваются.

Согласно van der Made, увеличение свободной фракции может быть ответственно за эффекты на поведение человека, наблюдаемые спустя 3,5–4 ч. Однако, в этом исследовании авторы измеряли уровни свободного тестостерона напрямую (при помощи LC/MSMS), и авторы обнаружили, что они доза-зависимо увеличиваются в обеих ГСПГ группах, в отличие от свободной фракции, которая не обнаружила доза-зависимого увеличения. Поэтому авторы предлагают корректировку к гипотезе порогового насыщения ГСПГ, постулированной авторами van der Made et al. (van der Made et al., 2009); подтверждено, что уровни ГСПГ влияют на процентное содержание свободной фракции тестостерона (и максимальную концентрацию свободного тестостерона), однако, увеличение уровней свободного тестостерона, кажется, относительно менее зависимым от уровней циркулирующего ГСПГ после сублингвального введения применяемых доз тестостерона. Дополнительные исследования необходимы для изучения того, являются ли уровни свободного тестостерона или уровни свободной фракции

ответственными за наблюдаемые эффекты на поведение человека, как описано авторами van der Made et al.

Данные по биодоступности показывают, что сублингвальное всасывание тестостерона снижается с увеличением дозы и составляет 69% и 58% для доз 0,50 и 0,75, соответственно, когда дозу 0,25 мг применяют в качестве контроля (100%). Эти данные указывают на ограничение общей суммы всасываемого тестостерона. Объемы раствора сублингвально вводимого тестостерона при более высоких дозах были больше по сравнению с более низкими дозами. Это увеличение объема, возможно, могло повлиять на всасывание через ограниченную площадь поверхности во рту.

В этом исследовании авторы не принимали во внимание циклическое и суточное варьирование в количестве тестостерона. Известно, что уровни тестостерона являются наиболее высокими во время овуляторной и середины лютеиновой фаз менструального цикла и наиболее низкими во время ранней фолликулярной фазы и поздней лютеиновой фазы (Judd и Yen, 1973; Rothman et al., 2011; Salonia et al., 2008). В этом исследовании забор образцов крови осуществляли независимо от фазы менструального цикла. Однако, почти 60% женщин в этом исследовании применяли некоторые формы гормональных противозачаточных средств (комбинированная противозачаточная таблетка для перорального введения, комбинировано-противозачаточное влагалищное кольцо), которые, как известно, подавляют овуляцию (Bancroft et al., 1991; Mulders и Dieben, 2001). Кроме того, авторы предполагали, что применяемые в настоящем исследовании дозы значительно превышают естественное относительно небольшое циклическое и суточное варьирование в количестве тестостерона. Кроме того, в недавнем исследовании авторов Braunstein et al. было показано, что уровни ГСПГ у 161 женщины оставались относительно устойчивыми в течение менструального цикла. Они нашли относительно небольшое увеличение уровней тестостерона в середине цикла по сравнению с общей вариабельностью, и предложили, что описанные контрольные диапазоны могут быть применены независимо от дня менструального цикла (Braunstein et al., 2011). Итак, поэтому, маловероятно, что доза-зависимое

увеличение уровней общего и свободного тестостерона является систематической ошибкой из-за циклического и суточного варьирования в количестве тестостерона.

Наряду с сублингвальным путем введения тестостерона также могут быть исследованы другие пути введения. Однако для желаемого немедленного всасывания и быстрого возвращения тестостерона к базовым уровням внутримышечный и трансдермальный пути не подходят, поскольку оба приводят к постепенному системному всасыванию и длительному поддержанию повышенных уровней в плазме после введения лекарственного средства этими путями. Пероральное введение невозможно вообще, поскольку из-за очень большого эффекта первого прохождения несколько немодифицированного тестостерона не достигнет большого круга кровообращения. В качестве альтернативных путей введения с очень быстрым всасыванием и быстрым возвращением к базовым уровням тестостерона наряду с сублингвальным введением, возможно, могут быть применены пульмональная и назальная доставка, для которых в таком случае должны быть разработаны подходящие и удобные дозировочные формы.

В заключение три дозы тестостерона быстро всасываются при сублингвальном пути введения и быстро метаболизируются без длительного устойчивого повышения уровней ДГТ и E_2 . Эти данные указывают на то, что существует порог ГСПГ, который влияет на увеличение уровней свободной фракции.

Ссылки

1. Aleman, A., Bronk, E., Kessels, R.P., Koppeschaar, H.P., van Honk, J., 2004. A single administration of testosterone improves visuospatial ability in young women. *Psychoneuroendocrinology*. 29, 612-7.
2. Auger, A.P., 2004. Steroid receptor control of reproductive behavior. *Hormones and behavior*. 45, 168-72.
3. Bancroft, J., Sherwin, B.B., Alexander, G.M., Davidson, D.W., Walker, A., 1991. Oral contraceptives, androgens, and the sexuality of young women: II. The role of androgens. *Archives of sexual behavior*. 20, 121-35.
4. Bos, P. A., Terburg, D., van Honk, J., 2010.

Testosterone decreases trust in socially naive humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 107, 9991-5.

5. Bos, P.A., Panksepp, J., Bluthé, R.M., Honk, J. V., 2011. Acute effects of steroid hormones and neuropeptides on human social-emotional behavior: A review of single administration studies. *Front. Neuroendocrinol.*

6. Braunstein, G.D., Reitz, R.E., Buch, A., Schnell, D., Caulfield, M.P., 2011. Testosterone Reference Ranges in Normally Cycling Healthy Premenopausal Women. *J. Sex. Med.*

7. Brewster, M.E., Estes, K.S., Loftsson, T., Perchalski, R., Derendorf, H., Mullersman, G., Bodor, N., 1988. Improved delivery through biological membranes. XXXL: Solubilization and stabilization of an estradiol chemical delivery system by modified beta-cyclodextrins. *Journal of pharmaceutical sciences*. 77, 981-5.

8. Davison, S., Thipphawong, J., Blanchard, J., Liu, K., Morishige, R., Gonda, L, Okikawa, J., Adams, J., Evans, A, Otulana, B., Davis, S., 2005. Pharmacokinetics and acute safety of inhaled testosterone in postmenopausal women. *Journal of clinical pharmacology*. 45, 177-84.

9. Eisenegger, C, Naef, M., Snozzi, R., Heinrichs, M., Fehr, E., 2010. Prejudice and truth about the effect of testosterone on human bargaining behaviour. *Nature*. 463, 356-9.

10. Hermans, E.J., Putman, P., van Honk, J., 2006. Testosterone administration reduces empathetic behavior: a facial mimicry study. *Psychoneuroendocrinology*. 31, 859-66.

11. Hermans, E.J., Ramsey, N.F., van Honk, J., 2008. Exogenous testosterone enhances responsiveness to social threat in the neural circuitry of social aggression in humans. *Biological psychiatry*. 63, 263-70.

12. Hermans, E.J., Putman, P., Baas, J.M., Geeks, N.M., Kenemans, J.L., van Honk, J., 2007. Exogenous testosterone attenuates the integrated central stress response in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology*. 32, 1052-61.

13. Hull, E.M., Dominguez, J.M., 2007. Sexual behavior in

male rodents. *Hormones and behavior*. 52, 45-55.

14. Judd, H.L., Yen, S.S.C., 1973. Serum Androstenedione and Testosterone Levels During Menstrual-Cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36, 475-481.

15. Labrie, F., Belanger, A., Belanger, P., Berube, R., Martel, C., Cusan, L., Gomez, J., Candas, B., Castiel, I., Chaussade, V., Deloche, C., Leclaire, J., 2006. Androgen glucuronides, instead of testosterone, as the new markers of androgenic activity in women. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 99, 182-8.

16. Mendel, CM., 1989. The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. *Endocr. Rev.* 10, 232-274.

17. Miller, K.K., Rosner, W., Lee, H., Hier, J., Sesmilo, G., Schoenfeld, D., Neubauer, G., Klibanski, A., 2004. Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 89, 525-33.

18. Mulders, T.M.T., Dieben, T.O.M., 2001. Use of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing for ovulation inhibition. *Fertil. Steril.* 75, 865-870.

19. Postma, A., Meyer, G., Tuiten, A., van Honk, J., Kessels, R.P., Thijssen, J., 2000. Effects of testosterone administration on selective aspects of object-location memory in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology*. 25, 563-75.

20. Rothman, M.S., Carlson, N.E., Xu, M., Wang, C., Swerdloff, R., Lee, P., Goh, V.H., Ridgway, E.C., Wierman, M.E., 2011. Reexamination of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol and estrone levels across the menstrual cycle and in postmenopausal women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Steroids*. 76, 177-82.

21. Salehian, B., Wang, C., Alexander, G., Davidson, T., McDonald, V., Berman, N., Dudley, R.E., Ziel, F., Swerdloff, R.S., 1995. Pharmacokinetics, bioefficacy, and safety of sublingual testosterone cyclodextrin in hypogonadal men: comparison to testosterone enanthate--a clinical research

center study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 80, 3567-75.

22. Salonia, A., Pontillo, M., Nappi, R.E., Zanni, G., Fabbri, F., Scavini, M., Daverio, R., Gallina, A., Rigatti, P., Bosi, E., Bonini, P.A., Montorsi, F., 2008. Menstrual cycle-related changes in circulating androgens in healthy women with self-reported normal sexual function. The journal of sexual medicine. 5, 854-63.

23. Schutter, D.J., van Honk, J., 2004. Decoupling of midfrontal delta-beta oscillations after testosterone administration. Int J Psychophysiol. 53, 71-3.

24. Sherwin, B.B., 2002. Randomized clinical trials of combined estrogen-androgen preparations: effects on sexual functioning. Fertil. Steril. 77, S49-S54.

25. Shifren, J.L., Braunstein, G.D., Simon, J.A., Casson, P.R., Buster, J.E., Redmond, G.P., Burki, R.E., Ginsburg, E.S., Rosen, R.C., Leiblum, S.R., Caramelli, K.E., Mazer, N.A., Jones, K.P., Daugherty, C.A., 2000. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. N. Engl. J. Med. 343, 682-688.

26. Simon, J., Braunstein, G., Nachtigall, L., Utian, W., Katz, M., Miller, S., Waldbaum, A., Bouchard, C, Derzko, C, Buch, A., Rodenberg, C, Lucas, J., Davis, S., 2005. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. J. Clin. Endocrinol. Metab. 90, 5226-5233.

27. Stuenkel, C.A., Dudley, R.E., Yen, S.S., 1991. Sublingual administration of testosterone-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin inclusion complex simulates episodic androgen release in hypogonadal men. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 72, 1054-9.

28. Tuiten, A., Van Honk, J., Koppeschaar, H., Bernaards, C, Thijssen, J., Verbaten, R., 2000. Time course of effects of testosterone administration on sexual arousal in women. Arch Gen Psychiatry. 57, 149-53; discussion 155-6.

29. Tuiten, A., van Honk, J., Verbaten, R., Laan, E.,

Everaerd, W., Stam, H., 2002. Can sublingual testosterone increase subjective and physiological measures of laboratory-induced sexual arousal? *Archives of general psychiatry*. 59, 465-6.

30. van der Made, F., Bloemers, J., Yassem, W.E., Kleiverda, G., Everaerd, W., van Ham, D., Olivier, B., Koppeschaar, H., Tuiten, A., 2009. The influence of testosterone combined with a PDE5-inhibitor on cognitive, affective, and physiological sexual functioning in women suffering from sexual dysfunction. *The journal of sexual medicine*. 6, 777-90.

31. van Honk, J., Schutter, D.J., 2007. Testosterone reduces conscious detection of signals serving social correction: implications for antisocial behavior. *Psychol Sci*. 18, 663-7.

32. van Honk, J., Peper, J.S., Schutter, D. J., 2005. Testosterone reduces unconscious fear but not consciously experienced anxiety: implications for the disorders of fear and anxiety. *Biological psychiatry*. 58, 218-25.

33. van Honk, J., Schutter, D.J., Hermans, E.J., Putman, P., Tuiten, A., Koppeschaar, H., 2004. Testosterone shifts the balance between sensitivity for punishment and reward in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology*. 29, 937-43.

34. van Honk, J., Tuiten, A., Hermans, E., Putman, P., Koppeschaar, H., Thijssen, J., Verbaten, R., van Doornen, L., 2001. A single administration of testosterone induces cardiac accelerative responses to angry faces in healthy young women. *Behavioral neuroscience*. 115, 238-42.

35. Zhang, H., Zhang, J., Streisand, J.B., 2002. Oral mucosal drug delivery: clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. *Clinical pharmacokinetics*. 41, 661-80.

Таблица 7

		Функция		Масса в мг
<u>Внутреннее ядро из силденафила с покрытием</u>				
Цитрат силденафила		Активный	DMF	70,24
Безводный двукальция фосфат		Наполнитель	USP	102,88
Микrokристаллическая целлюлоза (Avicel PH200)		Наполнитель	USP/NF	102,88
Натриевая кроскармеллоза		Дезинтегратор	USP/NF	12,00
Стеарат магния		Любрикант	USP/NF	12,00
Этицеллюлоза 20 сПз ^б		Барьерное покрытие	USP/NF	14,00
Микrokристаллическая целлюлоза (Avicel PH105) ^б		Порообразователь в оболочке	USP/NF	28,00
	Подытог:			342,00
<u>Внешнее покрытие с тестостероном</u>				
Тестостерон		Активный	USP	0,5
Гипромеллоза 5 сПз		Полимер покрытия	USP	1,34
Гидроксипропил β-циклодекстрин		Растворитель	USP/NF	2,66
Аспартам		Подсластитель	USP/NF	1,00
Ментол		Ароматизатор	USP	0,60
	Подытог:			6,1
	Итого:			348,1

Таблица 8

Характеристика	Значение (n=16)
Возраст_лет	27,3±5,3
Раса_количество (%)	
- белая	11 (69)
- черная	2 (13)
- желтая	1 (6)
- другая	2 (13) ^a
BMI_кг/м ²	23,5±3,4
Противозачаточное средство_количество (%)	
- гормональное	11 (69)
- комбинированная пероральная противозачаточная пиллюля	8 (50)
- IUD (левоноргестрел)	2 (13)
- влагалищное кольцо (прогестин и эстроген)	1 (6)
- негормональное	1 (6)
- никакое	4 (25,0)
Общее количество тестостерона_нг/мл	0,2±0,1
Свободный тестостерон_пг/мл	1,9±0,7 ^b
ДГТ_нг/мл	0,1±0,03
3α-диол-G_нг/мл	2,0±1,9
E ₂ _пмоль/л	207±147 ^c
SHBG_нмоль/л	114±120
Альбумин_г/л	44,7±1,5

Значения с плюс-минус представляют собой средние значения $\pm$ SD. Чтобы выразить количество общего тестостерона в наномолях на литр, умножьте на 3,467; чтобы выразить свободный тестостерон в пикомолях на литр, умножьте на 3467. Чтобы выразить общий ДГТ в наномолях на литр, умножьте на 3,44. Чтобы выразить 3 α -диол-Г в наномолях на литр, умножьте на 2,13.

Все базовые уровни представляют собой средние значения уровней перед введением доз плацебо, 0,25, 0,50, 0,75 мг.

^a Проценты в сумме не составляют 100% из-за округления чисел.

^b Измерено только у 11 пациентов; у 5 пациентов значения были ниже НПКО.

^c Измерено только у 15 пациентов; у 1 пациента значение было ниже НПКО.

Таблица 9

	Доза (мг)	$t_{1/2}$ * (мин)	T_{max} * (мин)	Площадь под фармакокинетической кривой 0-230 с учетом базовой линии ** (нг*мин/мл)	C_{max} ** (нг/мл)	MRT * (мин)
Тестостерон (нг/мл) ^а	0,25	49,8±16,0	15,6±5,4	194 (37,2)	3,79 (39,9)	57,7±12,2
	0,50	49,7±22,4	15,1±5,5	266 (37,6)	5,31 (37,8)	55,6±13,9
	0,75	58,5±24,6	14,3±5,3	337 (34,7)	6,73 (39,6)	59,5±16,4
Свободный тестостерон (нг/мл) ^б	0,25	42,3±14,6	15,6±5,1	0,95 (51,8)	0,021 (39,7)	52,6±11,6
	0,50	55,7±27,5	14,4±5,5	1,51 (40,2)	0,032 (37,6)	57,1±15,6
	0,75	51,1±26,4	12,8±6,3	1,87 (47,8)	0,043 (45,7)	51,4±14,5

^a Нормальный диапазон общего тестостерона = 0,14-0,66 нг/мл (Davison et al., 2005).

^b Нормальный диапазон свободного тестостерона = 0,00072-0,0036 нг/мл (Davison et al., 2005).

Чтобы выразить количество общего тестостерона в наномолях на литр, умножьте на 3,467; чтобы выразить свободный тестостерон в пикомолях на литр, умножьте на 3467.

MRT = среднее время нахождения

* среднее значение $\pm$ SD

** среднее геометрическое (% CV)

Таблица 10

	Доза (мг)	$t_{1/2}$ * (мин)	T_{max} * (мин)	Площадь под фармакокинетической кривой 0-230** (нг*мин/мл)	C_{max} ** (нг/мл)	MRT * (мин)
Дигидротестостерон (нг/мл)	0,25	45,1 $\pm$ 10,5	27,5 $\pm$ 4,5	20,6 (44,9)	0,285 (42,5)	75,7 $\pm$ 14,4
	0,50	44,5 $\pm$ 16,8	28,0 $\pm$ 4,1	28,8 (37,9)	0,404 (37,6)	73,4 $\pm$ 14,8
	0,75	50,5 $\pm$ 30,4	27,5 $\pm$ 4,5	34,4 (41,3)	0,465 (43,5)	81,5 $\pm$ 36,3

Контрольный диапазон ДГТ=<0,29 нг/мл (Davison et al., 2005)

Чтобы выразить количество общего ДГТ в наномолях на литр, умножьте на 3,44.

* среднее значение $\pm$ SD

** среднее геометрическое (%CV)

Пример 7. Разработка композиции ядра с буспироном

Композиция ядра с буспироном была основана на ядре с 50 мг силденафила. Те же самые эксципиенты применяли в разработке ядра с буспиронгидрохлоридом и схожем способе получения «прямым прессованием». Композиция объединяет нерастворимый в воде наполнитель (безводный двукальциевый фосфат) с нерастворимым в воде связывающего агента (микрокристаллическая целлюлоза) и небольшое количество супердезинтегрирующего агента (натриевая соль кроскармеллозы). Эта композиция разработана для достижения постоянной релаксации напряжений в ядре и разрушения барьерной оболочки (после того, как вода проникнет через барьерную оболочку), и быстрого высвобождения буспиронгидрохлорида (после разрушения оболочки).

Применяли способ получения «прямым прессованием» и выбирали сорта для прямого прессования безводного двукальциевого фосфата (A-Tab от компании Innophos) и микрокристаллической целлюлозы (PH Avicel 200 от компании FMC Biopolymer) для обеспечения хороших реологических свойств и возможности образовать твердые таблетки.

Композиция ядер с 10 мг буспиронгидрохлорида

Образец	Вещество	Количество (мг на таблетку)	Количество (%)	Функция
1.	Буспиронгидрохлорид	10,0	3,08	Активный агент
2.	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH-200)	97,5	30,00	Наполнитель/связывающий агент
3.	Безводный дикальциевый фосфат (A-TAB)	200,1	61,57	Наполнитель
4.	Натриевая соль кроскармеллозы (Ac-Di-Sol)	13,0	4,00	Дезинтегрант
5.	Стеарат магния (растительный источник)	4,4	1,35	Лубрикант
	Итого	325,0	100,0	

Ядра, полученные с применением этой композиции и способа смешивания, обладали хорошими физическими свойствами, хорошей

однородностью состава и быстро распадались (меньше, чем за 1 минуту), обеспечивая полное растворение буспиронгидрохлорида в течение 15 минут (с применением Apparatus 3 Фармакопеи США 3, 250 мл буфера из ацетата натрия с pH 4,5 и 20 погружений в минуту). Результаты испытаний суммированы в таблицах 11-14 ниже.

Таблица 11

Физические свойства ядер с 10 мг буспиронгидрохлорида

Свойство ядра	Результаты испытаний
Прочность на истирание (100 вращений)	0,14%
Прочность на истирание (375 вращений)	0,33%
Диапазон времени разрушения (6 ядер)	18-25 секунд
(Результаты для партии № 2112/46)	

Таблица 12

Время (минуты)	% Растворенной части (6 таблеток)	
	Среднее	Диапазон
15	98	97-99
30	100	99-101
45	100	99-101
60	100	99-102

Способ испытания = Apparatus 3 Фармакопеи США, 250 мл буфера ацетата натрия с pH 4,5, 20 погружений в минуту. Результаты для партии № 2112/46

Разработка барьерного покрытия для ядер с буспионом

Композиция барьерного покрытия и способ были разработаны для перфорированной обкладочной машины. Оболочка разработана так, чтобы выпускать АФИ спустя 120-180 минут после начала *in vitro* испытания на растворение. Нерастворимую в воде оболочку (этилцеллюлоза 20 сПз [Ethocel 20]) объединяли с микрокристаллической целлюлозой [Avicel PH 105]), чтобы позволить воде контролируемо поступать внутрь и вызывать постепенную релаксацию напряжения внутри ядра и, в конечном

итоге, вызывать разрывание нерастворимой оболочки рН-независимым образом.

Ту же самую суспензию для создания оболочки и способ создания оболочки применяли для ядер с буспиронгидрохлоридом, как и для ядер с силденафилом.

Таблица 13

Композиция суспензии для создания барьерного покрытия

Вещество	Количество	Функция
Этилцеллюлоза 20 сПз (Ethocel 20)	30,0 г	Нерастворимый в воде полимер оболочки
Микрокристаллическая целлюлоза (PH Avicel 105)	60,0 г	Мембранное средство регулирования
Этанол 96%	1000 мл	Растворитель

Ядра с буспиронгидрохлоридом массой по 10 мг в экспериментальной загрузке машины покрывали оболочками, чтобы определить количество барьерного покрытия, необходимого для достижения отсроченного высвобождения между 120 и 180 минутами и чтобы определить эффект стадии термической обработки (отвердевания) после создания барьерной оболочки.

Отобранные образцы высушивали в лабораторном термостате в течение 15 часов при 60 градусах Цельсия и испытывали повторно, чтобы определить эффект термической обработки. Результаты суммированы в таблице 14.

Таблица 14

Времена разрушения образцов таблеток с буспиронгидрохлоридом, покрытых барьерной оболочкой, массой 10 мг, до и после термической обработки в лабораторном термостате

Время распыления (минуты)	120	135	150	165
Масса распыленной суспензии (г)	1191	1339	1487	1638
Средняя масса оболочки (мг/таблетка)	34,9	39,4	43,3	48,4

а) Время разрушения образцов, испытанных до термической обработки (n=6)				
Среднее (минуты)	75,0	102,3	123,7	155,2
Диапазон (минуты)	66-81	84-127	107-133	142-197
SD (минуты)	4,9	16,2	9,9	20,8
б) Время разрушения образцов, испытанных после термической обработки (n=6)				
Среднее (минуты)	не испытывали	128,0	142,2	не испытывали
Диапазон (минуты)		92-188	118-162	
SD (минуты)		32,3	15,6	

Партия № 2112/56

Термическая обработка = 15 часов при 60 градусах Цельсия в лабораторном термостате.

Результаты показывают, что необходима масса оболочки приблизительно 44 мг, чтобы достичь времени разрушения между 120 и 180 минутами после термической обработки, и что стадия термической обработки увеличивает среднее время разрушения приблизительно на 20 минут.

Следующую загрузку машины ядрами с буспиронгидрохлоридом массой 10 мг покрывали барьерной оболочкой, чтобы исследовать термическую обработку в машине для нанесения оболочки.

Таблица 15

Времена разрушения образцов таблеток с буспиронгидрохлоридом, покрытых барьерной оболочкой, массой 10 мг, до и после термической обработки в машине для нанесения оболочки

Время распыления (минуты)	140	154	154	154
Масса распыленной суспензии (г)	1400	1525	1525	1525
Средняя масса оболочки (мг/таблетка)	40,6	43,7	-	-

Время термической обработки (минуты)	0	0	60	90
Время разрушения (n=6)				
Среднее (минуты)	100,0	135,3	149,2	145,4 #
Диапазон (минуты)	77-116	125-157	132-159	116-175 #
SD (минуты)	15,9	13,1	9,7	15,6 #

Проведено испытание на 12 таблетках

Партия № 2112/60

Результаты были схожи с результатами первоначального испытания с созданием оболочки, указывая на то, что необходимо приблизительно 44 мг оболочки, чтобы достичь целевого времени разрушения в 120-180 минут при совместной термической обработке в течение 60 минут в машине для нанесения оболочки. Нагревание в течение 90 минут не приводит к значимому изменению среднего времени разрушения, указывая на то, что «затвердевание» завершается за 60 минут.

Подводя итог, обнаружено, что необходима масса барьерной оболочки между 35 мг и 50 мг на одно ядро, предпочтительно, приблизительно 44 мг на одно ядро, чтобы получить необходимое запаздывание перед разрушением ядер с биспиронгидрохлоридом. Судя по всему, стадия нагревания (затвердевания) необходима для стабилизации оболочки, предотвращения изменений во времени разрушения при хранении таблеток в оболочке. Обнаружено, что стадия нагревания (затвердевания) добавляет приблизительно 20-30 минут к среднему времени разрушения таблеток (сравнивая покрытые оболочкой таблетки до и после термической обработки).

Пример 8. Клиническое исследование

Рандомизированное, перекрестное исследование с контролем для сравнения фармакокинетических профилей двух комбинированных продуктов, раствора для сублингвального введения с капсулированной таблеткой в сравнении с комбинированной таблеткой, содержащей и тестостерон, и силденафилцитрат, на здоровых предменопаузальных пациентках. В общей сложности 12 пациенткам в случайной последовательности вводили композицию 1

(F1): тестостерон (0,5 мг) сублингвально в виде раствора, с последующим через 2,5 часа введением капсулированной таблетки, содержащей 50 мг силденафила в виде силденафилцитрата, или композицию 2 (F2): фиксированную комбинацию, таблетку, состоящую из внутреннего компонента ядра, 50 мг силденафила в виде цитрата силденафила, с полимерной оболочкой, разработанной для высвобождения силденафилцитрата через 2,5 часа после принятия таблетки. Таблетка в оболочке с ядром из силденафила покрыта дополнительной немедленно растворяющейся полимерной оболочкой с тестостероном, которая высвобождает 0,5 мг тестостерона сублингвально в течение 2 минут.

Первой целью этого исследования было сравнение фармакокинетики сублингвально вводимого циклодекстрина тестостерона с последующим введением силденафилцитрата в виде капсулированной таблетки (F1) с таковой тестостерона и силденафилцитрата, вводимых в виде одной таблетки, разработанной для высвобождения компонент в определенном временном интервале (F2).

Вторичной целью было исследование временного интервала, в котором тестостероновая оболочка комбинированной таблетки растворяется сублингвально.

Материалы и способы

Образцы цельной крови с ЭДТА у 12 пациенток, получавших дозы лекарственного средства композиции 1 (F1) и композиции 2 (F2) в случайном порядке, забирали до введения дозы (-10 минут) и через 5, 10, 15, 20, 25, 30, 60, 90, 120, 135, 145, 165, 180, 195, 210, 225, 240, 270, 300, 330, 360, 390, 450, 570, 690, 810, 930 и 1590 минут после введения дозы.

Образцы крови для анализа на содержание тестостерона (Т), свободного тестостерона (FT) и дигидро-тестостерона (ДГТ) забирали до введения дозы и через 5, 10, 15, 20, 25, 30, 60, 90, 120, 145, 160, 240 и 1590 минут после введения дозы (всего 14 моментов времени).

Концентрации тестостерона, дигидро-тестостерона и свободного тестостерона определяли как описано в примере 6.

Образцы крови для анализа на содержание силденафила (S) и

N-десметил-силденафила (NDS) забирали для F1 через 145, 165, 180, 195, 210, 225, 240, 270, 300, 330, 360, 390, 450, 570, 690, 810, 930 и 1590 минут после введения дозы (всего 18 моментов времени) и для F2 до введения дозы и через 10, 30, 60, 90, 120, 135, 145, 165, 180, 195, 210, 225, 240, 270, 300, 330, 360, 390, 450, 570, 690, 810, 930 и 1590 минут после введения дозы (всего 25 моментов времени).

Концентрации силденафила (S) и N-десметил-силденафила (NDS) определяли при помощи ВЭЖХ-МС/МС следующим образом.

Образцы плазмы людей смешивали в вихревой мешалке, и 0,5 мл образца переносили в чистую пробирку, в которую добавляли 20 мкл внутреннего стандартного раствора (10 нг/мл) в метаноле и смешивали в вихревой мешалке. Затем добавляли 4 мл метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ), пробирки закрывали колпачками и встряхивали в течение 10 минут и затем центрифугировали в течение 5 минут при 2000 g. Пробирки помещали в скороморозильный аппарат, и на дне замораживался слой воды. Надосадочный раствор переносили в чистую пробирку и выпаривали до степени сухого состояния под потоком азота. Остаток восстанавливали при помощи 200 мкл восстанавливающего растворителя (50/50: MeOH/H₂O, содержащего 0,1% уксусной кислоты), переносили в стеклянные пробирки для автоматического пробоотборника и устанавливали на лотке автоматического пробоотборника. Для ВЭЖХ-МС/МС анализа вводили пробы объемом 7 мкл.

Анализ ВЭЖХ-МС/МС осуществляли с применением следующего оборудования:

Аналитическая система: Applied Biosystem / MDS SCIEX API-4000 тройной квадрупольный масс-спектрометр с программным обеспечением Analyst

Режим: положительный мониторинг множественных реакций

Поверхность раздела фаз: ионораспыление (Турбораспыление)

ВЭЖХ-система: система Co-sense от Shimadzu

ВЭЖХ колонка: Phenomenex Kinetex, C18 с размерами 100 × 2,1 мм, размер частиц 2,6 мкм

Измерения (M/z):

Силденафил	475/283
N-десметил-силденафил	461/283
D ₈ -N-десметил-силденафил	469/283

Фармакокинетический анализ

Программным обеспечением, которое применяли для фармакокинетического анализа, было программное обеспечение Watson 7.2 Bioanalytical LIMS (Thermo Electron Corporation, Филадельфия, США).

C_{max} и T_{max} считывали из наблюдаемых величин. Период полувыведения вычисляли из невзвешенной линейной регрессии log-трансформированных данных, определенных в фазе выведения фармакокинетического профиля. Площадь под кривой (0-последний) определяли как площадь под кривой зависимости концентрации от времени от первого момента времени до последнего момента времени с измеримой концентрацией лекарственного средства при помощи линейной/лог-линейной трапециевидной модели. Площадь под фармакокинетической кривой (0-∞) определяли путем экстраполяции от момента времени регистрации последней измеримой концентрации лекарственного средства (C_p) до бесконечности. Это делали путем деления наблюдаемой концентрации в последний момент времени на константу скорости выведения, определенную при помощи линейной регрессии данных зависимости C_p от времени (стандартный способ экстраполяции). T_{lag} определяли как первый момент времени с измеримой концентрацией.

Результаты

В общей сложности 12 пациенток в случайном порядке получали и композицию 1 (F1), и композицию 2 (F2).

Таблица 16

Фармакокинетические параметры тестостерона (Т), свободного тестостерона (FT) и дигидро-тестостерона (ДГТ), силденафила (S) и N-десметил-силденафила (NDS).

Доза	Cmax (нг/мл)	Tmax (часы)	Площадь под кривой (0-последний) (нг*часы/мл)	T1/2 (часы)	Константа скорости (λz) (1/часы)
F1	5,66±1,82	0,229±0,063	5,13±1,08	0,615±0,107	1,16±0,207
F2	8,06±2,07	0,205±0,065	7,69±2,49	0,629±0,088	1,12±0,167
Фармакокинетические параметры для свободного тестостерона					
Доза	Cmax (нг/мл)	Tmax (часы)	Площадь под кривой (0-последний) (нг*часы/мл)	T1/2 (часы)	Константа скорости (λz) (1/часы)
F1	0,0318±0,0117	0,250±0,0645	0,0276±0,0167	0,652±0,196	1,16±0,380
F2	0,0455±0,0181	0,242±0,0693	0,0449±0,0216	0,593±0,109	1,21±0,239
Фармакокинетические параметры для дигидро-тестостерона					
Доза	Cmax (нг/мл)	Tmax (часы)	Площадь под кривой (0-последний) (нг*часы/мл)	T1/2 (часы)	Константа скорости (λz) (1/часы)

F1	0,492±0,169	0,438±0,0722	1,07±0,488	1,80±1,00	0,504±0,273		
F2	0,645±0,232	0,485±0,0337	1,22±0,568	1,40±0,841	0,676±0,366		
Фармакокинетические параметры для силденафила							
Доза	Cmax (нг/мл)	Tmax (часы)	Площадь под кривой (0- последний) (нг*часы/мл)	Площадь под кривой экстрап. (0- бесконечность) (нг*часы/мл)	Tlag (часы)	T1/2 (часы)	Константа скорости (λz) (1/часы)
F1	268±141	3,88±1,08	577±204	596±203	3,23±0,494	3,87±2,04	0,217±0,0856
F2	173±82,7	3,10±0,642	476±133	500±136	2,74±0,616	4,69±2,02	0,175±0,0722
Фармакокинетические параметры для N-десметил-силденафила							
Доза	Cmax (нг/мл)	Tmax (часы)	Площадь под кривой (0- последний) (нг*часы/мл)	Площадь под кривой экстрап. (0- бесконечность) (нг*часы/мл)	Tlag (часы)	T1/2 (часы)	Константа скорости (λz) (1/часы)
F1	55,5±20,2	4,00±1,28	194±90,6	203±92,4	3,29±0,620	5,21±1,16	0,144±0,0599
F2	42,7±18,3	3,34±0,789	155±50,2	171±55,6	2,78±0,717	7,07±2,26	0,113±0,0568

Средние концентрации тестостерона и свободного тестостерона в профилях плазма-время, измеренных после перорального введения однократной дозы тестостерона (0,5 мг) с применением режимов дозирования F1 и F2 у здоровых предменопаузальных пациенток, показаны на фигурах 12 и 13.

Средние концентрации силденафила в профилях плазма-время, измеренных после перорального введения однократной дозы силденафила (50 мг) с применением режимов дозирования F1 и F2 у здоровых предменопаузальных пациенток, показаны на фигуре 14. Поскольку тестостерон является эндогенным в плазме, для всех вычислений концентрацию до введения дозы вычитали из измеренной концентрации после введения дозы. Расчетные концентрации применяли для вычислений РК. Одну пациентку исключили из вычислений РК для группы дозирования F2 с анализом тестостерона, дигидро-тестостерона и свободного тестостерона. Еще одну пациентку не включили в вычисления РК свободного тестостерона для группы дозирования F1.

Фармакокинетические результаты показывают, что тестостерон быстро всасывался с T_{max} в диапазоне между 10 и 20 минутами и средним периодом полувыведения приблизительно 37 минут. Результаты для свободного тестостерона показывают картину, сопоставимую с результатами для тестостерона. Однако, T_{max} и период полувыведения для дигидро-тестостерона и были больше, чем для тестостерона. Отмечено, что средняя площадь под фармакокинетической кривой для тестостерона, дигидротестостерона и свободного тестостерона с дозированием F2 была выше по сравнению с дозированием F1.

Высвобождение силденафила задерживалось и не начиналось вплоть до приблизительно трех часов после первого дозирования. Среднее T_{max} для силденафила составляло почти 4 часа с дозированием F1 и чуть более чем 3 часа с дозированием F2. N-десметил-силденафил имел схожий паттерн результатов с силденафилом, т.е. T_{max} составил только на несколько минут больше и период полувыведения был сопоставим. Отмечено, что средняя площадь под фармакокинетической кривой для силденафила и N-десметил-силденафила с дозированием F1 выше по сравнению с

дозированием F2.

$T_{\max}-T_{lag}$ для силденафила с применением дозирование F2 составило $3,10-2,74=0,36$ ч (см. таблицу 16), что указывает на то, что максимальная концентрация силденафила была достигнута очень быстро после разрушения ядра устройства для доставки двойного лекарственного средства.

Пример 9

Ядра с композицией, как показано в таблице 17, покрывали оболочкой массой 21,5 мг этилцеллюлозы/avicel (1:1 мас./мас.). In vitro испытания на растворимость проводили с применением прибора растворения dissolution apparatus no. II Фармакопеи США (Prolabo, Rowa techniek BV) с частотой вращения 50 оборотов в минуту и объемом среды 1000 мл при 37°C (n=6). Примененная растворяющая среда представляла собой цитратный буфер с pH 4,5. Количество растворенного силденафила определяли непрерывно по поглощению УФ света при длине волны 291 нм.

Представительные примеры растворения индивидуальных таблеток изображены на фигуре 15.

Таблица 17

Композиция ядер

Вещество	Количество (мг на таблетку)
Силденафилцитрат	70,24
Микrokристаллическая целлюлоза (Avicel PH-200)	102,88
Безводный двукальцевый фосфат (A-TAB)	102,88
Натриевая соль кроскармеллозы (Ac-Di-Sol)	12,0
Стеарат магния (растительный источник)	12,0
Всего	300,0

Пример 10.

Представительные примеры испытания на растворимость индивидуальных таблеток с покрытыми оболочкой ядрами с композицией, как показано в таблице 18, изображены на фигуре 16.

In vitro испытания на растворимость проводили с применением прибора для растворения Фармакопеи США dissolution apparatus no. II (Prolabo, Rowa techniek BV) с частотой вращения 50 оборотов в минуту и объемом среды 1000 мл при 37°C (n=6). Примененная растворяющая среда представляла собой цитратный буфер с pH 4,5. Количество растворенного силденафила определяли непрерывно по поглощению УФ света при длине волны 291 нм.

Таблица 18

Композиция покрытых ядер

Силденафилцитрат	70,24
Безводный двукальцевый фосфат (A-TAB)	102,88
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH200)	102,88
Натриевая соль кроскармеллозы (Ac-Di-Sol)	12,00
Стеарат магния (растительный источник)	12,00
Этилцеллюлоза 20 сПз	14,00
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH105)	28,00
Всего	342,00

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Таблетка для сублингвального введения стероида, где указанная таблетка содержит ядро и оболочку (наружную оболочку) на наружной поверхности указанного ядра и, необязательно, оболочку, которая отделяет указанное наружную оболочку от указанного ядра (разделительная оболочка), причем указанная наружная оболочка содержит смесь из:

стероида в аморфной форме в количестве между приблизительно 0,1-10 мг;

полимера оболочки в количестве между приблизительно 0,25-25 мг; и

воды в количестве между приблизительно 0,0-10% масс./масс. от наружной оболочки.

2. Таблетка по п.1, где смесь содержит указанный стероид в количестве между приблизительно 0,2-5,0 мг; указанный полимер оболочки в количестве между приблизительно 0,5-12,5 мг; и воду в количестве между приблизительно 0,0-5% масс./масс. от наружной оболочки.

3. Таблетка по п.1, где смесь дополнительно содержит циклодекстрин или поливинилпирролидон или их комбинацию в количестве между 0,25-25 мг.

4. Таблетка по п.2, где смесь дополнительно содержит циклодекстрин или поливинилпирролидон или их комбинацию в количестве между 0,5-12,5 мг.

5. Таблетка по любому из п.п.1-4, содержащая разделительную оболочку, которая отделяет указанную наружную оболочку от указанного ядра.

6. Таблетка по любому из п.п.1-5, где указанное ядро и указанная необязательная разделительная оболочка имеет объем между 50-1000 мм³.

7. Таблетка по любому из п.п.1-6, где ядро содержит целлюлозу, неорганическую соль и первый активный ингредиент.

8. Таблетка по любому из п.п.1-7, где указанная разделительная оболочка содержит гидрофобный полимер и гидрофильное вещество.

9. Таблетка по любому из п.п.1-8, где смесь указанной наружной

оболочки дополнительно содержит подсластитель и/или ароматизатор.

10. Таблетка по любому из п.п.1-9, где указанная разделительная оболочка представляет собой pH-независимую оболочку.

11. Таблетка по любому из п.п.1-9, где указанная разделительная оболочка представляет собой pH-зависимую оболочку, предпочтительно растворимую в кислоте оболочку или кишечнорастворимую оболочку.

12. Таблетка по любому из п.п.1-11, где указанный стероид в аморфной форме представляет собой тестостерон или его функциональный аналог.

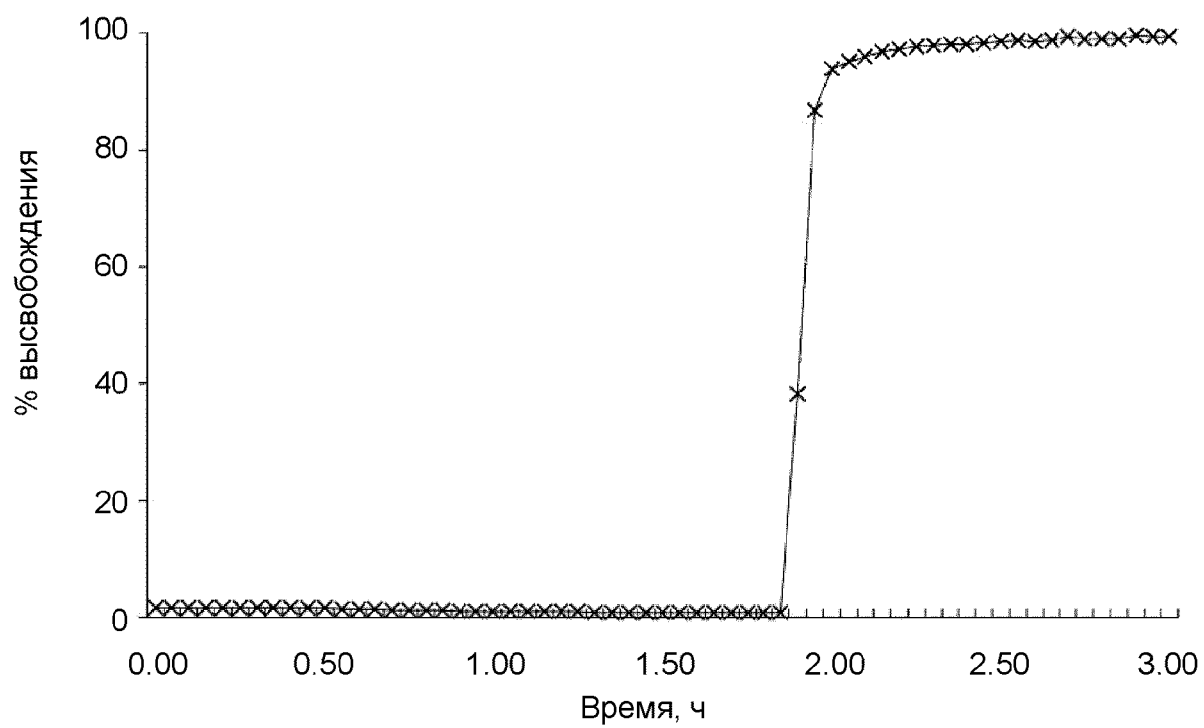
13. Таблетка по любому из п.п.1-12, где указанное ядро содержит 10-60% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы, 20-70% масс./масс. неорганической соли в качестве наполнителя, и 0,1-30% масс./масс. активного ингредиента, выбранного из группы, состоящей из ингибитора PDE5, агониста рецептора 5HT1A и ингибитора нейтральной эндопептидазы.

14. Таблетка по п.13, где неорганическая соль представляет собой безводный двухосновный фосфат кальция или дегидратированного сульфата кальция.

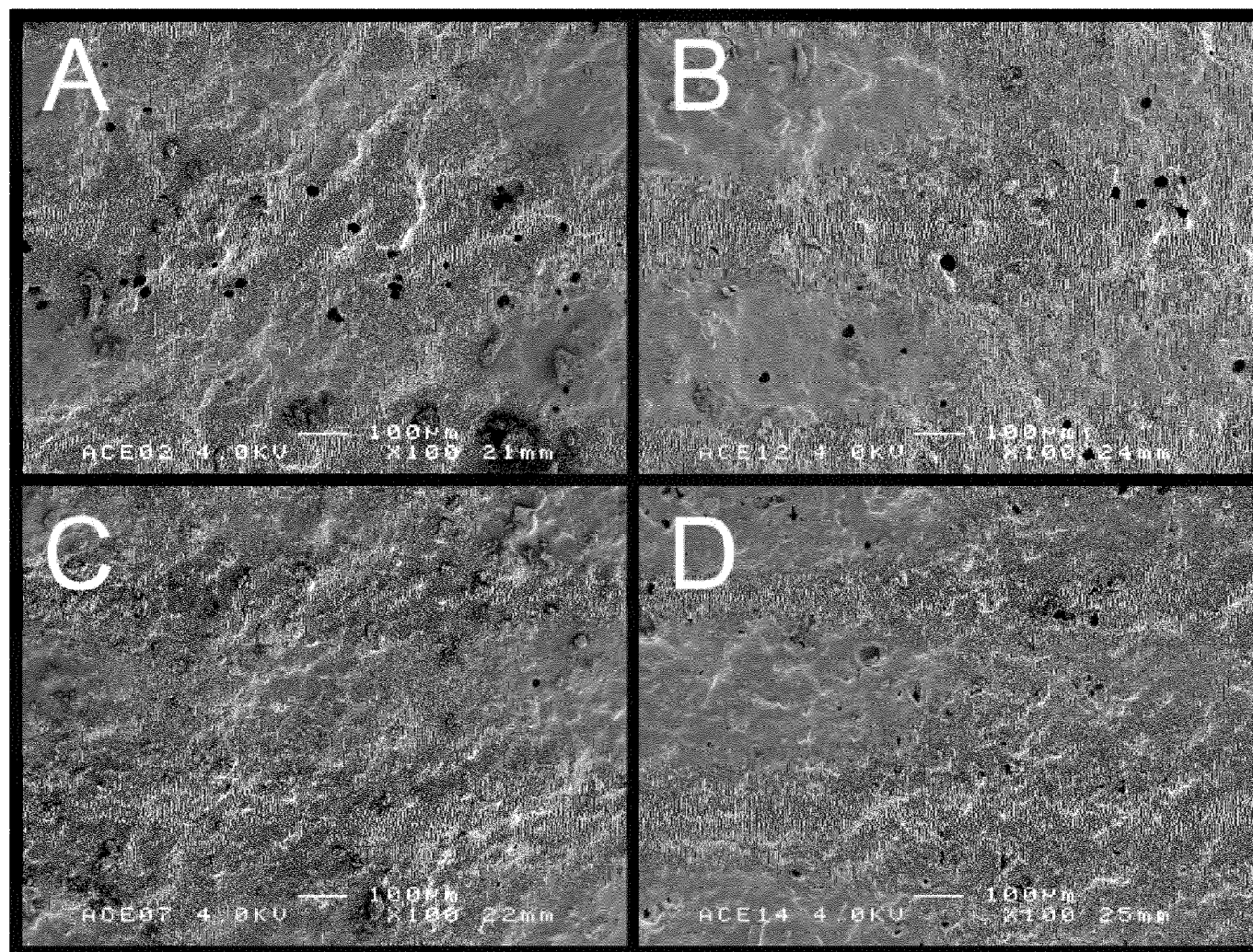
15. Таблетка по любому из п.п.1-14, для применения при лечении у мужчин или женщин: половой дисфункции, отсутствия желания или эректильной дисфункции, и, предпочтительно, для применения при лечении расстройства гипоактивного полового влечения (HSDD).

16. Способ введения стероида человеку, причем указанный способ включает предоставление субъекту, нуждающемуся в этом таблетки по любому из п.п. 1-14, где указанный субъект удерживает таблетку во рту в течение между 10 секундами - 5 минутами, после чего указанный субъект впоследствии проглатывает указанную таблетку.

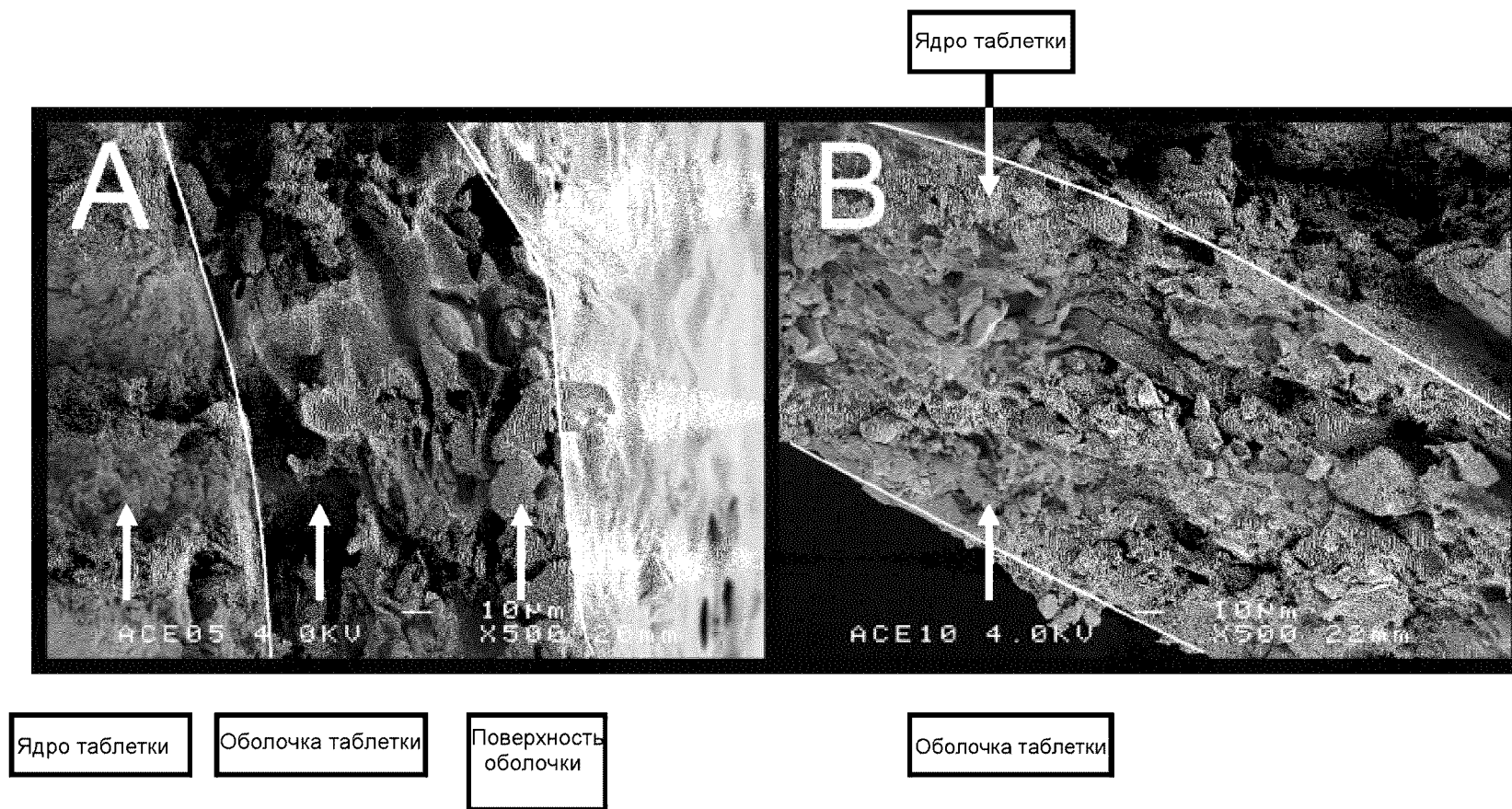
По доверенности



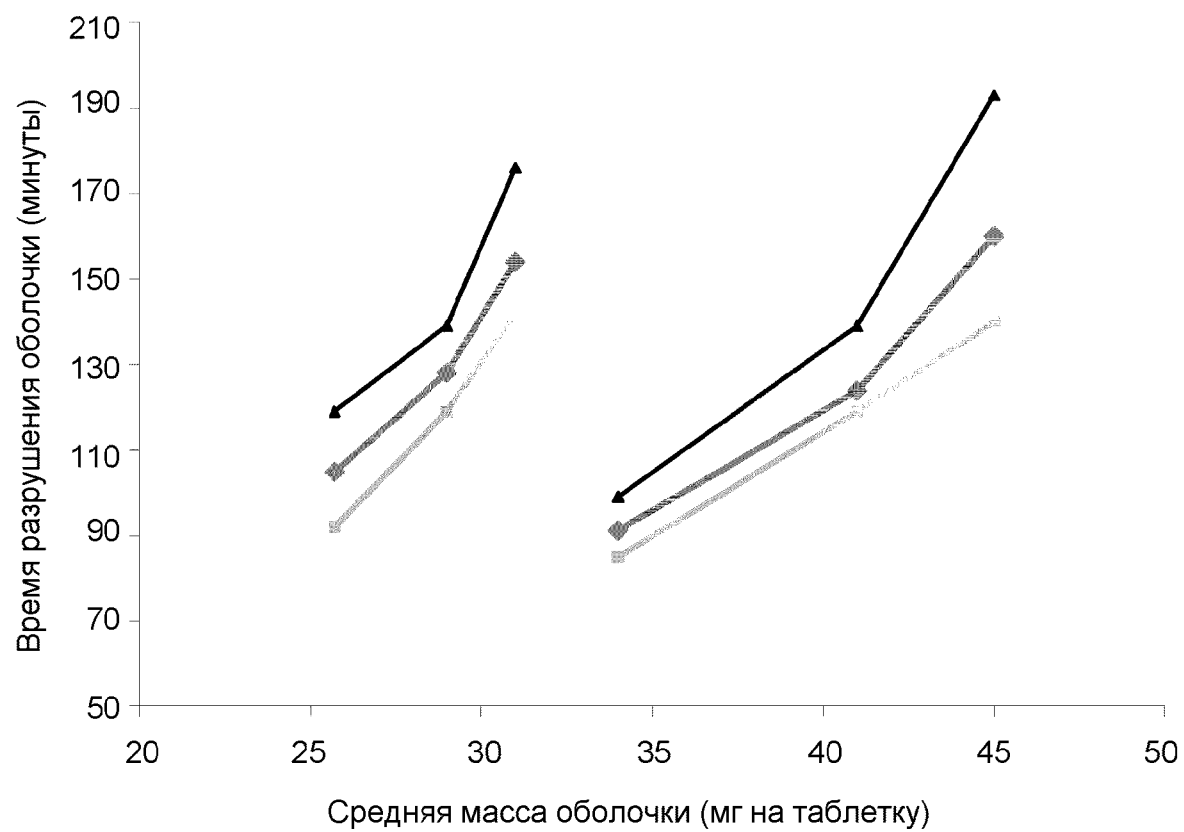
ФИГ.1



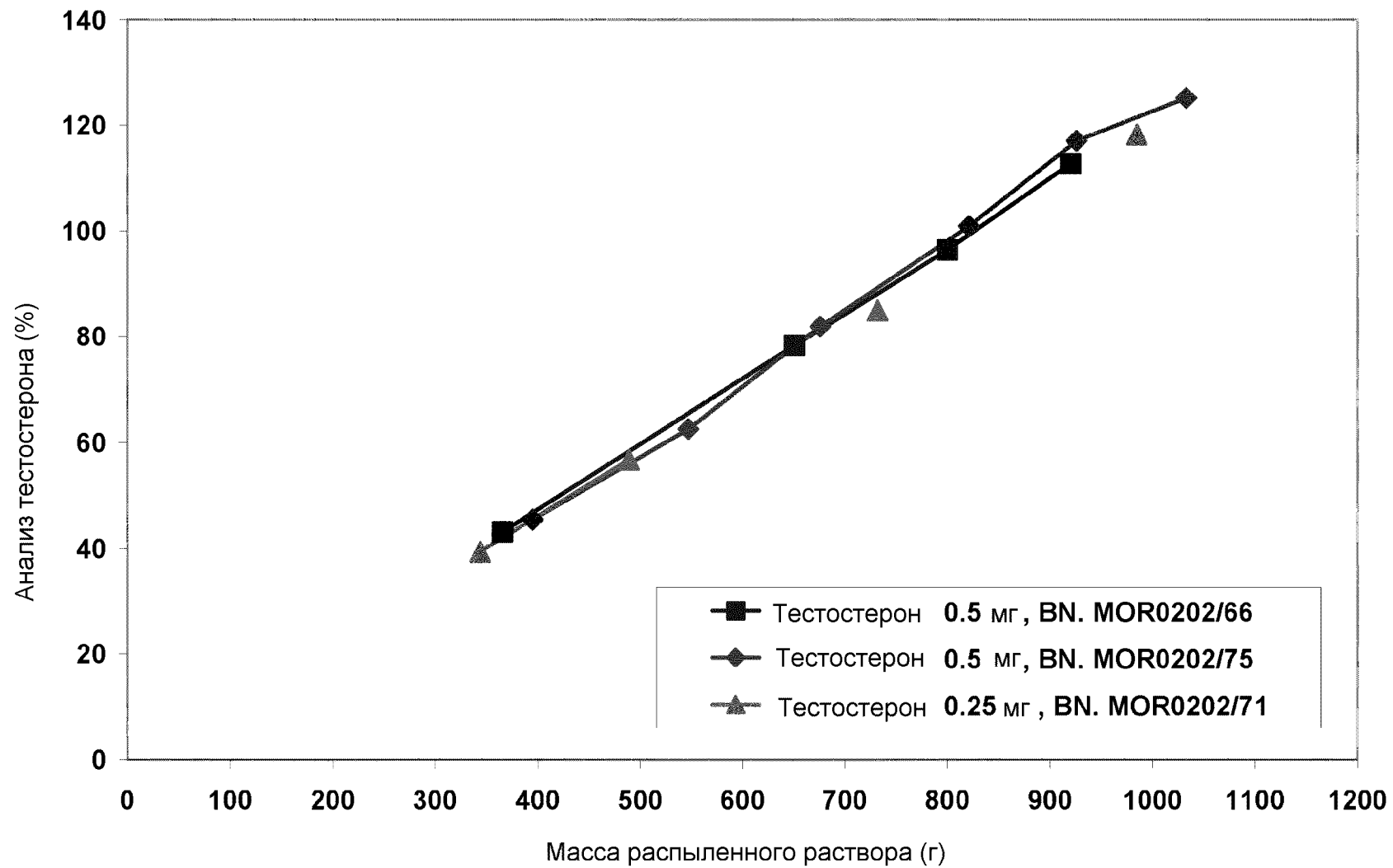
ФИГ.2



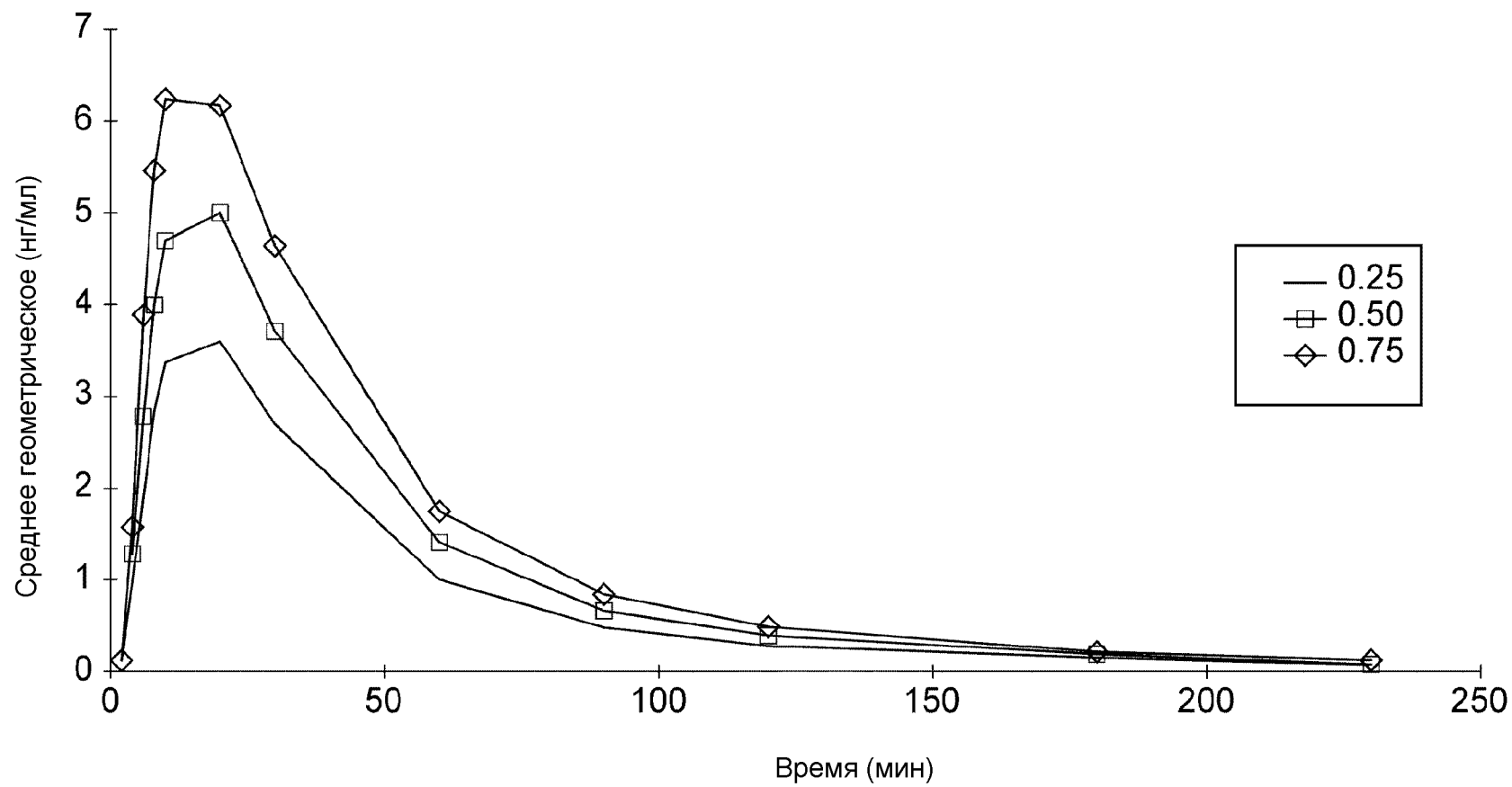
ФИГ.3



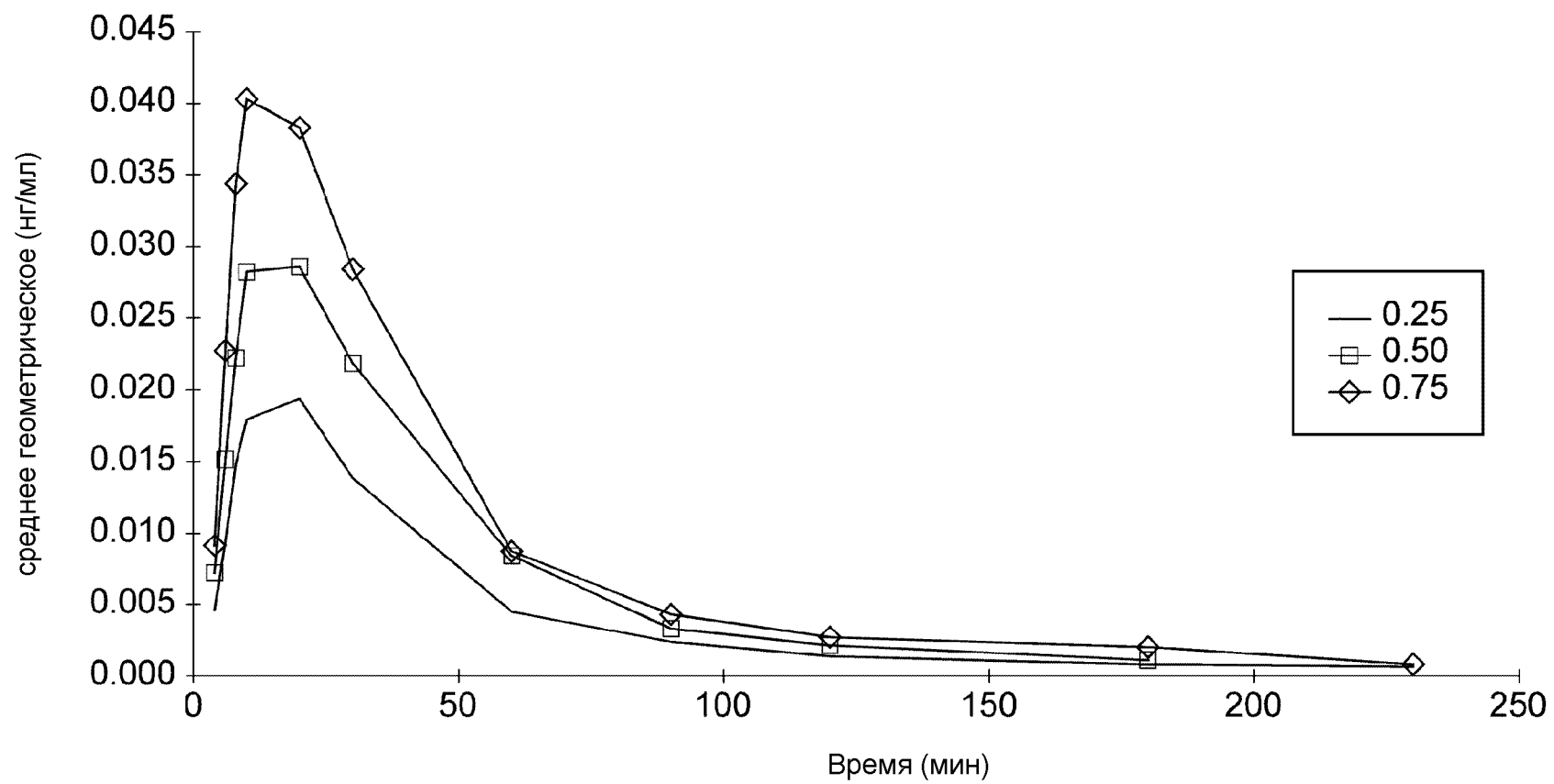
ФИГ.4



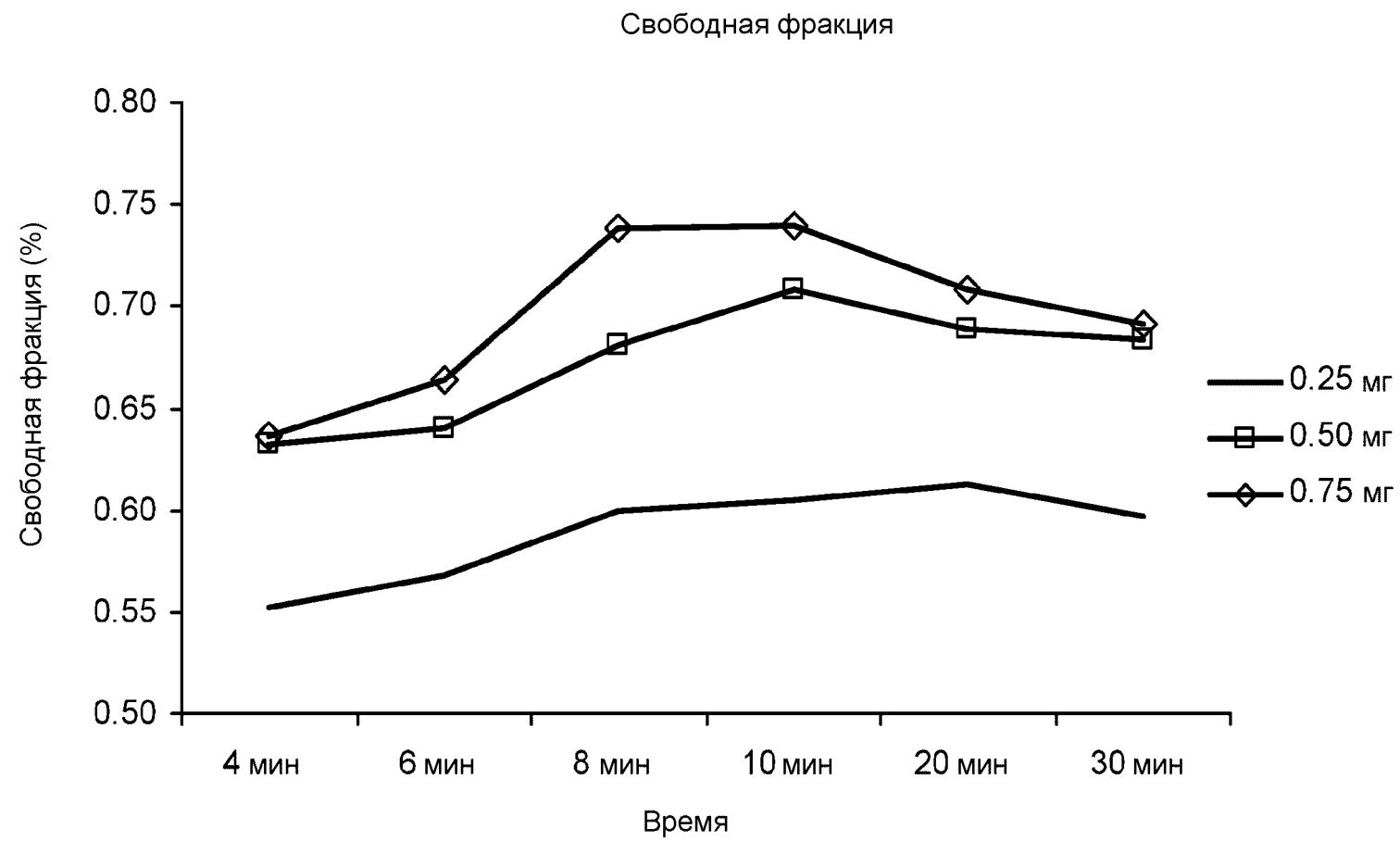
ФИГ.5



ФИГ.6

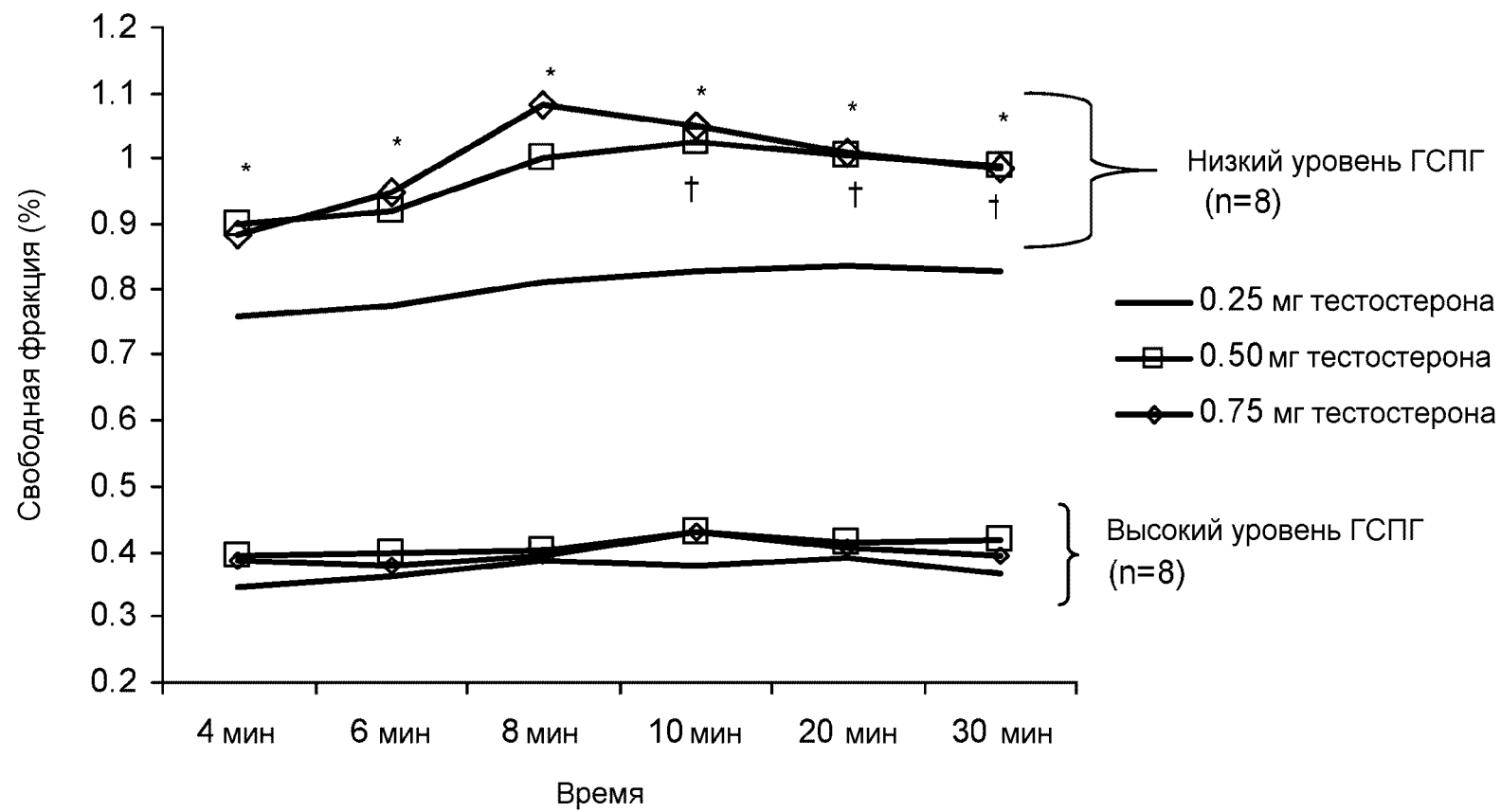


ФИГ.7

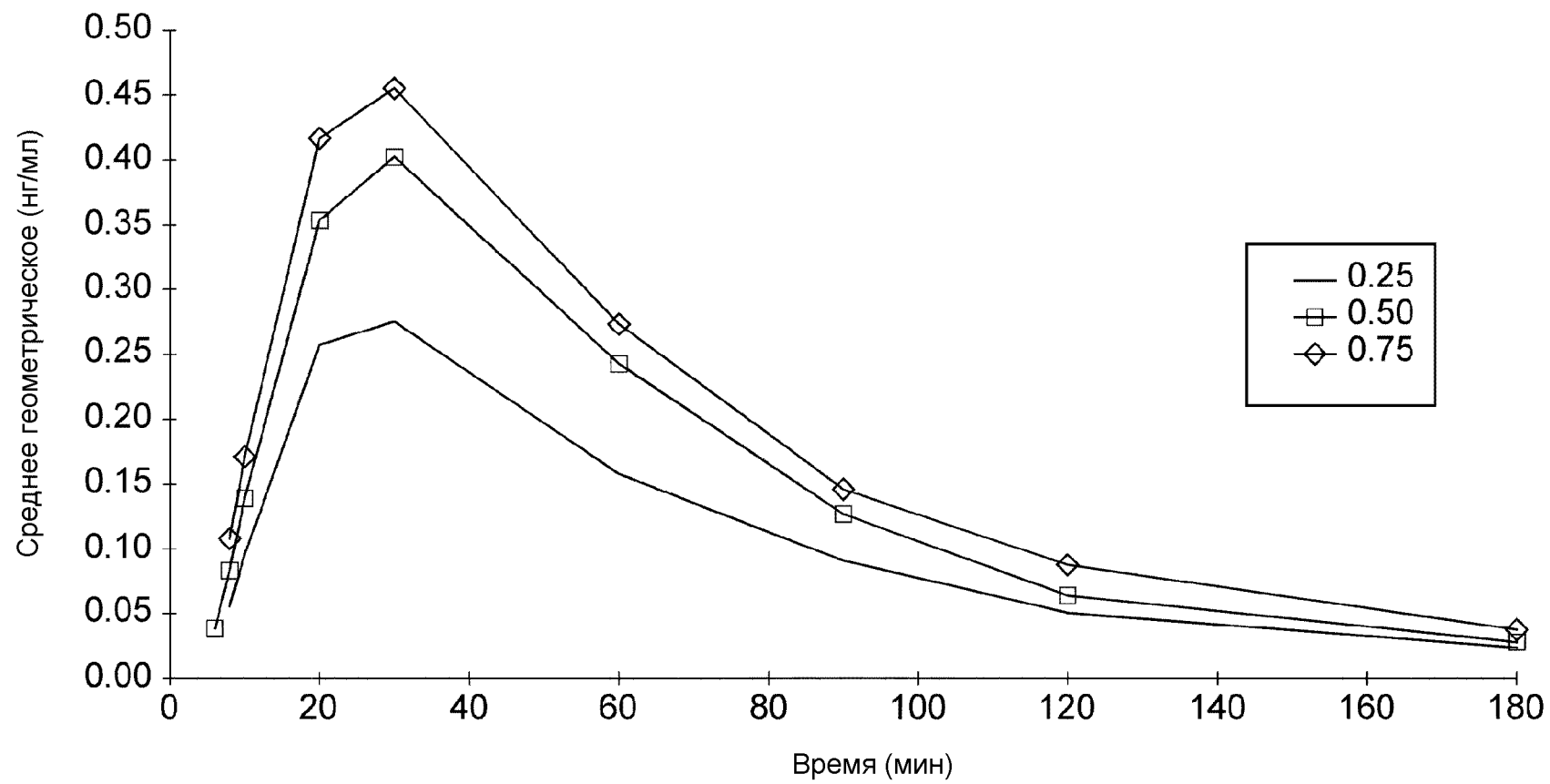


ФИГ.8

ГСПГ группы и свободная фракция тестостерона

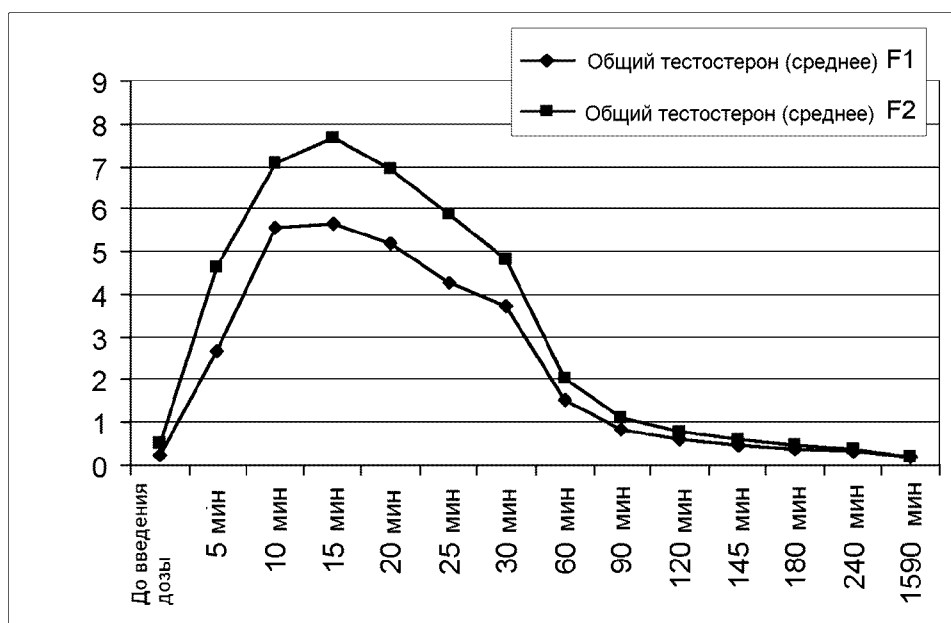


ФИГ.9

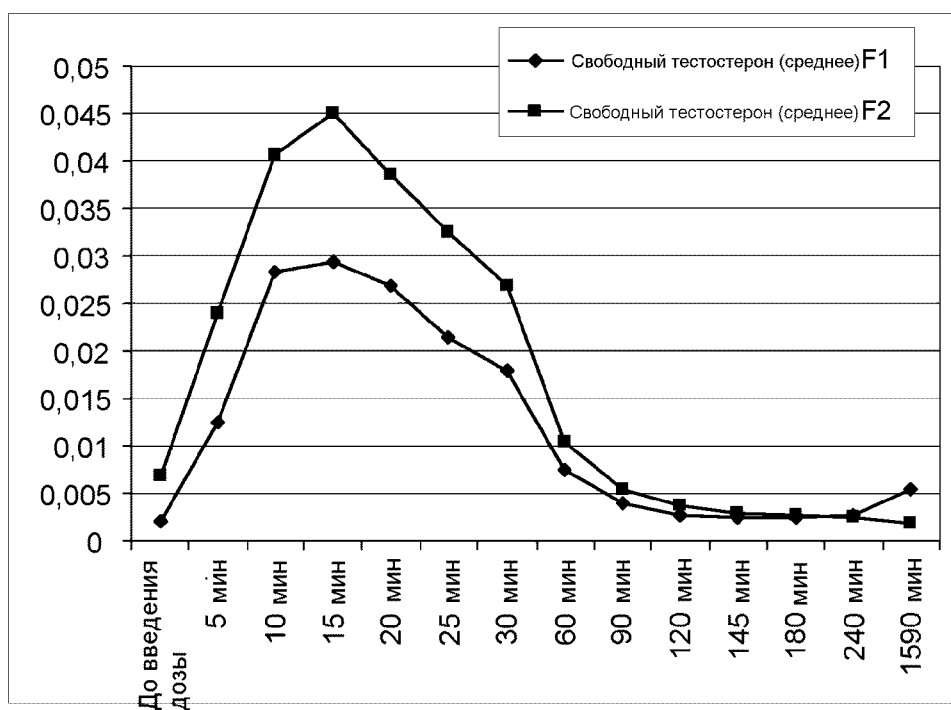


ФИГ.10

А

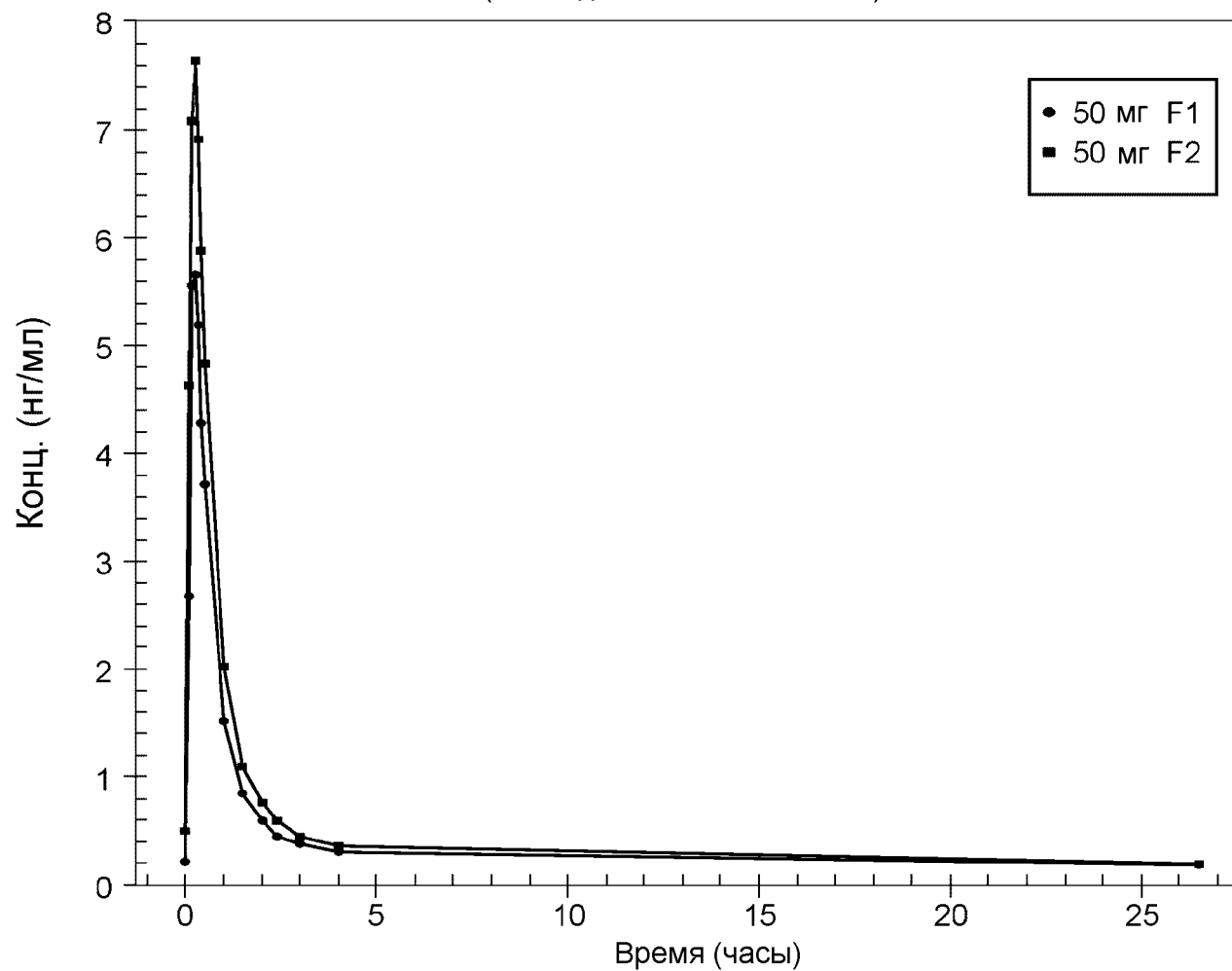


В



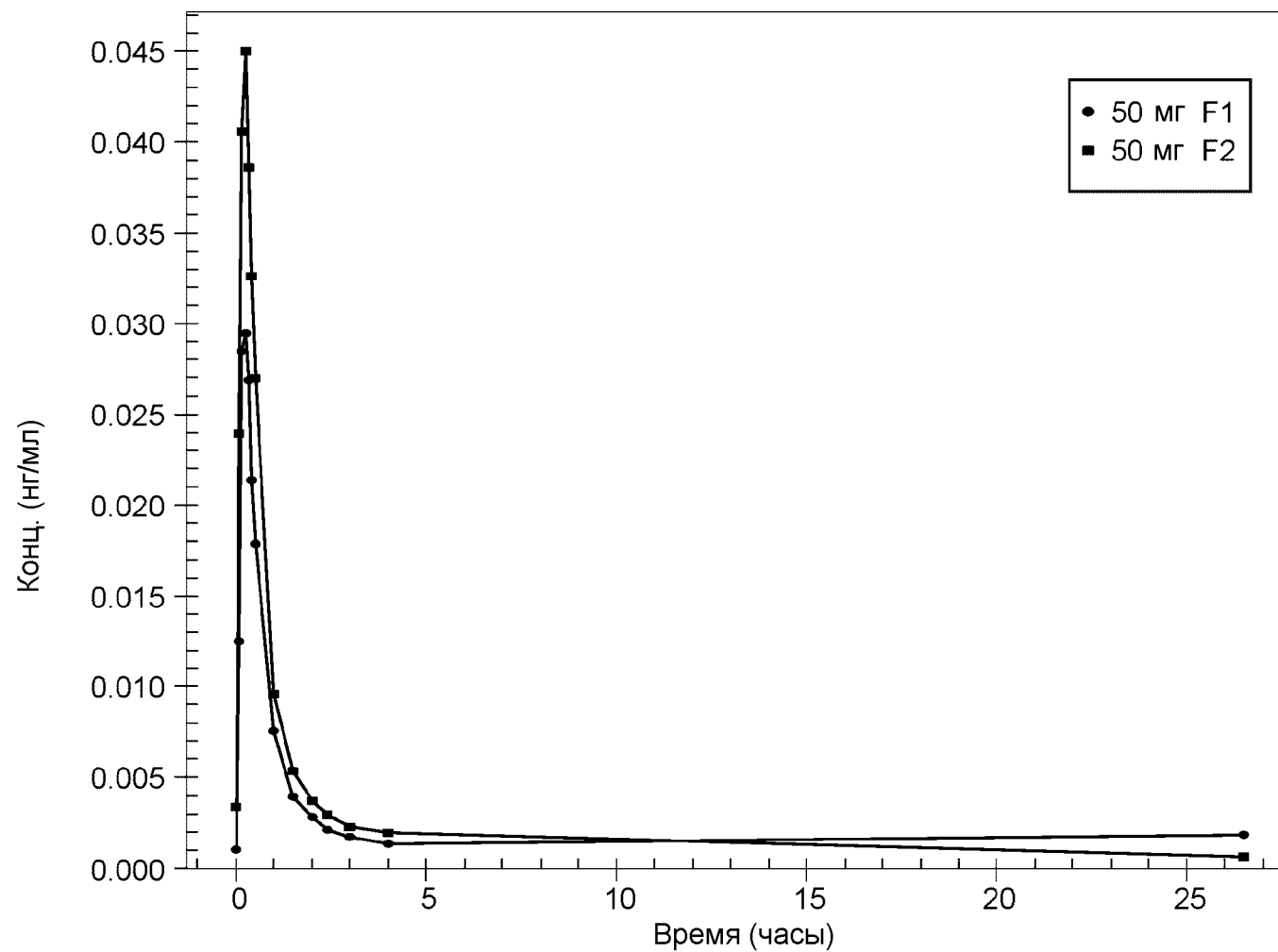
ФИГ.11

График зависимости средней концентрации тестостерона (плазма)
от времени в 1 день исследования для дозы 50 мг
(Исследование 4168110002)



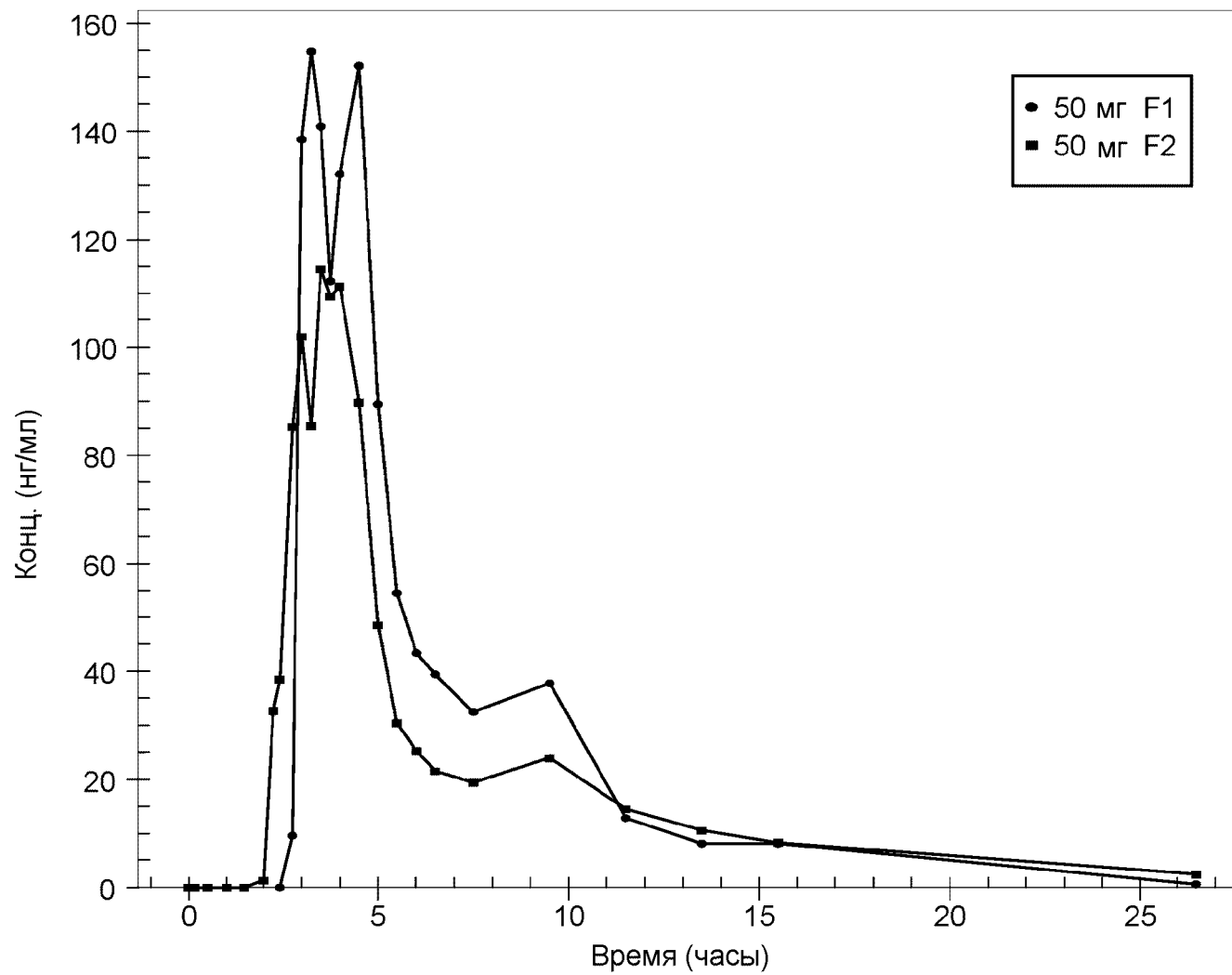
ФИГ.12

График зависимости средней концентрации свободного тестостерона (плазма)
от времени в 1 день исследования для дозы 50 мг
(Исследование 4168110002)

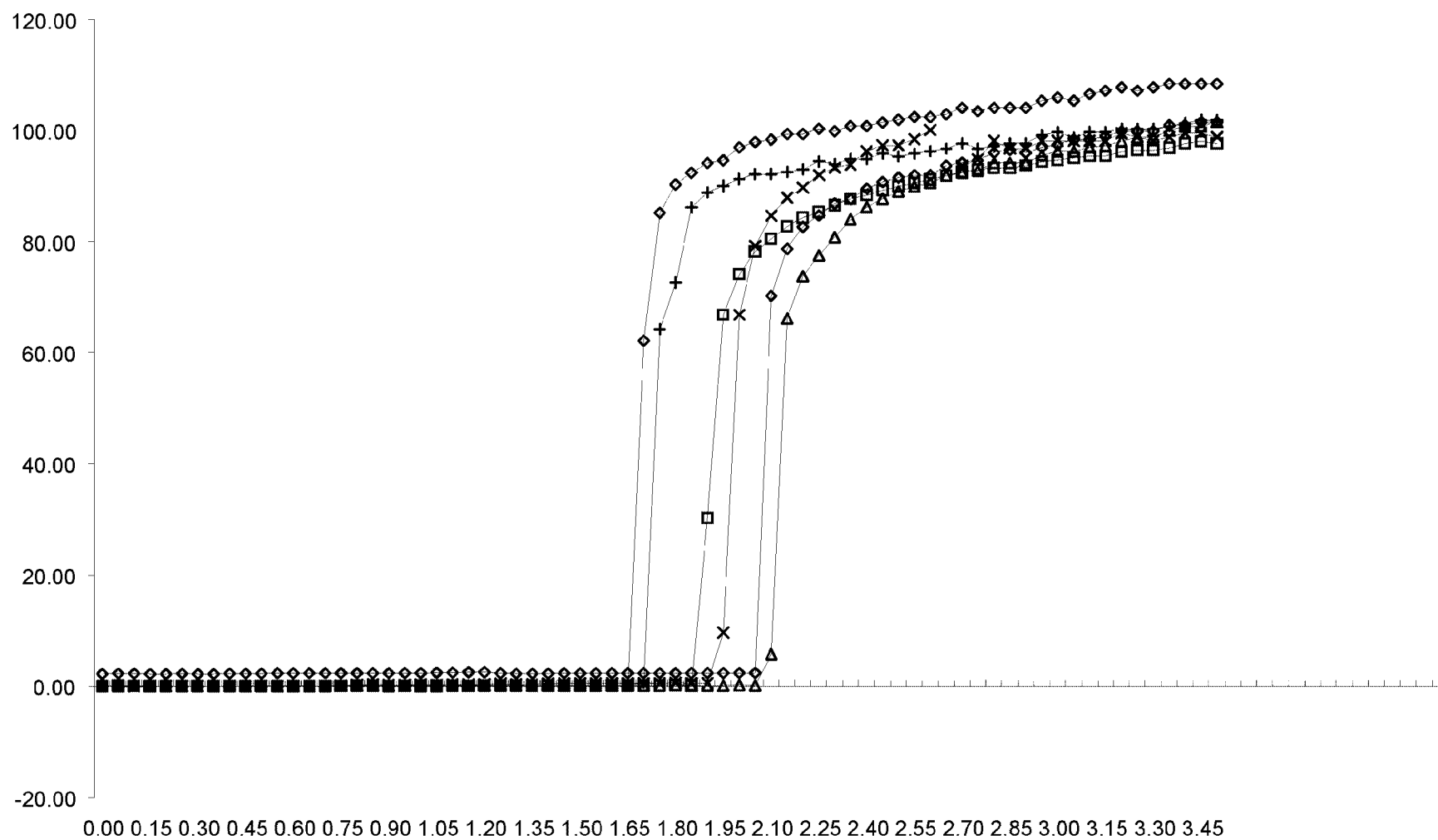


ФИГ.13

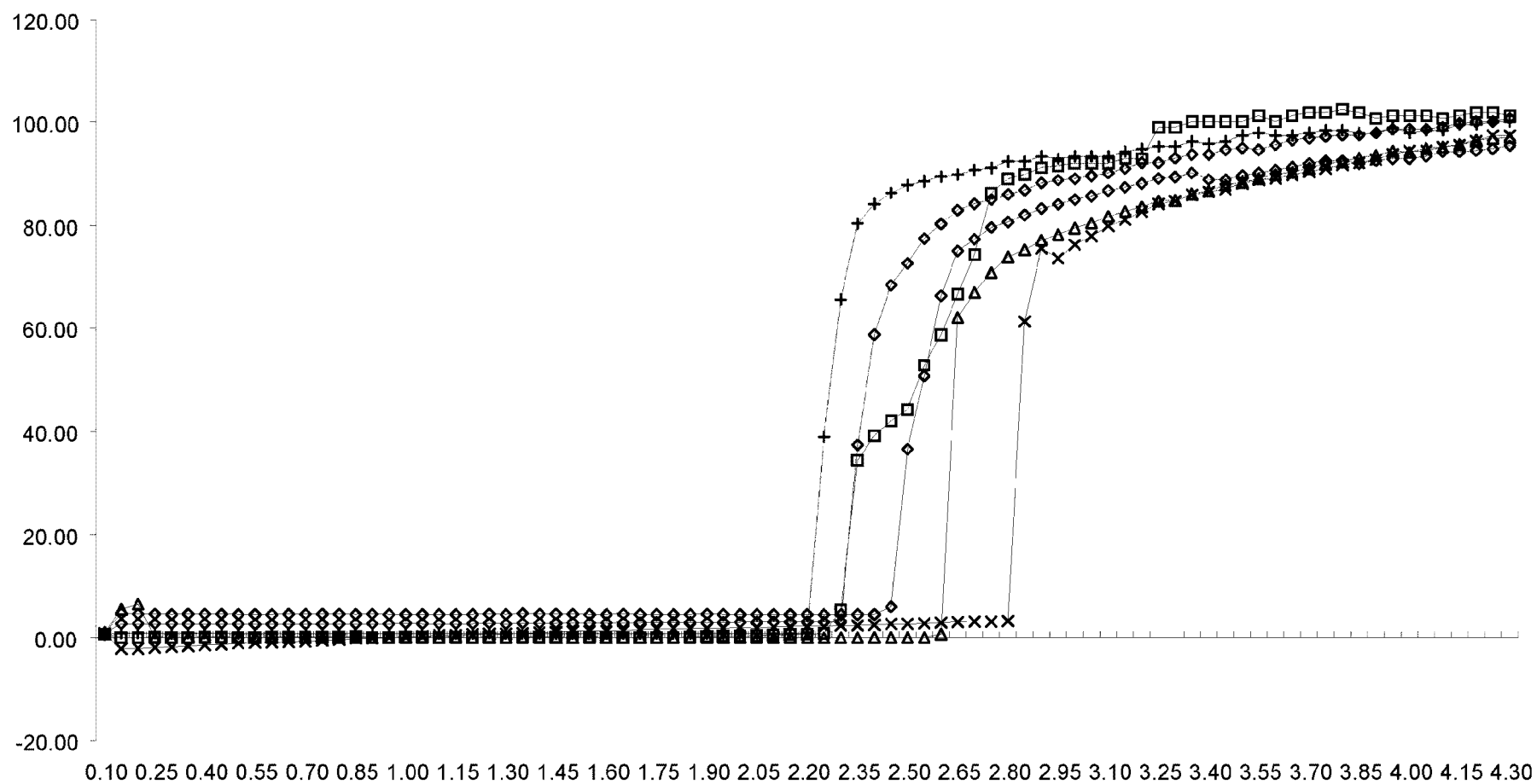
График зависимости средней концентрации силденафила (плазма)
от времени в 1 день исследования для дозы 50 мг
(Исследование 4168110002)



ФИГ.14



ФИГ.15



16/16

ФИГ.16

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

201992463

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/568 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

В. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61K

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
EAPATIS, Patentscope, USPTO, Espacenet, Reaxys, PubMed

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	WO 2005/107810 A2 (EMOTIONAL BRAIN BV, NL), 17.11.2005, формула изобретения п.п. 1-24	1,3,4,15
Y	RU 2227022 C2 (КОЛУМБИЯ ЛАБОРАТОРИЗ (БЕРМУДА) ЛИМИТЕД, GB), 20.04.2004, с.7 посл.абз. – с.8, с.10 абз.2, с.10 посл. абз., с. 15 Пример таблетки тестостерона	1,12,15
Y	RU2233176 C2 (САЙДЕКС ИНК., US), 27.07.2004, с.5 строки 2-6, с.7 строки 10-38, с.15 строки 23-35, с.16 строки 28-33, с.17 строки 17,20-25, с.18 строки 6-10,32,42-44	1,3,4,11,12,15
A	KR 2011 0089771 (HANMI HOLDINGS CO LTD, KR), 09.08.2011, реферат, формула изобретения, параграфы 22, 26, 27, 30, 33, 34	1
A	WO2010/089775 A2 (GETZ PHARMA RES, IN; PATIL ATUL [IN]; KADAM ANIL, NA; KRISHNAN ANANDI, NA; PAIGANKAR SAMEER, IN), 12.08.2010, формула изобретения п.п. 10-14, 18	8
A	C.Wang et al.: "Testosterone Replacement Therapy Improves Mood in Hypogonadal Men--A Clinical Research Center Study", J Clin Endocrinol Metab, 81 (10), 3578-83, Oct 1996, abstract, DOI: 10.1210/jcem.81.10.8855804	3,4,12,15
A	B.Salehian et al.: "Pharmacokinetics, Bioefficacy, and Safety of Sublingual Testosterone Cyclodextrin in Hypogonadal Men: Comparison to Testosterone Enanthate--A Clinical Research Center Study", J Clin Endocrinol Metab, 80 (12), 3567-75, Dec 1995, DOI: 10.1210/jcem.80.12.8530600	3,4,12,15

☐ последующие документы указаны в продолжении

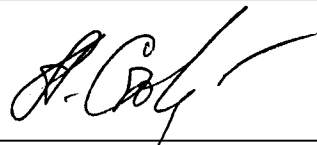
* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке
«Е» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее
«О» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
"Р" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочающий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочающий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **09/04/2020**

Уполномоченное лицо:
Заместитель начальника Управления экспертизы
Начальник отдела химии и медицины



А.В.Чебан